

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 3

LUGLIO-SETTEMBRE 2023



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT
WWW.AULSS6.VENETO.IT

InfoFarma è membro di:



INDICE

Editoriale

PAG. 3

PAG. 4 DOSSIER: Analisi dell'utilizzo
dei farmaci nel paziente
anziano



PAG. 24 Pillola dalla letteratura



PAG. 28
Attualità in terapia



PAG. 44
Dati dalla
FARMACOVIGILANZA



PAG. 55
News da EMA



Aggiornamento sui farmaci

PAG. 56 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 20 Giugno 2023 al 20 Settembre 2023

PAG. 64 Nuove Indicazioni (NI)
dal 20 Giugno 2023 al 31 Agosto 2023

PAG. 67 Lista farmaci L. 648/96
dal 16 Giugno 2023 al 15 Settembre 2023



EDITORIALE

Il numero 3 del 2023 di Infofarma è particolarmente corposo e ricco di aggiornamenti. Come editorialisti vogliamo evidenziare, in particolare, il dossier, dedicato alla politerapia nella popolazione anziana e ai rischi ad essa associati.

Il dossier è introdotto da un'analisi dei dati delle prescrizioni farmaceutiche delle due ULSS, di Padova e Verona, che fornisce la dimensione del fenomeno della politerapia, le caratteristiche dei pazienti e i farmaci utilizzati. Questi risultati possono essere utili al fine di identificare e prevenire interazioni farmacologiche, reazioni avverse e patologie iatrogene.

Il dossier prosegue presentando una panoramica sugli strumenti (*screening tools*) maggiormente utilizzati e descritti in letteratura per migliorare l'appropriatezza prescrittiva nei soggetti anziani. Tali strumenti possono risultare efficaci per avviare iniziative di *deprescribing* nei singoli pazienti da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG).

Recenti esperienze locali, intraprese sia nel setting della medicina generale sia in quello delle strutture residenziali per anziani, rappresentano segnali di una sensibilità sempre crescente verso questo fenomeno e le sue ricadute nell'assistenza e nella qualità di vita degli anziani. In questo senso, il "Progetto RIVEDO" è un'importante proposta di ricerca che ha come obiettivo la revisione farmacologica negli ospiti delle residenze sanitarie per anziani, in Regione Veneto. Con il supporto di team multidisciplinari, che vedono il coinvolgimento del farmacista clinico nel processo di revisione terapeutica messo in atto dal medico curante, è possibile ottenere significative riduzioni delle possibili inappropriatezze terapeutiche.

Come già nei numeri precedenti, anche nel n. 3 le Lettrici e i Lettori potranno approfondire gli aspetti metodologici della ricerca clinica attraverso l'analisi del randomised clinical trial relativo al farmaco Lecanemab, proposto quale possibile opzione terapeutica per il trattamento della malattia di Alzheimer in fase iniziale, presentato nella rubrica "Pillola dalla letteratura".

Rilevante per la pratica clinica del MMG e per l'attività dei farmacisti dei Servizi Farmaceutici la rubrica "Attualità in terapia" che riporta le valutazioni condotte sui nuovi farmaci per l'emicrania e il farmaco Finerenone (indicato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia renale cronica, e albuminuria, associata a diabete di tipo 2).

In questo numero viene, inoltre, presentata l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini, raccolte nel 2022, nell'ULSS6 e ULSS9. L'articolo termina con un'infografica che sottolinea l'importanza delle segnalazioni e fornisce l'indicazione di nuovi corsi di formazione a distanza dedicati alla farmacovigilanza.

Infine, per quanto riguarda gli aspetti regolatori europei, è riportata la dichiarazione dell'EMA sulla revisione in corso degli agonisti del recettore del GLP-1, mentre per quelli nazionali, il n. 3 si completa con le due rubriche "Aggiornamento sui farmaci: Nuove Entità Terapeutiche e Nuove Indicazioni" e "Nuovi Inserimenti nell'Elenco della L. 648/96".



Buona lettura!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza
Farmaceutica Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza
Farmaceutica Territoriale AULSS9

Roberta Joppi

ANALISI DELL'UTILIZZO DEI FARMACI NEL PAZIENTE ANZIANO

1. La Politerapia nel Paziente Anziano sul Territorio: Lettura dei Dati Locali di Prescrizione dell'Ulss 6 e Ulss 9

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
L. Trentin - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
R. Joppi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

Introduzione

Il progressivo invecchiamento della popolazione e la presenza di condizioni di multimorbidità nell'anziano, associata alle linee guida che suggeriscono regimi terapeutici composti da più farmaci per patologie comuni (es. ipertensione, scompenso cardiaco, diabete), ha determinato la comparsa di complessi regimi polifarmacologici. Tuttavia, a sua volta, la politerapia (PT) è frequentemente associata alla presenza di prescrizioni potenzialmente non appropriate, quali interazioni farmaco-farmaco e interazioni farmaco-patologia, foriere di reazioni avverse (ADR).¹

Al fine di consentire la puntuale identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare una patologia iatrogena, diventa pertanto rilevante conoscere nella popolazione le dimensioni del fenomeno della PT, le caratteristiche dei pazienti e i farmaci utilizzati.

Obiettivo dell'analisi

Scopo del presente contributo è quello di descrivere il fenomeno della PT nel soggetto anziano seguito nell'ambito della Medicina Generale di due Aziende Ulss venete, al fine di:

- calcolare la prevalenza annuale dei soggetti anziani politrattati;
- caratterizzare i pazienti sulla base dei dati anagrafici e terapeutici;
- valutare la frequenza di potenziali rischi dovuti all'associazione di alcuni medicinali.

Prevalenza della politerapia nella popolazione anziana e caratteristiche anagrafiche e terapeutiche dei pazienti

Metodologia utilizzata

Dal data warehouse regionale (SAS-Studio) sono state estratti, per l'anno 2022, tutti i farmaci cronici erogati a persone con età ≥ 65 anni residenti nell'Ulss 6 Euganea e Ulss 9 Scaligera.

A questo scopo sono state considerate tutte le erogazioni effettuate in regime di convenzionata, distribuzione per conto e distribuzione diretta.

Per il conteggio dei farmaci assunti è stato considerato il 4° livello ATC (es. A02BC - inibitori di pompa) al fine di evitare di considerare due volte eventuali switch terapeutici all'interno della medesima categoria farmacologica (es. passaggio nello stesso anno da lansoprazolo a omeprazolo).

È stata considerata come "terapia cronica" l'erogazione di un numero di confezioni ≥ 4 /anno.

Dall'analisi sono stati esclusi:

- 1) tutti i farmaci utilizzati in condizioni acute il cui impiego è temporaneo (es. antimicrobici, soluzioni idratanti e alcuni farmaci respiratori)
- 2) le forme farmaceutiche con basso assorbimento sistemico (es. preparati dermatologici, ginecologici, oftalmologici, supposte, cerotti medicati, spray nasali, gas). Poiché in letteratura non esiste un consenso unanime per la definizione della PT, a causa delle diverse metodologie adottate per rilevarla, è stato deciso di considerare per la

presente analisi la definizione di PT più frequentemente utilizzata negli studi, intesa come l'uso cronico di almeno 5 o più sostanze diverse.² All'interno di questa definizione alcune indagini identificano anche un sottogruppo di pazienti definiti in "iperpoliterapia," ossia in trattamento cronico con un numero di farmaci ≥ 10 .³⁻⁵

Risultati e considerazioni

Come evidenziato dalla **Figura 1**, nel corso del 2022 la maggior parte della popolazione ultrasessantacinquenne ha utilizzato cronicamente almeno 1 farmaco a carico del SSN ($n=84,5\%$). La prevalenza dei pazienti in PT (≥ 5 farmaci) è risultata pari al 35,4% ($n=127.998$); circa 13.683 soggetti (3,8%) sono in iperpoliterapia (≥ 10 farmaci).

La prevalenza dei soggetti con iperpoliterapia non corrisponde a quanto riportato nel rapporto OsMed 2019 di AIFA "L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia", che rileva come il 30% della popolazione anziana assume 10 o più sostanze diverse.⁶ Tale discrepanza può trovare una plausibile spiegazione per la diversa metodologia adottata. In particolare, AIFA non considera nella sua analisi le sole terapie croniche (≥ 4 confezioni/anno), gli ATC di farmaci di impiego «occasionale» (es. antibiotici) né le forme farmaceutiche che difficilmente possono determinare ADR a livello sistemico (es. farmaci ad uso topico).

La prevalenza della PT aumenta progressivamente con l'età; quasi la metà dei soggetti con età ≥ 85 anni (47,3%) assume cronicamente 5 o più farmaci diversi (Figura 2). L'analisi dei dati ha evidenziato la presenza di differenze di genere dove si osserva che la prevalenza d'uso di un numero di farmaci compreso tra 1-4 è maggiore nelle donne. Tale rapporto si inverte invece se si considera la

prevalenza della PT che risulta essere superiore nei maschi (Figura 3). Questo dato è in accordo con quanto già rilevato in uno studio cross-sectional condotto sulle prescrizioni degli anziani residenti in Ontario. Anche in questo caso gli Autori evidenziano una prevalenza maggiore di PT nei maschi associata alla presenza di una più elevata multimorbidità in questa fascia di popolazione.⁷

Figura 1: Prevalenza dei pazienti in politerapia

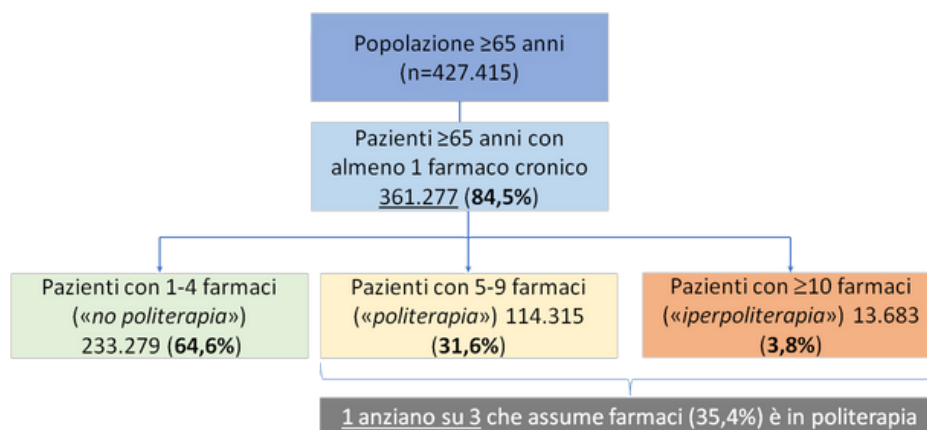


Figura 2: Prevalenza dei pazienti in politerapia (≥ 5 farmaci) per classe di età

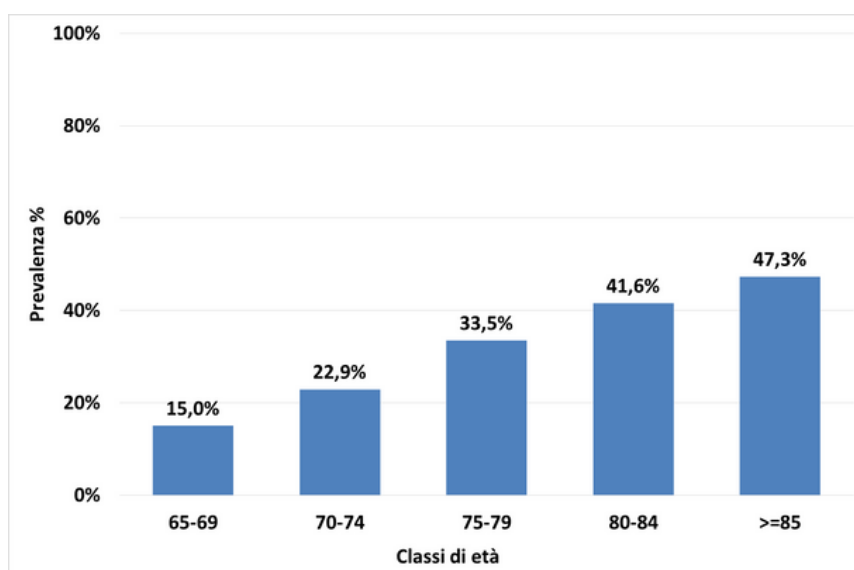
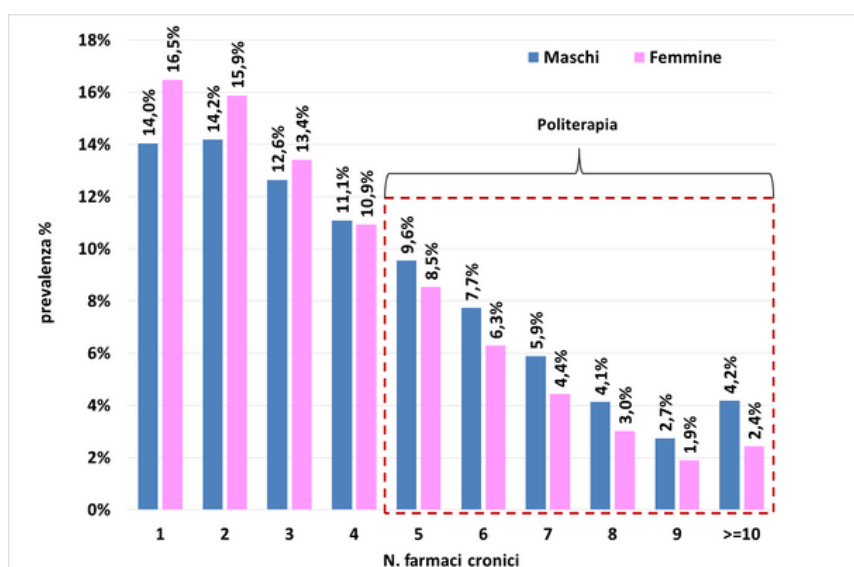


Figura 3: Prevalenza della politerapia per sesso



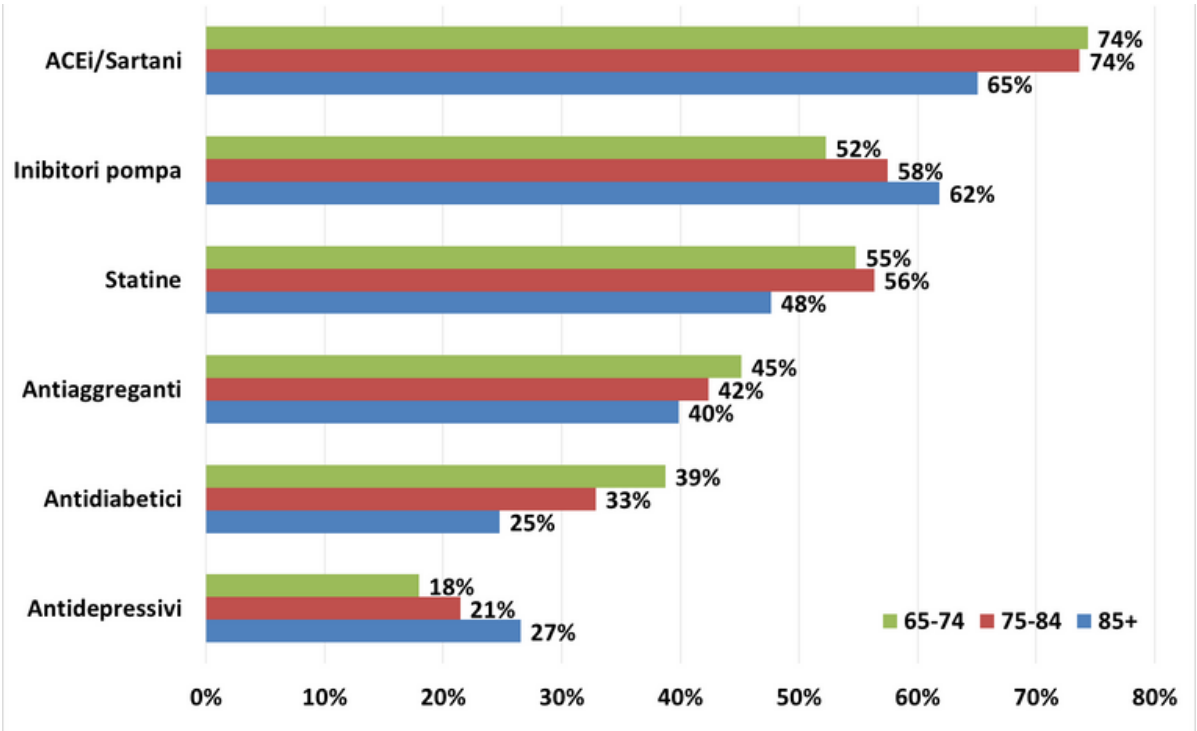
Nella **Tabella 1** sono riportate le categorie terapeutiche di maggior impiego nella coorte dei soggetti in PT dal quale si può rilevare che il 72% dei pazienti è in terapia con un inibitore del sistema renina-angiotensina (ACE-i o sartani), più della metà utilizza un inibitore di pompa, una statina o un beta-bloccante e il 43% un antiaggregante piastrinico. Infine, 1 paziente su 3 è in terapia continuativa con antidiabetici, anticoagulanti orali, diuretici dell'ansa e quasi 1 su 5 utilizza cronicamente un antidepressivo. È interessante notare come l'uso di alcuni farmaci (es. statine, antiaggreganti, antidiabetici) si riduce nei

soggetti ultra 85enni mentre, in questa fascia di età aumenta l'impiego di inibitori di pompa e antidepressivi (**Figura 4**). Questi dati sono in accordo con quanto riportato nel rapporto Osmed che evidenzia come il sotto trattamento di antiaggreganti e statine nei grandi anziani può trovare una spiegazione plausibile nelle caratteristiche di questa parte di popolazione, che avendo un'aspettativa di vita più bassa e un più elevato grado di fragilità mostra un profilo beneficio/rischio meno favorevole rispetto alle fasce più "giovani".⁶

Tabella 1: Principali classi terapeutiche utilizzate dai pazienti in politerapia

ATC	Descrizione	N. Pazienti	%
C09*	ACE-I/SARTANI	91.792	72%
AO2BC	INIBITORI DI POMPA	72.971	57%
C10AA	STATINE	68.739	54%
C07*	BETA-BLOCCANTI	72.245	56%
B01AC	ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI	54.520	43%
A10*	ANTIDIABETICI	41.758	33%
C08*	CALCIO-ANTAGONISTI	40.095	31%
C03CA	DIURETICI MAGGIORI	37.498	29%
B01AF/AE - B01AA*	ANTICOAGULANTI ORALI	36.177	28%
N06A*	ANTIDEPRESSIVI	27.719	22%

Figura 4: Prevalenza uso dei principali gruppi terapeutici nella coorte in politerapia per classi di età



Analisi delle principali interazioni correlate alla politerapia

Metodologia utilizzata

Per tutta la coorte dei pazienti in PT, dal data warehouse regionale (SAS-Studio) sono state estratte, per l'anno 2022, tutti i farmaci cronici erogati in convenzionata.

Per la rilevazione di potenziali interazioni in grado di determinare sanguinamenti sono state considerate le seguenti associazioni di farmaci:

- FANS (M01A*) + [anticoagulanti orali (B01AA, B01AE, B01AF) e/o antiaggreganti piastrinici (B01AC)];
- antiaggreganti piastrinici (B01AC) + anticoagulanti orali (B01AA, B01AE, B01AF);
- antidepressivi SSRI (N06AB) + [anticoagulanti orali (B01AA, B01AE, B01AF) e/o antiaggreganti piastrinici (B01AC) e/o FANS (M01A*)].

Per identificare le potenziali interazioni in grado di generare insufficienza renale e/o iperkaliemia, sono state considerate le seguenti associazioni di farmaci:

- ACE-inibitori/Sartani (C09*) + diuretici ansa (C03CA) + FANS/Coxib (M01A*);
- ACE-inibitori (C09AA or C09BA) + Sartani (C09CA or C09DA);

- ACE-inibitori (C09AA or C09BA) + [risparmiatori del potassio (C03DA) e/o sali di potassio (A12BA)].

Per l'identificazione delle interazioni è stata usata la banca dati Micromedex.⁸

Risultati e considerazioni

La letteratura internazionale evidenzia che le principali cause di ospedalizzazioni causate da ADR a farmaci sono quelle relative ai sanguinamenti e a iperkaliemia.⁹⁻¹⁰ La maggior parte di queste ADR sono determinate da interazioni farmacologiche.¹¹ I dati della **Figura 5** mostrano che l'uso concomitante di 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento è comune nella popolazione anziana in PT ed è osservato in 15.876 anziani (12,4% della coorte). Inoltre l'uso concomitante di queste associazioni cresce all'aumentare dell'età (9,5% nella popolazione tra i 65-74 anni, 12,9% tra i 75-84 anni e 15,0% tra gli over 85 anni).

Le potenziali associazioni di farmaci in grado di determinare iperkaliemia sono meno frequenti e interessano il 5,5% dei pazienti in PT. Anche in questo caso il rischio di interazioni aumenta progressivamente con l'età ed interessa il 5,9% dei grandi anziani (**Figura 6**).

Figura 5: Prevalenza dei pazienti a rischio di sanguinamento

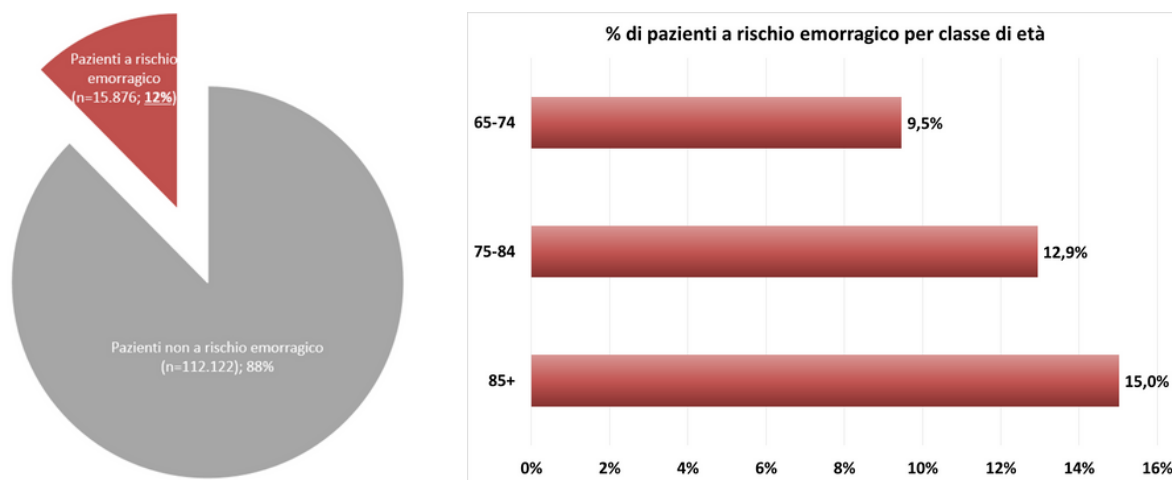
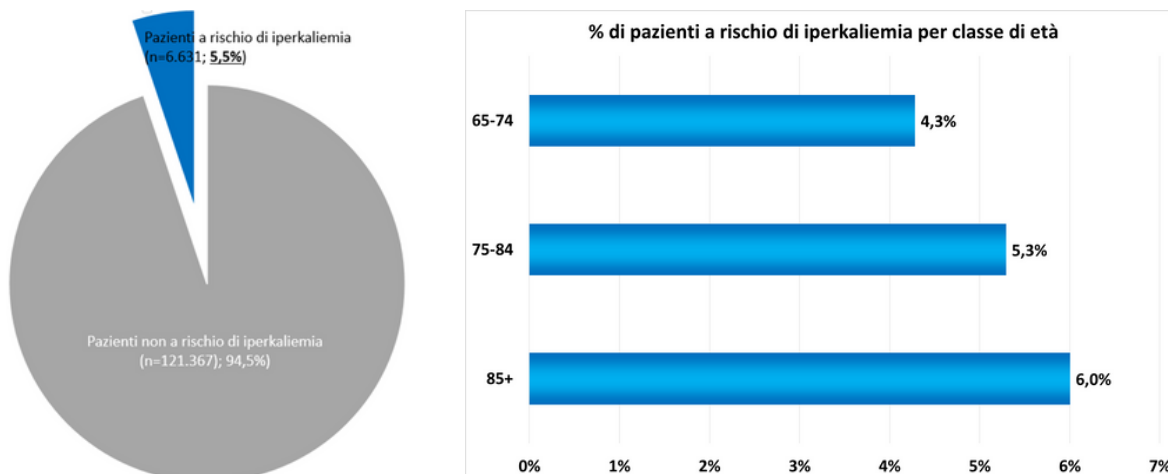


Figura 6: Prevalenza dei pazienti a rischio di iperkaliemia



Key Messages



La PT (uso cronico di ≥ 5 farmaci) è un fenomeno diffuso tra i pazienti anziani seguiti nella Medicina Generale e interessa 1 persona su 3.

La prevalenza della PT aumenta con l'età: la metà dei soggetti con età ≥ 85 anni assume cronicamente 5 o più farmaci diversi.



La presenza di interazioni clinicamente rilevanti, in grado di determinare ospedalizzazioni, è abbastanza comune nei soggetti in PT. In particolare, 1 persona su 10 ha associazioni in grado di provocare sanguinamenti e 1 su 20 associazioni in grado di causare iperkaliemia.

I criteri utilizzati nell'analisi risultano essere utili per intercettare sul territorio la popolazione anziana in PT per effettuare un'attività di deprescribing.



Bibliografia

1. Gnjjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. Clin Exp Pharmacol Physiol 2013; 40: 320-5
2. Taghy N, Cambon L, Cohen JM et al. Failure to reach a consensus in polypharmacy definition: an obstacle to measuring risks and impacts-results of a literature review. Therapeutics and Clinical Risk Management 2020;16 57-73
3. Herrinton LJ, Lo K, Alavi M et al. Effectiveness of bundled hyperpolypharmacy deprescribing compared with usual care among older adults: a Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2023; 6(7):e2322505. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.22505
4. Slater N, White S, Venables R et al. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). BMJ Open. 2018; 8(3):e020270. doi:10.1136/bmjopen-2017-020270
5. Ferguson CA, Thomson WM, Smith MB, et al. Medication taking in a national sample of dependent older people. Res Social Adm Pharm. 2020;16(3):299-307. doi:10.1016/j.sapharm.2019.05.010
6. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto anno 2019. Disponibile al sito: <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-nella-popolazione-anziana-in-italia-2019> (accesso verificato il 06.09.2023)
7. Maxwell CJ, Mondor L, Pefoyo Koné AJ et al. Sex differences in multimorbidity and polypharmacy trends: A repeated cross-sectional study of older adults in Ontario, Canada. PLoS One 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0250567
8. Micromedex. Disponibile al sito: www.micromedexsolutions.com/home/dispatch (accesso verificato il 06.09.2023)
9. Haerdlein A, Debold E, Rottenkolber M et al. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023 Feb 7;12(4):1320. doi: 10.3390/jcm12041320
10. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM et al. Adverse-Drug-Reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. Drug Safety 2016; 39:847-857
11. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. BMJ 2015 Mar 11;350:h949. doi: 10.1136/bmj.h949

2. Appropriata prescrizione nel paziente anziano e polifarmacoterapia

A. Palasgo - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana

S. Nuzzo - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana

E. Odorizzi - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana

C. Domenicale - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana

S. Benetto - Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

R. Rampazzo - UOC Farmacia Ospedaliera Rovigo e Adria AULSS 5 Polesana

Centri partecipanti al Progetto Rivedo*

Come evidenzia l'iniziativa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità "*Medication Without Harm*", la qualità e la sicurezza di impiego dei farmaci è diventata una priorità per la sanità globale.¹

Secondo i dati ISTAT in Italia nel 2022 gli abitanti con età maggiore ai 65 anni rappresentano il 23,8% della popolazione, il dato stimato per il 2023 si aggira attorno al 24,1%, con una età media di 46,2 anni nel 2022 e 46,4 nel 2023.² Da un lato, l'aumento dell'aspettativa di vita costituisce una grande conquista, in quanto dimostra il miglioramento delle condizioni e i progressi della medicina, dall'altra si configura la necessità di far fronte a nuove esigenze specifiche della popolazione anziana. L'invecchiamento è un processo multifattoriale caratterizzato da una progressiva perdita delle capacità funzionali e da comorbidità, proporzionali all'avanzamento dell'età e che investono l'intero arco della vita.³ All'avanzare dell'età si collega il concetto di fragilità, intesa come una maggiore vulnerabilità dell'individuo e a un deterioramento della salute e dello stato funzionale.

L'invecchiamento in sé e le patologie acute e croniche comportano una serie di variazioni che riguardano la progressiva compromissione della riserva funzionale di organi ed apparati. Nella popolazione over 65 l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci risultano alterati, aumentando la suscettibilità del paziente all'effetto dei farmaci. Nelle fasi di sperimentazione clinica, il farmaco viene testato su una popolazione "ideale", ovvero su un gruppo di pazienti raramente di età superiore ai 70 anni e di sesso femminile, che non presentano comorbidità e che generalmente non assumono altri farmaci al di fuori di quello in esame. Nella pratica clinica i farmaci autorizzati vengono però utilizzati in una popolazione "non-ideale" con comorbidità e politerapia, dove gli effetti avversi non sono sempre facilmente prevedibili e le interazioni fra farmaci sono frequenti. Ne risulta una scarsa rappresentazione di questa popolazione negli studi clinici con il rischio di un uso inappropriato del farmaco e conseguenti possibili eventi clinici avversi.⁴ Sebbene la comorbidità sia un evento assolutamente eterogeneo, che può coinvolgere patologie con eziologia e caratteristiche differenti, e che può interessare tutte le età evolutive, si è osservato come questo fenomeno sia crescente con l'aumentare dell'età del paziente.⁵

La condizione del soggetto anziano è aggravata dalla multimorbilità che si traduce nell'uso concomitante di più trattamenti farmacologici. Il termine "polifarmacoterapia", si riferisce all'uso di più farmaci nel medesimo soggetto. Nonostante il concetto di politerapia sia discusso da decenni, ad oggi non ne esiste una definizione univoca.⁶ Una *review* condotta in Australia su 110 studi ha evidenziato la sussistenza di definizioni esclusivamente numeriche e associate alla durata della terapia o all'impostazione assistenziale sanitaria, o ancora, descrittive.⁷ L'80,4% delle definizioni di politerapia è però, esclusivamente quantitativa, e il cut-off maggiormente utilizzato in letteratura è definito da cinque o più farmaci.⁶⁻⁸⁻¹¹ Uno studio caso-controllo randomizzato pubblicato a luglio 2023 ha introdotto un concetto nuovo, di "iperpoliterapia" riguardante i soggetti che assumono più di 10 farmaci contemporaneamente. Un contesto che trova forte riscontro nella popolazione anziana, con una prevalenza dal 5 al 15%.¹²

La politerapia è spesso legata alla condizione clinica complessa del paziente, e sebbene sia necessaria risulta talvolta controversa. Infatti, può rappresentare una criticità principalmente per due motivi. In primo luogo, più è alto il numero di farmaci assunti, maggiore è il rischio di reazioni avverse e di interazioni farmacologiche. Dati di letteratura mostrano come all'aumentare del numero dei farmaci assunti aumenti il rischio di reazioni avverse (ADR), con un aumento dell'82% con l'assunzione di 7 farmaci.¹¹⁻¹³

In secondo luogo, poiché i farmaci sono spesso prescritti da più professionisti, che lavorano in modo indipendente l'uno dall'altro, vi è un costante rischio di generare discontinuità nel percorso assistenziale del paziente con patologie croniche, il cui regime terapeutico subisce spesso plurime modifiche, con insorgenza di discrepanze e potenziali errori.¹⁴⁻¹⁷ Secondo i dati del rapporto 2019 dell'Osservatorio sull'impiego dei farmaci pubblicato dall'Agenzia italiana del farmaco si evince come il 29,0% degli uomini e il 30,3% delle donne di età superiore ai 65 anni utilizzano 10 o più sostanze contemporaneamente.¹⁵

Nella tabella 1 vengono riassunte le caratteristiche dell'uso concomitante di farmaci in soggetti che ricevono un cotrattamento farmacologico esemplificato per quattro patologie indice: diabete, demenza, BPCO e morbo di Parkinson.¹⁵

Tabella 1: Caratteristiche dell'uso concomitante di farmaci in soggetti che ricevono un cotrattamento farmacologico esemplificato per quattro patologie indice.

Patologia	Diffusione	Trattamento	Categorie terapeutiche concomitanti
Diabete mellito	• 5% popolazione affetta. • Diffusione legata a età (>65 anni). • Prevalenza nelle regioni del Sud. • Più frequente negli uomini. • Comorbidità (+6,5 patologie).	• Prescrizione e consumo dei farmaci aumentano fino a 80-84 anni per poi decrescere. • Prevalenza d'uso negli uomini.	• Cardiovascolari • Antipertensivi • Ipolidemizzanti • Antiaggreganti • Antibiotici • Analgesici • Farmaci per disturbi alla vista
Demenza	• 4,7% popolazione affetta. • Diffusione legata a età (>85 anni) e genere (donne). • Distribuzione nazionale uniforme (Nord-Est quota più bassa). • 5° causa di morte.	• Prescrizione e consumo dei farmaci aumentano con fino a 80-84 anni per mantenersi poi stabile. • In tutte le fasce d'età le donne hanno maggiore prevalenza d'uso.	• Cardiovascolari • Antipertensivi • Antiaggreganti • Anticoagulanti • Antidepressivi • Antipsicotici • Antiparkinson • Antiepilettici
BPCO	• Prevalenza del 3,01% nel 2018. • Più frequente negli uomini (3,59% vs 2,47%) • Prevalenza aumenta con l'età.	• Prescrizione e consumo dei farmaci aumentano con l'età, anche dopo gli 85 anni il trend è in aumento. • Maggiore nel Sud.	• Cardiovascolari • Antipertensivi • Antiaggreganti • Ipolidemizzanti • Anticoagulanti
Parkinson	• 1,5% popolazione >65 anni. • La prevalenza aumenta con l'età. • Diffusione maggiore negli uomini.	• Prescrizione e consumo dei farmaci aumentano con l'età. • Maggiore negli uomini. • Maggiore nelle regioni del Centro	• Antipertensivi • Cardiovascolari • Ipolidemizzanti • Antipsicotici • Antiepilettici • Farmaci per ulcera peptica (uso inappropriato causa alterazione assorbimento dei farmaci per il Parkinson) • Antipsicotici (esempio di cascata prescrittiva)

Le categorie di farmaci a maggiore prescrizione sono farmaci per sistema cardiovascolare (ATC C), seguiti da farmaci gastrointestinali e del metabolismo (ATC A), antibatterici (ATC J), farmaci del sangue e organi emopoietici (ATC B). In quasi tutte le categorie il consumo dei farmaci aumenta con l'età fino agli 84 anni, per poi diminuire negli ultra-ottantacinquenni. Il colecalciferolo risulta la molecola più utilizzata nella popolazione (maggiore nelle donne, con un'esposizione stabile nelle varie fasce d'età), seguito da ASA (utilizzato come antiaggregante piastrinico in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria), amoxicillina+Ac, Clavulanico, pantoprazolo, atorvastatina. Oltre il 75% della popolazione over 75 è risultata in trattamento con un antipertensivo.¹⁵

Come riportato nel rapporto Osmed 2019 nella popolazione di età >65 anni è stata valutata la presenza di tre differenti associazioni di farmaci riconosciute come interazioni potenzialmente severe (**Tabella 2**): uso concomitante di almeno due farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale (tra FANS, anticoagulanti e antiaggreganti), di due o più farmaci a rischio allungamento QT e uso concomitante di farmaci che aumentano il rischio di insufficienza renale (tra FANS, spironolattone, ACE inibitori e sartani). Nella popolazione anziana sono inoltre stati evidenziati sette farmaci o classi di farmaci il cui uso è stato definito inappropriato negli anziani a causa di un rapporto rischio/beneficio sfavorevole (**Tabella 3**).

Tabella 2: Possibili associazioni di farmaci riconosciute come interazioni farmacologiche potenzialmente severe

Uso concomitante farmaci	Rischio	Note
FANS ANTICOAGULANTI ANTIAGGREGANTI	RISCHIO DI SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE	• 6,6% popolazione generale. • Distribuzione simile tra i generi. • Prevalenza al sud (11%).
2 O PIU' FARMACI CON ALLUNGAMENTO QT	ARITMIE, TORSIONE DI PUNTA	• Cresce all'aumentare dell'età. • Prevalenza al Sud (2,6%). • Distribuzione simile tra i generi.
FANS SPIRONOLATTONE ACE INIBITORI SARTANI	INSUFFICIENZA RENALE	• Cresce all'aumentare dell'età. • Prevalenza nel genere femminile (10,4% vs 8,3%). • Prevalenza al Sud (15,3%).

Tabella 3: Farmaci inappropriati negli anziani a causa di un rapporto rischio/beneficio sfavorevole

Farmaco	Possibili ADR
Antidepressivi Triciclici	Azione anticolinergica che può causare importanti effetti collaterali a livello cognitivo, cardiaco, neurologico e urinario.
Digossina	Rischio di sovradosaggio e tossicità (astenia, delirium, sintomi gastrointestinali, aritmie) in caso ridotta funzionalità renale.
Ketoroac	Aumentato rischio di tossicità gastrointestinale.
Dronedarone	Aumentato rischio di scompenso cardiaco.
Nifedipina	Rischio di ipotensione e/o condizione di ischemia miocardica latente.
Sulfaniluree	Rischio di ipoglicemia prolungata in presenza di ridotta funzionalità renale ed epatica.

INTERAZIONI FARMACO-FARMACO

Esempi di interazioni farmacologiche di 4 farmaci.

Fonte: INTERCheck (www.intercheck.it)

LEGENDA:

RILEVANZA CLINICA

A (Minore): interazione non rilevante dal punto di vista clinico.

B (Moderata): interazione associata ad un evento incerto o variabile.

C (Maggiore): interazione associata ad un evento grave, ma che può essere gestito (es aggiustando la dose).

D (Controindicata o Molto Grave): interazione associata ad un evento grave per la quale è opportuno evitare la cosomministrazione o instaurare un attento monitoraggio.

DOCUMENTAZIONE

1. Dati ottenuti in vitro.

2. Dati ottenuti su volontari sani o estrapolati da studi di farmaci simili.

3. Dati ottenuti da ben documentati case report o da serie di case reports.

4. Dati ottenuti da studi osservazionali.

5. Dati ottenuti da studi clinici randomizzati, revisioni sistematiche o metanalisi.

COLECALCIFEROLO

BUROSUMAB C (1)

POSSIBILI EFFETTI: Aumentato rischio di ipercalcemia

MECCANISMO: Effetti farmacologici additivi

COMPORTAMENTO CLINICO: evitare cosomministrazione

MAGNESIO IDROSSIDO B (2)

POSSIBILI EFFETTI: Aumentato rischio di ipermagnesemia

MECCANISMO: Aumentato assorbimento del sale di magnesio

COMPORTAMENTO CLINICO: separare la somministrazione dei due farmaci quanto più tempo possibile.

ATORVASTATINA

SILDENAFIL D (2)

POSSIBILI EFFETTI: aumento del rischio di miopatie o rhabdomiolisi (dolori muscolari, debolezza, rigidità muscolare e astenia).

MECCANISMO: competizione metabolica dei due substrati del citocromo P450 3A4.

COMPORTAMENTO CLINICO: evitare la cosomministrazione

ITRACONAZOLO D (2)

POSSIBILI EFFETTI: aumento dell'esposizione alla atorvastatina e del rischio di miopatia o rhabdomiolisi (dolore, debolezza, rigidità muscolare).

MECCANISMO: inibizione del metabolismo della statina (mediato principalmente dal citocromo P450 3A4) causata da itraconazolo (potente inibitore di 3A4)

COMPORTAMENTO CLINICO: evitare la cosomministrazione; preferire se possibile l'applicazione topica dell'antifungino azolico o in alternativa un antifungino che non agisce sul CYP 3A4 (es. terbinafina) o sospendere momentaneamente la statina.

ACIDO ACETILSALICILICO

METOTREXATO D (2)

POSSIBILI EFFETTI: aumento del rischio di tossicità da metotrexato (mielotossicità, pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblastica, nefrotossicità, ulcerazioni delle mucose).

MECCANISMO: riduzione della clearance renale e spiazzamento dalle proteine plasmatiche del metotrexato

COMPORTAMENTO CLINICO: evitare la cosomministrazione.

TACROLIMUS D (2)

POSSIBILI EFFETTI: aumento del rischio di nefrotossicità, insufficienza renale acuta.

MECCANISMO: non noto

COMPORTAMENTO CLINICO: se ne sconsiglia la cosomministrazione con tacrolimus sistemico.

ENOXAPARINA C (4)

POSSIBILI EFFETTI: aumento del rischio di sanguinamenti, ulcera peptica, emorragie e/o perforazioni gastrointestinali.

MECCANISMO: effetti farmacologici additivi (riduzione dell'attività piastrinica e riduzione della coagulazione).

COMPORTAMENTO CLINICO: se ne sconsiglia la cosomministrazione; se necessario, monitorare con attenzione gli effetti emorragici.

PANTOPRAZOLO

ERLOTINIB D (2)

POSSIBILI EFFETTI: riduzione dell'esposizione all'erlotinib causata dai farmaci che alterano il pH del tratto gastro-intestinale

MECCANISMO: la solubilità di erlotinib diminuisce a valori di pH superiori a 5

COMPORTAMENTO CLINICO: evitare l'associazione poiché gli inibitori della pompa protonica aumentano il pH gastro-intestinale per prolungati periodi.

METOTREXATO D (4)

POSSIBILI EFFETTI: aumento del rischio di tossicità da metotrexato (mielotossicità, pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblastica, nefrotossicità, ulcerazioni delle mucose).

MECCANISMO: l'inibizione della pompa H⁺/K⁺ a livello renale ad opera dell'inibitore di pompa riduce la secrezione tubulare del metotrexato.

COMPORTAMENTO CLINICO: evitare la cosomministrazione.

2.1. Appropriately prescriptive in the elderly patient: what tools?

In a review with the title *"Intervention to improve the appropriate use of polypharmacy for older people"* published by the Cochrane Library it has emerged that the problems related to appropriate prescribing can be grouped into three main categories:²²

1. Polytherapy not necessary (use of drugs superior to that clinically indicated);
2. Prescriptions potentially inappropriate (use of drugs with potential adverse effects that outweigh the possible benefits) [PIMs];
3. Failure to prescribe clinically indicated drugs [PPOs].

With the objective of making the choice of therapeutic treatment for the individual patient easier and better, in recent years several tools or screening tools have been proposed, such as target PIM, PPOs or both.

The identification of inappropriate prescribing can occur through the use of implicit or explicit criteria. Implicit criteria are based on the evaluation of the clinical case and are focused on the analysis of the patient rather than on that of the drugs and/or pathologies, therefore they are less easily standardizable. Explicit criteria are instead based on guidelines already established and are oriented towards the drug or the pathology.²³ The advantage of these criteria is represented by the applicability in the absence of direct knowledge of the clinical situation of the patient and/or of the clinical judgment of the doctor.

Di seguito sono analizzati i criteri espliciti maggiormente citati in letteratura.

CRITERI DI BEERS (AGS Beers Criteria= American Geriatrics Society)

The Beers criteria take their name from the American geriatrician Mark Howard Beers who for the first time in 1991, together with a team of colleagues, investigated the possible adverse effects of some drugs in the elderly.

Since 2010 the American Geriatrics Society manages the Beers criteria and updates them on a regular basis. The latest revision released in 2023 includes individual drugs or groups of them that should not be prescribed in the elderly population with the maximum attention because inappropriate in most circumstances or in specific situations, such as some pathologies, conditions or therapeutic schemes.²⁴ In some cases it is the diagnosis that defines appropriateness or inappropriateness of the drug, in other cases the inappropriateness is independent of the diagnosis. The continuous evolution of these criteria is necessary due to the need to consider all possible scenarios and the data derived from Real life studies that evidence risks and benefits of drugs in the elderly population.

The criteria are organized into 5 categories and derive from a systematic review of the literature:

1. Drugs potentially inappropriate (Es. la nifedipina ha una forte evidenza di aumentare notevolmente il rischio di ipotensione e l'incidenza di ischemia miocardica)
2. Drugs potentially inappropriate in the presence of some diseases or syndromes (Es. z-drugs sono da evitare nei casi di demenza e delirio per il forte impatto di questi farmaci sul sistema nervoso centrale)
3. Drugs to be used with caution (Es. prasugrel da utilizzare con cautela nei soggetti con età >75 anni per l'aumentato rischio di emorragia)
4. Drug-drug interactions potentially inappropriate (Es. L'associazione di benzodiazepine, antidepressivi e antipsicotici aumenta il rischio di cadute e fratture)
5. Drugs whose dosing should be personalized based on renal function (Es. diuretici risparmiatori di potassio aumentano il rischio di iperpotassiemia)

To each PIMs a degree of force and quality of the recommendation is associated with the objective of supporting the decision-making process of the pharmacological therapy in elderly patients in all areas of care except those destined for palliative care or hospice. Improving the selection of drugs in the prescribing phase reduces PIMs and consequently the adverse reactions.

The recommendations derived from the Beers criteria are:

- **"avoid"** with which are indicated those drugs that have more evidence of resulting in PIMs. This recommendation does not involve an absolute ban on the use of the drug but has the objective of signaling the possible association with an increase in risks for the patient, encouraging recognition;
- **"use with caution"** with which are indicated the drugs for which there are not enough studies that associate them with PIMs. They have the same recommendation as the drugs for which studies are few or inconsistent or conducted in specific populations/circumstances. In these conditions, despite the fact that the drugs are potentially associated with PIMs, they do not present alternatives with lower risks. Their use must be particularly monitored.²⁵

The objective of the Beers criteria is not to replace one drug with another but to evidence the possible criticality associated with a therapy and to optimize it always keeping in consideration also the preferences of the patient.²⁴

I CRITERI DI STOPP E START

I criteri STOPP e START, pubblicati per la prima volta nel 2008 e poi revisionati e aggiornati nel 2014 e nel 2023 da un gruppo di geriatri accademici provenienti da 9 Paesi Europei, rappresentano un sistema di valutazione dell'inappropriatezza prescrittiva basato su due tipologie di criteri:

- classi di farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions)
- classi di farmaci che sarebbero da prescrivere (START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment).

I criteri STOPP sono 133 e sono raggruppati in 13 diverse aree clinico-terapeutiche. Nella pratica clinica, identificano farmaci da sospendere nell'anziano perché non adatti per posologia o durata della terapia o ingiustificati perché mancanti di indicazione clinica. (Es. L'aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e la levotiroxina nell'ipotiroidismo subclinico).²⁶⁻²⁷

I criteri START sono 57 e raggruppati in 12 sezioni a seconda dell'apparato coinvolto. Nella pratica clinica identificano tutte le classi di farmaci che dovrebbero essere prescritte nell'anziano perché aventi potenziali benefici sul trattamento o sulla prevenzione di una malattia. (Es. La vaccinazione SARS-CoV-2 e il lassativo osmotico per la stipsi cronica persistente idiopatica o secondaria benigna).²⁶⁻²⁷

L'ultima versione dei criteri di STOPP/START presenta un aumento consistente dei criteri, il quale si basa su revisioni sistematiche e prove cliniche dal 2014 (ultimo anno di raccolta dati della versione 2) al 2022. I criteri si concentrano su situazioni che richiedono cautela negli anziani con multimorbidità come, ad esempio, la prescrizione di anticoagulanti in pazienti con fibrillazione atriale cronica e concomitante aumento del rischio di emorragia.²⁸

I CRITERI DI STOPP Frail

I criteri di STOPP Frail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy) sono stati pubblicati nel 2017 e nel 2020 ne è stata rilasciata una seconda versione. Come i criteri di STOPP, i criteri di STOPP Frail forniscono una lista di farmaci il cui uso è potenzialmente inappropriato nell'anziano ma a differenza di quelli classici si inseriscono nel contesto di un'aspettativa di vita ridotta.²⁹ I criteri di STOPP Frail sono 25 e raggruppati in 10 sezioni.

L'obiettivo di questi criteri è quello di fornire ai clinici un approccio pratico, centrato sul paziente e, ove possibile, aggiornato, basato sulle evidenze, per le decisioni di deprescrizione nelle persone anziane che si avvicinano alla fine della vita.

Al contrario di altri metodi di deprescrizione che dipendono dalla conoscenza e dall'esperienza dei medici in farmacologia geriatrica, i criteri di STOPP Frail delineano i principi generali della deprescrizione e indicano le circostanze in cui i farmaci di uso comune possono essere ragionevolmente sospesi.



CONFRONTO CRITERI ESPliciti

CRITERI DI BEERS

(ultima revisione 2023)

Soggetti con età ≥ 65 anni

ORGANIZZAZIONE	VANTAGGI	SVANTAGGI
I criteri sono organizzati in 5 categorie: 1. Lista dei farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive per la maggior parte degli anziani. 2. Lista dei farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche. 3. Lista dei farmaci che devono essere utilizzati solo con estrema cautela. 4. Lista delle combinazioni di farmaci associate a interazioni potenzialmente gravi negli anziani. 5. Lista dei farmaci che dovrebbero essere evitati o di cui sarebbe opportuno aggiustarne il dosaggio in caso di insufficienza renale.	• Sono rilasciati dalla AGS, costituita da un gruppo di esperti del settore. • Sono basati su una revisione di evidenze cliniche pubblicate. • Vengono fornite indicazioni per guidare gli utilizzatori dei criteri alla corretta interpretazione delle raccomandazioni. • Per ogni raccomandazione vengono definiti la forza di questa (forte o debole) e la qualità complessiva delle prove che supporta un determinato criterio (alta, moderata, bassa).	• Non è considerato l'intero quadro clinico del soggetto. • Si basano su database e farmaci in uso negli Stati Uniti; quindi, non sono sempre in linea con le raccomandazioni degli altri paesi. • Non esistono prove sufficienti per definire un'età specifica in cui applicare i criteri o per definire altri fattori che possono aumentare il rischio di danni correlati ai farmaci. • Si basano su un esiguo numero di studi clinici sugli anziani e mancano studi età-specifici. • Gli studi su cui si basano i criteri sono spesso stati condotti su popolazioni o paesi specifici riducendo la randomizzazione dei dati raccolti. • Non fanno riferimento all'inappropriato sottoutilizzo di farmaci e non prestano attenzione all'uso di duplicati (due farmaci della stessa classe terapeutica utilizzati contemporaneamente), condizioni che al contrario sono affrontate dai criteri START/STOPP.

CRITERI DI START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)

CRITERI DI STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions)

(ultima revisione 2023)

Soggetti con età ≥ 65 anni

ORGANIZZAZIONE	VANTAGGI	SVANTAGGI
I criteri START sono 57 e raggruppati in 12 sezioni, che permettono di identificare farmaci con potenziale beneficio per il trattamento/prevenzione della malattia. I criteri STOPP sono 133 e raggruppati in 13 aree clinico-terapeutiche e identificano farmaci da sospendere nell'anziano perché non adatti per posologia o durata della terapia o ingiustificati.	Da studi clinici randomizzati sono stati evidenziati benefici nell'uso dei criteri rispetto all'uso clinico tradizionale: • Riduzione dell'uso inappropriato di medicinali; • Riduzione delle reazioni avverse ai farmaci; • Riduzione della polifarmacoterapia e dei costi mensili dei farmaci.	Tra gli svantaggi si nota che non è suggerita una alternativa sicura al farmaco.

CRITERI DI STOPP FRAIL (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy)

(ultima versione 2020)

ORGANIZZAZIONE	VANTAGGI	SVANTAGGI
I criteri di STOPP Frail sono 25 e raggruppati in 10 sezioni.	• Usati come metodo di deprescrizione; • Strumento per ridurre la polifarmacoterapia.	/

ESEMPIO

Fonte: INTERCheck (www.intercheckweb.it)

QUETIAPINA

ACB SCORE 3

INAPPROPRIATEZZE SECONDO I CRITERI DI BEERS

RAZIONALE INAPPROPRIATEZZA

Gli antipsicotici (1° e 2° generazione) hanno un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari (ictus), deficit cognitivo e mortalità in soggetti affetti da demenza. Bisognerebbe evitarne l'uso in caso di disturbi del comportamento in soggetti con demenza o delirium, a meno che gli interventi non farmacologici siano risultati inefficaci o non siano possibili e il soggetto rappresenti una sostanziale minaccia per se stesso o per gli altri.

RACCOMANDAZIONE

L'uso dovrebbe essere evitato, ad eccezione di: schizofrenia, disturbo bipolare, o uso a breve termine come antiemetico durante la chemioterapia.

INAPPROPRIATEZZE SECONDO I CRITERI DI START

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Agonisti dopaminergici (ropinirolo, pramipexolo, rotigotina) nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo, dopo aver escluso carenza di ferro e insufficienza renale grave.

Levodopa o agonisti dopaminergici in soggetti con Parkinson idiopatico, definiti disordini funzionali e conseguente disabilità.

Inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina) nella demenza di tipo Alzheimer lieve o moderata o nella demenza a Corpi di Lewy (rivastigmina).

SSRI (o SNRI o pregabalin se gli SSRI sono controindicati) in pazienti con ansia grave e persistente che interferisce con l'autonomia funzionale.

Propranololo per il tremore essenziale con compromissione funzionale e conseguente disabilità.

Antidepressivi non triciclici in presenza di sintomi persistenti di depressione maggiore.

INAPPROPRIATEZZE SECONDO I CRITERI STOPP

FARMACI CHE AUMENTANO IL RISCHIO CADUTE

I neurolettici aumentano il rischio di cadute: possono causare disprassia nei movimenti e parkinsonismo.

SISTEMA NERVOSO E FARMACI PSICOTROPI

L'uso a lungo termine (> 1 mese) di neurolettici dovrebbe essere evitato:

- se usati come ipnotici, per l'aumentato rischio di confusione mentale, ipotensione, effetti extrapiramidali e cadute (a meno che i disordini del sonno non siano dovuti a demenza o sintomi psicotici)

- in pazienti con demenza che presentano disturbi neuropsichiatrici e comportamentali (per l'aumento del rischio di ictus), a meno che tali sintomi siano gravi o in caso di insuccesso di altri trattamenti non farmacologici

- nei soggetti con parkinsonismo o demenza a Corpi di Lewy, per il rischio di peggioramento dei sintomi extrapiramidali (se hanno moderati o marcati effetti antimuscarinici/anticolinergici), in pazienti con storia di prostatismo o con un precedente episodio di ritenzione urinaria, per l'aumentato rischio di ritenzione urinaria.

L'uso a una dose invariata per > 3 mesi per trattare i sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD) andrebbe evitato a causa di un aumento del rischio di effetti extrapiramidali, peggioramento cronico dello stato cognitivo e aumento del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare maggiore.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

L'uso di antipsicotici in cronico andrebbe evitato in pazienti con anamnesi nota di malattia coronarica, cerebrale o vascolare periferica per un aumento del rischio di trombosi.

SISTEMA GASTROINTESTINALE

Gli antipsicotici in pazienti con disfagia andrebbero evitati a causa di un aumentato rischio di polmonite ab ingestis.

INAPPROPRIATEZZE SECONDO I CRITERI STOPP FRAIL

Ogni farmaco che il paziente non riesce a prendere o tollerare nonostante un'adeguata educazione e considerazione di tutte le formulazioni appropriate.

Ogni farmaco senza una chiara indicazione d'uso.

Quetiapina: ridurre la dose e gradualmente interrompere il trattamento nei soggetti che li assumono da più di 12 settimane in assenza di disturbi comportamentali tipici della demenza (BPSD).

ACB SCORE

ACB SCORE: COS'È?

Un individuo che assume più di un farmaco con effetti anticolinergici primari o secondari è sottoposto ad un carico colinergico cumulativo che viene definito *Anticholinergic cognitive burden* (ACB). Il carico colinergico è associato ad un aumentato rischio di cadute, fratture, alterazioni cognitive e ospedalizzazioni.³⁰ La scala ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden Scale*) classifica i farmaci in base alla loro attività anticolinergica attribuendo a ciascuno un punteggio variabile (da 1 a 3) a seconda dell'entità degli effetti anticolinergici e fornendo una valutazione del carico anticolinergico complessivo attraverso la somma algebrica dei punteggi dei farmaci inclusi. Le terapie che raggiungono globalmente un punteggio uguale o superiore a 3 nella scala ACB dovrebbero essere particolarmente monitorate perché l'aumento del punteggio è associato ad una maggiore probabilità di sviluppare delirium e deficit cognitivi.³⁰

QUALI SONO I FARMACI INCLUSI E COME SONO STATI SELEZIONATI?

I farmaci inclusi sono 88 e l'assegnazione dei relativi punteggi per la realizzazione della scala è avvenuta attraverso una revisione della letteratura, valutando gli effetti in vitro dei farmaci inclusi e il rischio di provocare effetti avversi a carico del SNC.³⁰

SCORE 0: farmaci privi di effetto anticolinergico.

SCORE 1: farmaci con possibili effetti anticolinergici supportati da studi *in vitro*.

SCORE 2 e 3: farmaci con effetti anticolinergici cognitivi accertati e clinicamente rilevanti.

Il punteggio più o meno alto dipende dalla capacità del farmaco di superare la barriera emato-encefalica e alla sua associazione con la comparsa di *delirium*.

SCORE 1

Alimemazina
Alverina
Alprazolam
Atenololo
Bromfeniramina Maleato
Bupropione idrocloride
Captopril
Clortalidone
Cimetidina idrocloride
Ranitidina
Clorazepato
Codeina
Colchicina
Coumaadin
Diazepam
Digossina
Dipiridamolo
Disopiramide fosfato
Fentanyl
Furosemide
Fluvoxamina
Aloperidolo
Idralazina
Idrocortisone
Isosorbide
Loperamide
Metoprololo
Morfina
Nifedipina
Prednisone
Chinidina
Risperidone
Teofillina
Trazodone
Triamterene

SCORE 2

Amantadina
Alcaloidi belladonna
Carbamazepina
Ciclobenzaprina
Ciproheptadina
Empracet
Loxapina
Meperidina
Methotrimeprazine
Molindone
Oxcarbazepina
Petidina cloridrato
Pimozide

SCORE 3

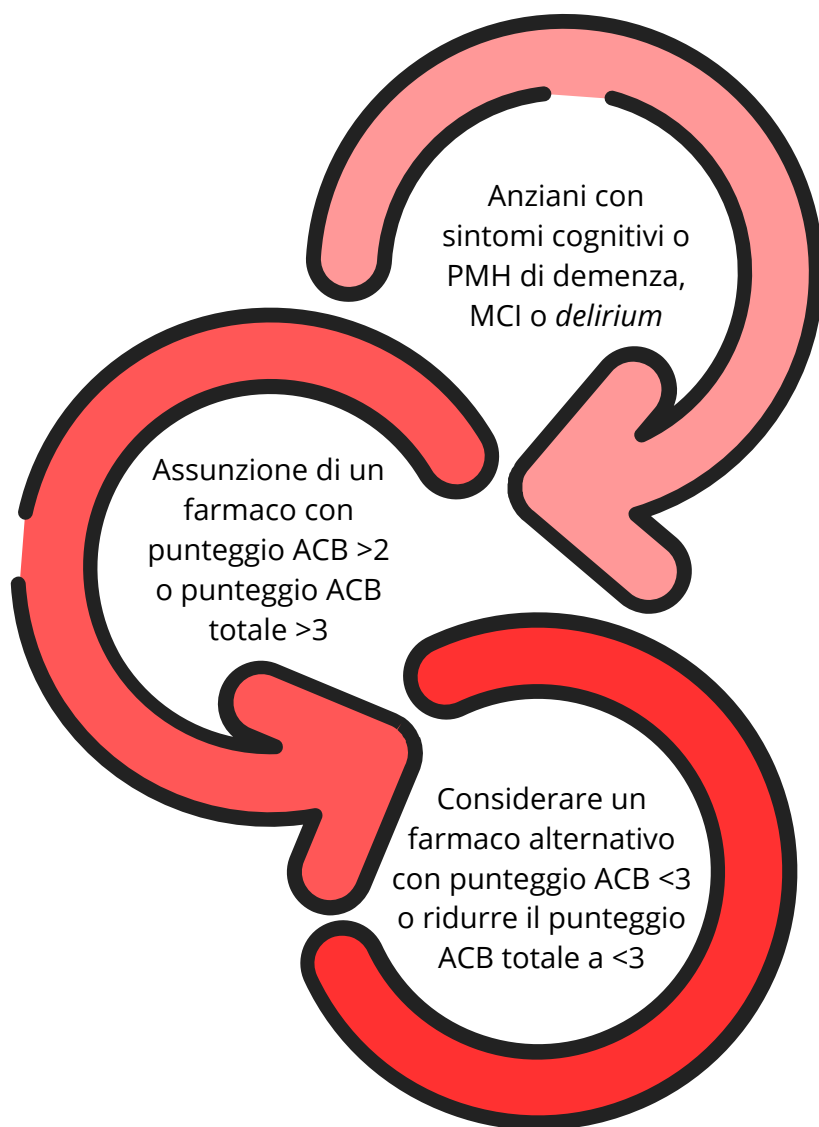
Amitriptilina
Amoxapina
Atropina
Benzatropina
Bromfeniramina
Carbinoxamina
Clorfeniramina
Clorpromazina
Clemastina
Clomipramina
Clozapina
Darifenacina
Desipramina
Diciclomina
Dimenidramina
Dimenidrinato
Doxepina
Flavoxato
Idrossizina
Iosciamina
Imipramina
Meclizina
Nortriptilina
Olanzapina
Orfenadrina
Oxibutinina
Paroxetina
Perfenazina
Prociclidina
Promazina
Prometazina
Propetheline
Pirilamina
Quetiapina
Scopolamina
Tioridazina
Tolterodina
Trifluoperazina
Triesifenidile
Trimipramina

QUANDO USARE L'ACB SCORE?

L'ACB score può fornire informazioni utili in presenza di terapie complesse soprattutto perché sono numerosi i farmaci con modesto carico colinergico ma il loro uso contemporaneo nell'ambito della polifarmacoterapia può portare al raggiungimento di livelli critici di *Anticholinergic burden*.

GUIDA PRATICA PER LA VALUTAZIONE DEL CARICO ANTICOLINERGICO NEGLI ANZIANI

Fonte: Boustani 2008



LEGENDA:

ACB: *Anticholinergic Cognitive Burden*; MCI: *Mild cognitive impairment*; PMH: *Past medical history*.

Centri partecipanti al Progetto Rivedo: F.Schievenin, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 1 Dolomiti, Dott. G. Berti, UOSD Distribuzione diretta dei farmaci e Assistenza Farmaceutica ospedale territorio ULSS 2 Marca Trevigiana, Dott.ssa S. Zardo, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 3 Serenissima, Dott.ssa C. Saramin, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 4 Veneto Orientale, Dott.ssa P. Toscano, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 6 Euganea, Dott.ssa M. S. Cogato, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 7 Pedemontana, Dott.ssa F. Benozzo, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS8 Berica, Dott.ssa R. Joppi, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - ULSS 9 Scaligera.

2.2. Deprescribing: definizione e possibile percorso

Gli anziani che presentano multimorbilità e necessitano quindi di una politerapia rientrano tra i soggetti per i quali l'appropriatezza della prescrizione ha un ruolo cruciale. L'adeguamento della terapia nei soggetti anziani è un processo dinamico che deve avvenire simultaneamente al cambiamento, spesso celere, delle condizioni cliniche del soggetto e tenendo conto del rapporto rischio/beneficio dei medicinali utilizzati. Questo approccio, chiamato deprescribing, è definito come processo sistematico di "discontinuazione", intesa come riduzione del dosaggio o sospensione, di farmaci per i quali il rischio di manifestare reazioni avverse supera il beneficio terapeutico atteso. Nonostante questo processo sia finalizzato a garantire un'assistenza adeguata e individualizzata del soggetto, nella pratica possono insorgere delle criticità (ad es. scarsa comprensione e collaborazione da parte del paziente o caregiver) che possono essere in parte risolte attraverso la definizione di "percorso strutturato" di deprescribing.³¹ Alcune società scientifiche e organismi istituzionali hanno prodotto diverse Raccomandazioni per gestire e ottimizzare l'assistenza a pazienti in politerapia.^{32,33} Tra tutti, Coe e colleghi³¹ propongono le principali attività che dovrebbero essere assicurate:

1. ricognizione della terapia farmacologica e valutazione del paziente basata sull'anamnesi clinica (es indicazione terapeutica, aderenza alla terapia, ecc...)
2. classificazione di ogni farmaco come "appropriato" o "potenzialmente inappropriato" e, in riferimento a quest'ultimo, l'eventuale tipologia di inappropriata (es. dosaggio eccessivo o farmaco privo di indicazione terapeutica), attraverso l'utilizzo di strumenti validati
3. adozione di un "piano di deprescribing" (es adeguamento del dosaggio o sospensione) che descriva chiaramente i tempi e le modalità con cui deve realizzarsi, il personale coinvolto ed eventuali proposte non farmacologiche.
4. condivisione delle motivazioni e del piano di adeguamento con il paziente e/o il caregiver e con gli altri professionisti sanitari (medici, farmacologi, farmacisti, infermieri)
5. verifica dell'effettiva realizzazione del piano e monitorare l'evoluzione dello stato di salute del paziente nel breve e lungo periodo attraverso il monitoraggio di indicatori di processo (es numero di farmaci deprestiti, riduzione del numero di farmaci potenzialmente inappropriato etc) e di esiti come la riduzione degli accessi al pronto soccorso e/o ospedalizzazione, riduzione cadute e mortalità

Sono ormai presenti in letteratura numerosi esempi di percorsi di deprescribing nel setting delle RSA, ospedaliero e in medicina generale che hanno ampiamente documentato l'efficacia di tali interventi.³⁵⁻³⁷

E' evidente che un percorso di deprescribing puo' essere condotto efficacemente solo attraverso l'identificazione di un gruppo multidisciplinare (medico specialista, MMG, farmacista, infermiere, paziente/caregiver), adeguatamente formato, che assicuri l'identificazione dei pazienti da considerare per una valutazione multidimensionale del soggetto e successivo monitoraggio della terapia, dei possibili eventi avversi e degli esiti clinici.³⁸⁻⁴⁰

Bibliografia

1. Stewart, D. et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opinion on Drug Safety* 16, 203–213 (2017).
2. Indicatori demografici. <http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=18462>.
3. L'invecchiamento della popolazione: opportunità o sfida. <https://www.epicentro.iss.it/ben/2012/aprile/2#:~:text=Negli%20ultimi%2050%20anni%20,le%20donne%29%20%286>.
4. Pitkala, K. H. & Strandberg, T. E. Clinical trials in older people. *Age Ageing* 51, afab282 (2022).
5. Forman, D. E. et al. Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 71, 2149–2161 (2018).
6. Taghy, N., Cambon, L., Cohen, J.-M. & Dussart, C. Failure to Reach a Consensus in Polypharmacy Definition: An Obstacle to Measuring Risks and Impacts—Results of a Literature Review. *Ther Clin Risk Manag* 16, 57–73 (2020).
7. Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L. & Caughey, G. E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 17, 230 (2017).
8. Rambhade, S., Chakarborty, A., Shrivastava, A., Patil, U. K. & Rambhade, A. A Survey on Polypharmacy and Use of Inappropriate Medications. *Toxicol Int* 19, 68–73 (2012).
9. Rapporto Nazionale OsMed 2019 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2019>.
10. Anziani e politerapia: quali sono i rischi? | Mario Negri. <https://www.marionegri.it/magazine/politerapia-e-anziani>.
11. Barber, N. D. et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care* 18, 341–346 (2009).
12. Herrinton, L. J. et al. Effectiveness of Bundled Hyperpolypharmacy Deprescribing Compared With Usual Care Among Older Adults. *JAMA Netw Open* 6, e2322505 (2023).
13. Salute, M. della. Linee di indirizzo: 'Riconciliazione della terapia farmacologica sul territorio durante le transizioni di cura'. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2839.

14. Milton, J. C., Hill-Smith, I. & Jackson, S. H. D. Prescribing for older people. *BMJ* 336, 606–609 (2008).
15. OsMed_Farmacian_anziani_13.10.2021(1).pdf.
16. Jyrkkä, J., Enlund, H., Lavikainen, P., Sulkava, R. & Hartikainen, S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20, 514–522 (2011).
17. Maher, R. L., Hanlon, J. T. & Hajjar, E. R. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf* 13, 10.1517/14740338.2013.827660 (2014).
18. Rubenstein, L. Z. & Josephson, K. R. Falls and Their Prevention in Elderly People: What Does the Evidence Show? *Medical Clinics of North America* 90, 807–824 (2006).
19. Tinetti, M. E. et al. Antihypertensive Medications and Serious Fall Injuries in a Nationally Representative Sample of Older Adults. *JAMA Intern Med* 174, 588–595 (2014).
20. Pasina, L., Astuto, S. & Nobili, A. The evaluation of appropriateness of drug prescribing in older adults: the update of the Beers criteria.
21. Doherty, A. S., Boland, F., Moriarty, F., Fahey, T. & Wallace, E. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: a 6-year prospective cohort study. *Br J Gen Pract* 73, e211–e219 (2023).
22. Eshetie, T. C., Marcum, Z. A., Schmader, K. E. & Gray, S. L. Medication Use Quality and Safety in Older Adults: 2020 Update. *J Am Geriatr Soc* 70, 389–397 (2022).
23. Rankin, A. et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, CD008165 (2018).
24. Panel, B. the 2023 A. G. S. B. C. U. E. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 71, 2052–2081 (2023).
25. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 67, 674–694 (2019).
26. Curtin, D., Gallagher, P. F. & O'Mahony, D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 10, 2042098619829431 (2019).
27. Rochon, P. A., Stall, N. M., Reppas-Rindlisbacher, C. & Gurwitz, J. H. STOPP/START version 3: even better with age. *Eur Geriatr Med* 1–3 (2023) doi:10.1007/s41999-023-00784-z.
28. O'Mahony, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* (2023) doi:10.1007/s41999-023-00777-y.
29. Curtin, D., Gallagher, P. & O'Mahony, D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPP/Frail version 2. *Age and Ageing* 50, 465–471 (2021).
30. Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I. & Fox, C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 4, 311–320 (2008).
31. Coe A, Kaylor-Hughes C, Fletcher S, et al. Deprescribing intervention activities mapped to guiding principles for use in general practice: a scoping review. *BMJ Open*. 2021 Sep;11(9):e052547.
32. Onder G, Vetrano DL, Palmer K, et al. Italian guidelines on management of persons with multimorbidity and polypharmacy. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(5):989–96.
33. Overview, Multimorbidity: clinical assessment and management, Guidance NICE [Internet]. NICE; 2016 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>
34. Mahlknecht A, Wiedermann CJ, Sandri M, et al. Expert-based medication reviews to reduce polypharmacy in older patients in primary care: a northern-Italian cluster-randomised controlled trial. *BMC Geriatr*. 2021 Nov 23;21:659.
35. Khera S, Abbasi M, Dabrowskaj J, et al. Appropriateness of Medications in Older Adults Living With Frailty: Impact of a Pharmacist-Led Structured Medication Review Process in Primary Care. *J Prim Care Community Health*. 2019 Dec 6;10:2150132719890227.
36. Whitty R, Porter S, Battu K, et al. A pilot study of a Medication Rationalization (MERA) intervention. *CMAJ Open*. 2018 Feb 16;6(1):E87–94.
37. Curtin D, Jennings E, Daunt R, et al. Deprescribing in Older People Approaching End of Life: A Randomized Controlled Trial Using STOPP/Frail Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(4):762–9.
38. Lunghi C, Trevisan C, Fusaroli M, et al. Strategies and Tools for Supporting the Appropriateness of Drug Use in Older People. *Pharmaceuticals*. 2022 Aug 8;15(8):977.
39. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015 May 1;175(5):827–34.
40. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr*. 2021 Apr 17;21:258.

Revisione Farmacologica nei pazienti anziani: studio multicentrico nelle residenze sanitarie per anziani nella Regione Veneto".

Progetto RIVEDO

A. Palasgo - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana
S. Nuzzo - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana
E. Odorizzi - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana
C. Domenicale - Farmacista Monitor Progetto Rivedo, ULSS 5 Polesana
R. Rampazzo - UOC Farmacia Ospedaliera Rovigo e Adria AULSS 5 Polesana

Il processo di revisione della terapia farmacologica rappresenta uno strumento efficace per prevenire gli eventi avversi correlati alle discrepanze terapeutiche che si possono verificare in qualsiasi fase del processo assistenziale. Questo processo risulta quindi di fondamentale importanza, soprattutto all'interno delle RSA (Residenze Sanitarie Assistenziali) dove i pazienti ospiti di tali strutture presentano un quadro clinico caratterizzato da una fragilità intrinseca legata all'età e da frequenti comorbidità associate a patologie croniche che portano ad un maggiore e non sempre giustificato numero di medicinali da assumere.

Perciò tali pazienti presentano un elevato rischio di manifestare reazioni avverse a farmaci (Adverse Drug Reaction – ADR), con importanti ricadute in termini di ospedalizzazioni e mortalità.

Il processo di revisione farmacologica consente di valutare nei soggetti anziani pluritrattati i trattamenti potenzialmente inappropriati e la possibilità di semplificazione della terapia farmacologica, attraverso un processo sistematico di identificazione e "discontinuazione" di farmaci in circostanze in cui evidenti o potenziali effetti negativi superino i benefici (deprescribing).

E' partendo da queste premesse che AIFA e Regione Veneto hanno promosso e finanziato il progetto RIVEDO "Revisione Farmacologica nei pazienti anziani: studio multicentrico nelle residenze sanitarie per anziani nella Regione Veneto". Il progetto, coordinato dall'ULSS 5 Polesana, prevede l'applicazione strutturata in un campione di strutture residenziali del Veneto del processo di "revisione farmacologica" attraverso l'utilizzo di un sistema di supporto alla prescrizione e l'attività di audit supportata dal farmacista. Gli obiettivi principali del progetto sono:

- migliorare l'utilizzo in generale dei farmaci nella popolazione anziana nei centri servizi evitando prescrizioni potenzialmente inappropriate riconosciute tra i principali fattori che possono contribuire all'insorgenza di ADR prevedibili ed evitabili,
- sensibilizzare gli operatori sanitari dei centri servizi alla rilevazione e segnalazione delle reazioni avverse da farmaci,
- rilevare le principali criticità nell'utilizzo dei farmaci nelle strutture sanitarie che potranno essere poi oggetto di futuri corsi di formazione o ulteriori interventi,

- diffondere un modello di intervento e collaborazione tra diversi profili professionali (farmacisti delle ULSS, medici operanti presso i centri servizi, medici coordinatori del Distretto Socio Sanitario).

Il progetto, attualmente in corso, coinvolgerà almeno 36 RSA della Regione Veneto distribuite in tutte le Aziende sanitarie.

La raccolta dati relativa alle prescrizioni farmaceutiche (farmaco, schedulazione delle dosi, durata del trattamento, sospensione del trattamento, eventuali reazioni avverse) viene effettuata tramite INTERCheck, un sistema di supporto alle prescrizioni sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS con l'obiettivo di bilanciare rischi e benefici di una terapia attraverso una valutazione che considera diversi aspetti della farmacologia: identificazione dei farmaci potenzialmente inappropriati attraverso l'utilizzo dei criteri STOPP e STOPP Frail, interazioni tra farmaci, valutazione del carico colinergico.

A seguito di questa fase è prevista la restituzione dei risultati della revisione farmacologica (audit) da parte del farmacista ai medici prescrittori, attraverso la proposta di elementi di ottimizzazione della terapia farmacologica.





Analisi della prevalenza di prescrizioni potenzialmente inappropriate in una casa di riposo e valutazione dell'efficacia della medication-review

P. Toscano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Ulss 6 Euganea

X. Taci - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera - Università degli Studi di Padova

Introduzione

L'anziano residente in Casa di Riposo, a causa della sua fragilità e vulnerabilità, è spesso caratterizzato da multimorbidità e da complessi regimi farmacologici che lo espongono ad un aumentato rischio di inappropriatezza prescrittiva, reazioni avverse, interazioni farmaco-farmaco e duplicazioni terapeutiche. La medication review è una valutazione critica della terapia farmacologica del paziente. Evidenze scientifiche confermano che la medication review (MR) incrementa l'appropriatezza prescrittiva, migliora l'aderenza alla terapia e permette di identificare patologie associate alla polifarmacoterapia.

Obiettivo

Obiettivo del lavoro è determinare le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) in una coorte di soggetti anziani residenti in una Casa di Riposo (CdR) e ridurre la prevalenza con un intervento di medication review.

Materiali e Metodi

Per ciascun paziente arruolato nello studio sono stati raccolti dati anamnestici forniti dai medici e terapie farmacologiche croniche. L'appropriatezza dei medicinali prescritti è stata analizzata attraverso un software aziendale (on-SAFE) che integra:

- criteri espliciti (criteri STOPP - Gallagher et al. 2008)
- criteri impliciti (punteggio MAI - Hanlon et al. 1992)
- interazioni clinicamente rilevanti (riportate nella banca dati Micromedex®)
- score ACB (carico anticolinergico)

La reportistica risultante, comprendente l'elenco e la spiegazione delle Prescrizioni Potenzialmente Inappropriate rilevate, è stata discussa con i medici della CdR da un farmacista clinico e le terapie dei pazienti sono state revisionate alla luce di tale confronto.

Il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva è stato misurato prima e dopo l'intervento attraverso il punteggio MAI. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma R-project.

Criteri STOPP	Pre-Intervento	Post-Intervento	Var%
Inibitori di pompa protonica (IPP) a pieno dosaggio in pazienti senza uso di FANS o ASA	45	26	-42%
ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	35	24	-31%
Diuretici dell'ansa nel trattamento dell'ipertensione con corrente incontinenza urinaria	23	20	-13%
Duplicazione terapeutica	20	8	-60%
Altro	85	76	-16%
Totale	208	154	-26%

Interazioni e rischi associati	Pre-Intervento	Post-Intervento	Var%
Allungamento QTc	58	59	2%
Interazioni antidepressivi con anticoagulanti/antiaggreganti/FANS	49	36	-27%
Depressione SNC (sedazione, ipotensione, depressione resp.)	25	26	4%
Possibile nefrotossicità e riduzione dell'effetto diuretici	18	10	-44%
Altro	44	37	-16%
Totale	194	168	-13%

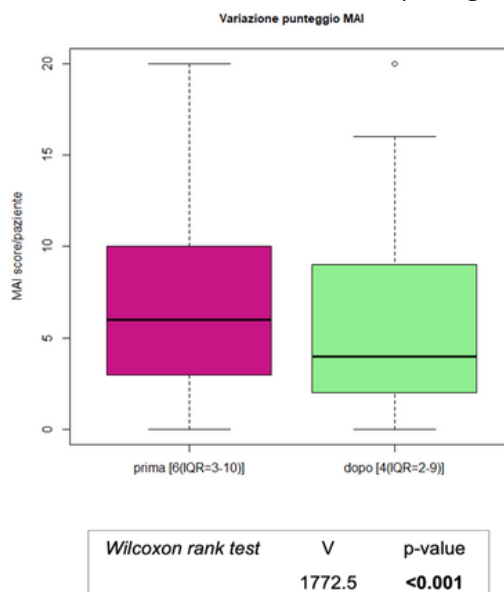
Fonti potenziale inappropriatezza	Pre-Intervento	Post-Intervento	Var%
Duplicazioni	21	9	-57,1%
Durata terapia	53	32	-39,6%
Indicazioni d'uso	70	46	-34,3%
Interazione farmaco-patologia	56	33	-41,1%
Interazione farmaco-farmaco	76	71	-6,6%

Conclusione

Il presente studio ha permesso di migliorare l'appropriatezza prescrittiva in un setting di pazienti residenziali caratterizzati da elevata fragilità, adottando un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento del farmacista nel processo di revisione terapeutica nonché l'impiego di strumenti e misure validati per l'identificazione delle prescrizioni potenzialmente inappropriate.

Risultati

Sono stati arruolati 115 soggetti anziani che sono risultati essere altamente fragili in quanto più del 50% sono ultra 85enni, pluripatologici e in politerapia. Prima della MR, 105 soggetti (91,3%) presentavano almeno una PPI di cui 100 (87%) con criteri STOPP e 76 (66%) una o più DDI. La MR ha comportato una diminuzione significativa delle seguenti PPI: inibitori di pompa protonica a pieno dosaggio in uso cronico (-42%), ASA in prevenzione primaria (-31%) e duplicazione terapeutica di antipsicotici (-60%). Relativamente alle interazioni si è ridotta notevolmente la frequenza di associazioni tra SSRI e anticoagulanti/antiaggreganti/FANS (-27%) nonché la possibile nefrotossicità associata all'assunzione di FANS e diuretici dell'ansa (-44%). A seguito della MR è stato ottenuto un importante miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva: il punteggio MAI si è ridotto significativamente ($p<0,001$). Inoltre, è stata rilevata una diminuzione del 57% di duplicazioni terapeutiche, del 40% di farmaci utilizzati inappropriatamente per dose/durata e del 41% di interazioni farmaco-patologia.





Miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in anziani fragili in politerapia: risultati di un intervento di "medication review" nelle Cure Primarie

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Ulss 6 Euganea

X. Taci - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera - Università degli Studi di Padova

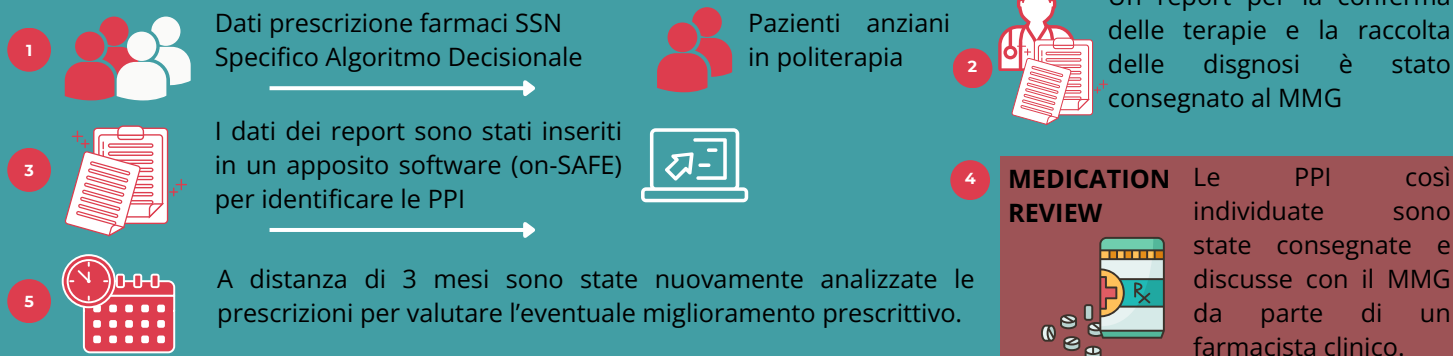
Introduzione

Il 10% dei ricoveri negli anziani è dovuto a reazioni avverse a farmaci, spesso dovute a prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI). I diversi Servizi Sanitari raccomandano quindi interventi di deprescrizione ("medication review") soprattutto negli anziani fragili in politerapia. Tuttavia le esperienze di revisioni condotte con pazienti seguiti nelle Cure Primarie sono limitate.

Obiettivo

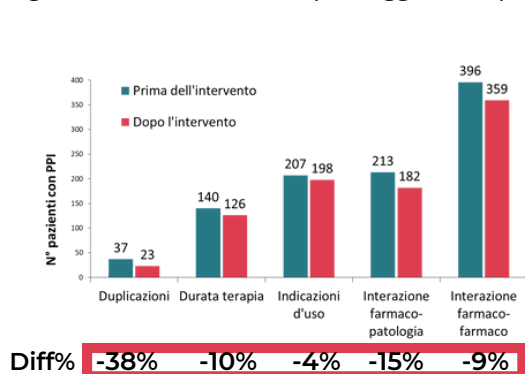
Valutare l'efficacia di un intervento del farmacista clinico nel ridurre le PPI in una popolazione ambulatoriale di anziani in politerapia.

Materiali e Metodi

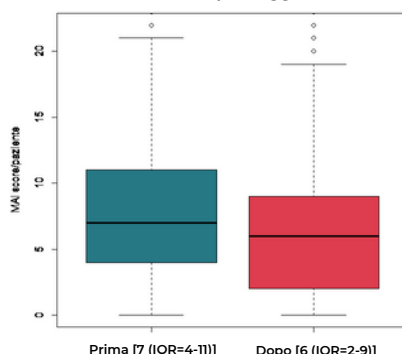


Risultati

L'algoritmo decisionale utilizzato ha selezionato una popolazione di 488 grandi anziani (età 82 anni), in politerapia maggiore (10 farmaci/paziente) e con almeno una PPI da sottoporre a revisione (94% dei pazienti). La "medication review" ha permesso di ridurre del 38% le duplicazioni terapeutiche, del 10% i farmaci utilizzati per dosi/durate inappropriate e rispettivamente del 15% e 9% le interazioni farmaco-patologia e farmaco-farmaco. Questo risultato è espresso complessivamente da una significativa riduzione del punteggio MAI ($p < 0,05$).



Variazione punteggio MAI



Conclusione

L'uso di uno specifico software in grado di rilevare le PPI e l'intervento di un farmacista clinico ha permesso di effettuare puntuali e precisi audit con il medico curante ottenendo una significativa riduzione delle diverse inappropriatezze. Nei prossimi mesi si procederà a estendere l'esperienza in altri pazienti e alla valutazione del miglioramento degli esiti clinici attraverso l'analisi della mortalità e dei ricoveri.

Riduzione dei rischi associati a Interazioni farmaco-farmaco (DDI) dopo l'intervento di medication review			
Rischio Associato a DDI	N. DDI Prima	N. DDI Dopo	Diff%
Emorragia	294	224	-24%
Riduzione efficacia farmaco	192	145	-24%
Alterazioni ritmo cardiaco	171	123	-28%
Tossicità SNC	122	105	-14%
Ipoglicemia	85	69	-19%

Bibliografia

1. Pazan F et al. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. Eur Geriatr Med (2021)
2. Ministero della Salute, Piano Nazionale della Cronicità (2016)
3. Duncan P et al. Deprescribing: a primary care perspective. Eur J Hosp Pharm (2017)

Criteri di STOPP più frequenti per i quali si è riscontrato un miglioramento dopo l'intervento di medication review			
Criterio STOPP	N. Pazienti Prima	N. Pazienti Dopo	Diff%
PPI a pieno dosaggio per più di 8 settimane nei pazienti con ulcera peptica non complicata o GERD.	104	95	-9%
ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi.	79	72	-9%
Diuretici dell'ansa nel trattamento dell'edema alle caviglie senza segni clinici, biochimici o evidenze radiologiche riguardo lo scompenso cardiaco, insufficienza epatica o renale, sindrome nefrotica.	59	54	-8%
FANS nei pazienti con severa ipertensione o scompenso cardiaco.	44	16	-64%
Associazione tra FANS e AVK, inibitori diretti della trombina o del fattore Xa.	30	16	-47%
Farmaci che inducono stipsi (es. antimuscarinici/anticolinergici, integratori orali di ferro, oppiacei, verapamil, antiacidi contenenti l'alluminio) in pazienti con costipazione cronica, in assenza di alternative valide prive di tale effetto collaterale.	26	23	-12%



PILLOLA DALLA LETTERATURA

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

Lecanemab può essere un'opzione terapeutica per il trattamento della malattia di Alzheimer in fase iniziale?

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

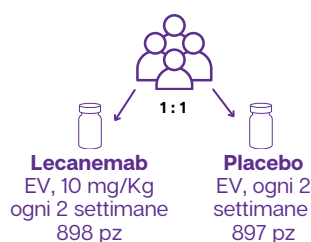
1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale; 2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS; 3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo N Engl J Med 2023; 388:9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

Referenze

1. Twisk Jos W. R. Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology: A Practical Guide. Cambridge University Press, May 2013 ISBN9781139342834; DOI:https://doi.org/10.1017/CBO9781139342834
2. Health Letter Nine Reasons Older Adults Are More Likely to Have Adverse Drug Reactions. July 2013 Publiccitizen https://www.citizen.org/news/nine-reasons-older-adults-are-more-likely-to-have-adverse-drug-reactions/
3. Rubin DB. Multiple imputation after 18+years. JASA 1996; 91:473-489. https://doi.org/10.2307/2291635.

Materiali & Metodi



Criteri di inclusione

Pazienti adulti (50-90 anni), con malattia di Alzheimer allo stadio iniziale, diagnosticata con l'uso della PET e con i biomarcatori prelevati dal fluido cerebrospinale

Trial design

Studio di **superiorità**, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico; condotto presso 235 centri in nord America, Europa e Asia da marzo 2019 a marzo 2021

Outcome primario

Scala Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB):

- memoria
- orientamento
- capacità di giudizio e di soluzione di problemi
- attività sociali
- casa e tempo libero
- cura personale

Risultati

follow-up = 18 mesi

Caratteristiche soggetti arruolati:

- Età media di 71,4 (±7,9) anni, sesso femminile 52%;
- 62% con lieve deficit cognitivo, 38% con demenza lieve correlata ad Alzheimer;
- Il 52% dei pazienti assumeva farmaci per il trattamento della malattia di Alzheimer.

Incidenza eventi avversi seri gruppo **Lecanemab** Vs **Placebo**:

Safety



- Reazione in corrispondenza del sito di iniezione: 12,0% vs 0%
- Amyloid Related Imaging Abnormality (ARIA) associato a edema - ARIA-E: 12,6% vs 1,7%
- ARIA associato a emorragia - ARIA-H: 17,3% vs 9,0%
- Fibrillazione atriale: 0,7% vs 0,3%
- Sincope: 0,7% vs 0,1%
- Angina: 0,7% vs 0%
- Morte: 0,7% vs 0,8%

End point 1

Punteggio scala CDR-SB a 18 mesi

-0,45 lecanemab vs Placebo
(IC 95% -0,67 a - 0,23; P<0,001).

ANALISI PER SOTTOGRUPPI

Riduzione delle placche amiloidi

-59,12 centiloidi lecanemab vs Placebo
(IC 95% -62,64 a -55,6, P<0,001)

A 18 mesi si è osservato un peggioramento in entrambi i bracci, con una differenza del punteggio medio rispetto al basale pari a 1,21 e 1,66, rispettivamente nel gruppo Lecanemab e placebo.

Commenti ai risultati

Vantaggi

- Randomizzazione e assegnazione dei pazienti ai due gruppi adeguate.
- Placebo e farmaco sperimentale somministrati per infusione da personale in cieco.
- Analisi statistiche adeguate, con risultati aggiustati per le caratteristiche basali dei pazienti e per i valori basali della scala CDR-SB.

VS

Limiti

- Raccolta-dati durante il follow-up gravata da missing data.
- Analisi dell'outcome primario eseguita su pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco o di placebo e che avevano almeno un dato di outcome al basale e uno durante il follow-up.
- I pazienti sono stati sottoposti a cinque Risonanze Magnetiche Cerebrali (RMI) e il risultato era noto ai medici che avevano in cura il paziente.
- La perdita di cecità avrebbe potuto condizionare la diagnosi di decadimento cognitivo secondo la scala CDR-SB.

Conclusioni degli autori

A distanza di 18 mesi dall'inizio del trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer allo stadio iniziale, Lecanemab si associa ad una moderata riduzione del declino cognitivo e funzionale rispetto al placebo.

Una maggiore frequenza di eventi avversi è stata osservata nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo. Studi clinici randomizzati con un follow-up più lungo sono necessari per valutare ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza di Lecanemab.

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo *N Engl J Med* 2023; 388:9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

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

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

Lecanemab può essere un'opzione terapeutica per il trattamento della malattia di Alzheimer in fase iniziale?

Il farmaco, un anticorpo monoclonale anti-amiloide con alta affinità per le protofibrille amiloidi solubili è stato approvato dalla FDA a gennaio 2023 sulla base di un trial di fase II, utilizzando la procedura "conditional approval" e richiedendo di valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco con uno studio di fase III, oggetto della presente analisi.

A livello europeo, attualmente Lecanemab è in fase di valutazione da parte di EMA.

Disegno dello studio, popolazione e setting

Lo studio che ha condotto alla registrazione in USA è uno studio, randomizzato, in doppio cieco, di superiorità, controllato verso placebo, di fase III. Sono stati inclusi pazienti in Nord America, Europa e Asia, di età compresa tra 50-90 anni con malattia di Alzheimer allo stadio iniziale (lieve deficit cognitivo o stadio di demenza lieve), diagnosticata con l'uso della PET e con i biomarcatori prelevati dal fluido cerebrospinale.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 10 mg/kg e.v. ogni due settimane oppure placebo, seguiti per 18 mesi per un totale di 42 visite.

Risultati principali del trial

Da marzo 2019 a marzo 2021, sono stati randomizzati 1.795 pazienti (n=898 Lecanemab; n=897 placebo), di cui 1.734 successivamente inclusi nell'analisi.

L'età media della popolazione era di 71.4±7.9 (DS), il 52% erano donne, il 62% presentava lieve deficit cognitivo e il 38% demenza lieve correlata ad Alzheimer. Il 52% dei pazienti assumeva farmaci per il trattamento della malattia di Alzheimer. Come misura di efficacia per valutare l'endpoint primario è stata utilizzata la scala *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB), che esplora sei

domini (memoria, orientamento, capacità di giudizio e di soluzione di problemi, attività sociali, casa e tempo libero, cura personale).

Il punteggio per ciascun dominio è compreso tra 0 e 3 e quello più alto indica una condizione più grave. Complessivamente il punteggio va da 0 a 18 e un valore compreso tra 0.5 e 6 è associato ad una diagnosi di Alzheimer allo stadio iniziale.

L'efficacia del trattamento è stata valutata con l'analisi ITT "modificata", ovvero considerando nell'analisi i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Lecanemab o placebo e che hanno avuto sia la visita basale sia almeno una valutazione con la scala CDR-SB.

Al basale il valore medio del punteggio misurato con la scala CDR-SB era 3.2 in entrambi i gruppi, compatibile con una diagnosi di Alzheimer precoce (punteggio 0.5-6.0).

A 18 mesi si è osservato un peggioramento in entrambi i bracci, con una differenza del punteggio medio rispetto al basale pari a 1.21 e 1.66, rispettivamente nel gruppo Lecanemab e placebo.

Sebbene la differenza tra i due gruppi fosse significativa a favore del Lecanemab, nel gruppo placebo il peggioramento del punteggio ottenuto con la scala CDR-SB è risultato di circa mezzo punto in più rispetto al peggioramento rilevato nel braccio assegnato a Lecanemab (-0.45; IC 95% -0.67 a -0.23; P<0.001).

Inoltre, nel sotto-studio più numeroso dei tre condotti, che ha coinvolto 698 pazienti (n=354 Lecanemab; n=344 placebo), la PET ha rilevato una maggiore riduzione delle placche amiloidi nel gruppo sperimentale (basale: 77.92 centiloidi; 18 mesi: -55.48 centiloidi) rispetto a quello di controllo (basale: 75.03 centiloidi; 18 mesi: 3.64 centiloidi), con una differenza tra i due gruppi, dal basale a 18 mesi, di -59.12 centiloidi (IC 95% -62.64 a -55.6, P<0.001).

Per quanto riguarda l'analisi sulla sicurezza si è registrata un'incidenza di morte dello 0.7% e 0.8% rispettivamente nel gruppo Lecanemab e in quello che ha ricevuto il placebo.

Gli eventi avversi seri (SAE) sono risultati pari al 14% nel gruppo sperimentale e all'11.3% in quello di controllo. Tra i SAE quelli più frequenti sono stati: reazione in corrispondenza del sito di iniezione (12% Lecanemab; 0% placebo); Amyloid Related Imaging Abnormality (ARIA) associato a edema- ARIA-E- (12.6% Lecanemab; 1.7% placebo) o a emorragia- ARIA-H- (17.3% Lecanemab; 9.0% placebo); fibrillazione atriale (0.7% Lecanemab; 0.3% placebo); sincope (0.7% Lecanemab; 0.1% placebo) e angina (0.7% Lecanemab; 0% placebo).

L'interruzione del trattamento dovuta ad eventi avversi è stata del 6.9% nel gruppo sperimentale e del 2.9% in quello di controllo.

Conclusioni degli autori

A distanza di 18 mesi dall'inizio del trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer allo stadio iniziale, Lecanemab si associa ad una moderata riduzione del declino cognitivo e funzionale rispetto al placebo.

Una maggiore frequenza di eventi avversi è stata osservata nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo. Studi clinici randomizzati con un follow-up più lungo sono necessari per valutare ulteriormente il profilo di efficacia e sicurezza di Lecanemab.

Finanziamento dello studio

Lo studio è stato supportato da Eisai (regulatory sponsor) e con un parziale contributo di Biogen.

Commento ai risultati

Vantaggi dello studio

1. Gli autori hanno utilizzato una tecnica adeguata per quanto riguarda la randomizzazione, come pure l'assegnazione dei pazienti ai due gruppi (personale non coinvolto nella conduzione del trial). Placebo e farmaco sperimentale sono stati somministrati per infusione da personale ignaro del gruppo, a cui il paziente era stato assegnato;
2. Per le principali analisi statistiche gli autori hanno utilizzato tecniche adeguate che tengono conto della varianza intra-soggetto e di quella inter-soggetti (mixed model for repeated measures). I risultati di queste analisi sono stati aggiustati per le caratteristiche basali dei pazienti. Per prevenire eventuali problemi di regressione verso la media¹ l'aggiustamento è stato fatto anche per i valori basali della scala *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB).

Limiti dello studio

1. Le perdite di pazienti al follow-up sono state modeste (3.3% dei randomizzati). Tuttavia, la raccolta-dati durante il follow-up (sei visite, una al trimestre, dopo la rilevazione delle condizioni basali) è stata gravata da missing data, la cui entità e distribuzione durante il follow-up non è stata quantificata. La distribuzione temporale dei missing data potrebbe essere stato un fattore critico. Per esempio i

pazienti affetti da demenza più grave avrebbero potuto abbandonare più precocemente i controlli neurologici in seguito a minor tolleranza al farmaco, rendendo impossibile una valutazione longitudinale completa del proprio decadimento cognitivo. In questo caso risultati sarebbero stati distorti da prognosi diverse tra pazienti con elevato numero di dati mancanti e pazienti con numero più contenuto (missingness not at random). Infatti, i pazienti più fragili hanno, in genere, una minor tolleranza ai trattamenti² e a questo proposito è degno di nota che nello studio in oggetto il braccio di intervento sia stato maggiormente esposto ad effetti collaterali rispetto al braccio di controllo (vedi oltre). Anche le tecniche abituali di "multiple imputation" (non adottate dagli autori), attraverso cui i dati missing vengono sostituiti in sede di analisi da valori predetti dai dati non missing, sarebbero state in tal caso scarsamente efficaci dato che funzionano solo in presenza di 'missingness at random'.³

2. L'analisi dei risultati relativi all'outcome primario è stata eseguita su pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco o di placebo e che avevano almeno un dato di outcome al basale e uno durante il follow-up. Ciò implica la selezione di pazienti più complianti.

Una sensitivity analysis condotta dagli autori, che ha incluso tutti i pazienti randomizzati (procedura ITT abituale), ha confermato i risultati primari. Tuttavia, in questo approccio i dati mancanti sono stati sostituiti dai valori medi rilevati nel gruppo placebo, utilizzando, tra l'altro, un modello statistico (ANCOVA) diverso da quello principale.

3. Durante i 18 mesi di follow-up i pazienti sono stati sottoposti a cinque Risonanze Magnetiche Cerebrali (RMI) attraverso le quali la Commissione che controllava centralmente la safety verificava, secondo protocolli prestabiliti, l'eventuale insorgenza di immagini [Amyloid Related Imaging Abnormality (ARIA)] imputabili a modifiche della sostanza amiloide. Le ARIA, classificate come adverse events, potevano essere associate ad emorragie (ARIA-H) o ad edema (ARIA-E) in assenza o in presenza di sintomi. Nel braccio di intervento l'incidenza di ARIA è risultata oltre sette volte maggiore nel gruppo assegnato a Lecanemab rispetto al placebo [113/898 vs 15/897, RR=7.52 (IC 95% 4.43-12.79)]. La definizione di questi eventi fu eseguita - correttamente- da personale centrale non impegnato nella conduzione del trial e allo stesso tempo i ricercatori che seguivano i pazienti non vennero messi a conoscenza dei risultati di queste analisi in itinere. Tuttavia, è chiaro che il risultato di cinque risonanze magnetiche per paziente, indipendentemente dai protocolli utilizzati a livello centrale per la classificazione degli eventi avversi, dovesse essere noto anche ai medici che avevano in cura il paziente. Ciò può aver creato smascheramento in itinere della cecità, con possibile performance bias.

Lo strumento utilizzato per il monitoraggio dell'endpoint primario (CDR-SB) è una scala validata che esplora sei domini (Memoria, Orientamento, Giudizio e soluzione di

problemi, Attività sociali, Casa e tempo libero, Cura personale). La perdita di cecità avrebbe potuto condizionare una maggior attenzione dell'esaminatore nei confronti dei soggetti assegnati al placebo, con diagnosi di decadimento cognitivo più accurate rispetto a quelle eseguite nei pazienti allocati al farmaco.

In realtà, gli autori hanno tenuto conto di questa eventualità confrontando i risultati ottenuti includendo o, rispettivamente, escludendo i pazienti con diagnosi di ARIA, con risultati sostanzialmente sovrapponibili.

Potenziati implicazioni per la pratica clinica

1. I risultati primari valutati utilizzando la scala CDR-SB, nonostante la significatività statistica, sono assai modesti, come onestamente ammesso dagli stessi autori. Infatti, il miglioramento netto prodotto dal farmaco dopo 18 mesi di trattamento risulta inferiore a mezzo punto (0.45).

L'agenzia regolatoria americana, FDA, ha approvato il farmaco per pazienti con "decadimento cognitivo moderato" giustificando la scelta con il "modesto rallentamento del decadimento cognitivo" dimostrato dalla molecola. Tuttavia, vale la pena ricordare che questo risultato rappresenta il frutto di una analisi esplorativa che

ha prodotto un HR di 0.69 a favore dell'intervento nella progressione della malattia ad uno stadio maggiore.

2. La frequenza generale di effetti avversi per Lecanemab è risultata doppia rispetto al placebo [401/898 vs 197/897, RR = 2.0 (IC 95% 1.76-2.30)]; quella di effetti collaterali che hanno causato un'interruzione precoce del trattamento è risultata del 138% più elevata nel gruppo assegnato al Lecanemab [62/898 vs 26/897, RR=2.38 (IC 95% 1.52-3.73)] e l'incidenza di lesioni sintomatiche o asintomatiche associate ai depositi di amiloide cerebrale (ARIA) è risultata del 652% superiore con Lecanemab rispetto al placebo [113/898 vs 15/897, RR=7.52 (IC 95% 4.43-12.79)] In tutti e tre i casi, i risultati sarebbero stati significativi ai livelli di confidenza abituali, qui non applicabili per l'alpha error associato ai confronti multipli.

Infine, anche l'incidenza di eventi avversi gravi (SAES) è risultata del 25% più elevata nel gruppo assegnato a Lecanemab rispetto al placebo [126/898 vs 101/897, RR= 1.246 (0.98-1.59)].

3. Il rapporto costo-efficacia di questa opzione terapeutica (il trattamento costa 24.230 euro / anno per paziente) resta tutto da stabilire.

Bibliografia

1. Twisk Jos W. R. Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology: A Practical Guide. Cambridge University Press, May 2013 ISBN9781139342834; DOI:<https://doi.org/10.1017/CBO9781139342834>
2. Health Letter Nine Reasons Older Adults Are More Likely to Have Adverse Drug Reactions. July 2013 Publiccitizen <https://www.citizen.org/news/nine-reasons-older-adults-are-more-likely-to-have-adverse-drug-reactions/>
3. Rubin DB. Multiple imputation after 18+years. JASA 1996; 91:473-489. <https://doi.org/10.2307/2291635>.

ATTUALITÀ IN TERAPIA

NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA

A cura di: L. Dal Mas e F. Schmid, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

Revisore: B. Bonetti - Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Background

L'emicrania rappresenta una malattia neurologica che colpisce il 15-25% della popolazione generale, con predominanza femminile, caratterizzata da gravi attacchi di cefalea associati ad ipersensibilità agli stimoli ambientali, così come ai sintomi gastrointestinali, cognitivi e vestibolari, che possono essere gravi e invalidanti. La malattia è associata ad alta frequenza di depressione, disturbi d'ansia, disturbi del sonno, rischi cardiovascolari, sindromi dolorose croniche e tentativi di suicidio. Sono presenti due tipologie di emicrania: l'episodica e la cronica, che differiscono per la frequenza degli episodi. L'emicrania episodica presenta episodi ricorrenti di cefalea della durata variabile da 4 a 72 ore, con frequenza variabile degli episodi, che non va oltre i 15 giorni al mese. L'emicrania cronica, invece, è caratterizzata dalla perdita di episodicità, in quanto si presenta per almeno 15 giorni al mese, da almeno tre mesi, con sintomi caratteristici di emicrania per più di otto giorni al mese. I trattamenti consigliati sono:

- Nell'emicrania episodica che arreca meno di quattro giorni di disabilità nell'arco di un mese, solo trattamento sintomatico;
- Nell'emicrania episodica che arreca più di quattro giorni di disabilità al mese e nella cronica, si consiglia il trattamento sintomatico e preventivo.

Per il trattamento sintomatico, nelle crisi lievi-moderate vengono impiegati farmaci aspecifici quali gli analgesici (FANS, paracetamolo o combinazioni di tali principi attivi), mentre nelle crisi moderate-forti sono prescritti farmaci specifici quali i triptani.

Il trattamento preventivo può essere aggiunto nei casi di emicrania non controllata dal trattamento sintomatico e prevede l'utilizzo di farmaci non originariamente studiati per l'emicrania; si tratta principalmente di beta-bloccanti, anti-convulsivanti, calcio-antagonisti, anti-depressivi e anti-serotoninergici. Per la prima linea sono consigliati i beta-bloccanti, quali propranololo, metoprololo, atenololo, bisoprololo, e il topiramato. Per la seconda linea vengono impiegati amitriptilina, candesartan, sodio valproato oppure flunarizina. Per la maggior parte di questi farmaci non è perfettamente chiaro il meccanismo d'azione in questo contesto, ci sono prove limitate di efficacia, non è presente un profilo di sicurezza ottimale e si manifestano notevoli eventi avversi soprattutto neurologici [1].

In questo contesto di bisogno terapeutico non completamente soddisfatto, sia per il trattamento sintomatico che per il trattamento preventivo, sono state

introdotte nuove terapie farmacologiche. Tra i target su cui si sta puntando l'attenzione ci sono i recettori della serotonina, il 5HT_{1F} e il peptide correlato al gene della calcitonina (calcitonin gene-related peptide, CGRP).

Nel 2022 è stato autorizzato lasmiditan che è un agonista ad alta affinità del recettore della serotonina 5-HT_{1F}, il cui meccanismo d'azione non è ancora del tutto noto. Il recettore 5-HT_{1F} non presenta gli effetti vasocostrittori tipici del sottotipo 5-HT_{1B}, bersaglio dei triptani (agonisti 5-HT_{1B/D}), che rappresentano attualmente la principale opzione terapeutica.

Considerando che circa il 40% dei pazienti non raggiunge una risposta adeguata a seguito di trattamento con triptani, lasmiditan potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica per i pazienti non responsivi [2].

Il CGRP invece, è un neuropeptide coinvolto nella trasmissione del dolore e nella patogenesi dell'emicrania, la cui inibizione provoca una riduzione degli attacchi. In questa nuova classe terapeutica, dal 2018, sono state autorizzate all'immissione in commercio tre terapie biotecnologiche anti-CGRP per via sottocutanea, rappresentate da fremanezumab, galcanezumab, erenumab, da assumere con frequenza mensile o, nel caso di fremanezumab, anche trimestrale.

Nel 2022 ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), eptinezumab, un anticorpo monoclonale che potrebbe rappresentare un'alternativa agli altri anticorpi già in uso in questo contesto. Eptinezumab è stato autorizzato per il trattamento preventivo dell'emicrania e viene somministrato attraverso infusione endovenosa ogni tre mesi.

Sempre nel 2022, è stato autorizzato anche il farmaco rimegepant che all'interno del contesto dei CGRP inibitori, diversamente dagli anticorpi monoclonali, rappresenta una "small molecule", viene assunto per via orale ed è impiegato sia per il trattamento acuto che preventivo dell'emicrania.

Rimegepant può rappresentare un'alternativa terapeutica per il trattamento acuto dell'emicrania nei pazienti non responsivi ai triptani o per i quali l'uso degli stessi è controindicato o non tollerato. Esso agisce sulla fisiopatologia dell'emicrania senza provocare vasocostrizione e potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica nei pazienti con disturbi cardiovascolari, per i quali l'impiego dei triptani è controindicato [3,4].

EPTINEZUMAB

Codice ATC: N02CD05, analgesici, antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP)

VYEPTI®: Concentrato per soluzione per infusione - Un flaconcino da 100 mg 1 mL;

Prezzo ex-factory: 1483,39 €

Titolare AIC: H. Lundbeck A/S

Classe di rimborsabilità⁵: C(nn) (dal 12/04/2022)

Tipo ricetta: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Data autorizzazione europea⁶: 24/01/2022 [6]

Data AIC in Italia⁵: 13/04/2022

INDICAZIONE: Vyepti® è indicato per la profilassi dell'emicrania negli adulti, con almeno quattro giorni di emicrania al mese.

POSOLOGIA: Vyepti® deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa; dopo la diluizione, va infuso per circa 30 minuti. La dose raccomandata è di 100 mg, somministrata per via endovenosa ogni 12 settimane. Alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da una dose di 300 mg, somministrata mediante infusione endovenosa, ogni 12 settimane [7].

RIMEGEPANT

Codice ATC: N02CD06, analgesici, antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina (calcitonin gene-related peptide, CGRP)

VYDURA®: Liofilizzato orale 2 x 75 mg;

Prezzo ex-factory: 40,20 €

Titolare AIC: Pfizer Europe MA EEIG

Classe di rimborsabilità: C(nn) (dal 13/07/2022) [8]

Tipo ricetta: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee, neurologo (RRL).

Data autorizzazione europea: 25/04/2022 [9]

Data AIC in Italia: 13/07/2022 [8]

INDICAZIONE: Rimegepant® è indicato per:

- il trattamento acuto di emicrania con o senza aura negli adulti;
- il trattamento preventivo di emicrania episodica negli adulti che hanno almeno 4 attacchi di emicrania al mese.

POSOLOGIA: Rimegepant® è per uso orale. Il liofilizzato orale deve essere posizionato sulla lingua o sotto la lingua. Si scioglierà in bocca e sarà possibile assumerlo senza liquidi.

Trattamento acuto di emicrania: la dose raccomandata è di 75 mg di rimegepant al bisogno, una volta al giorno.

Profilassi di emicrania: la dose raccomandata è di 75 mg di rimegepant a giorni alterni [10].

LASMIDITAN

Codice ATC: N02CC08, analgesici, preparazioni anti-emicrania

RAYVOW®: Compresse rivestite 2 x 50 mg, 2 x 100 mg;

Prezzo al pubblico: 26,00 €

Titolare AIC: Eli Lilly Nederland B.V.

Classe di rimborsabilità: C (dal 08/02/2023) [11]

Tipo ricetta: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee, neurologo (RRL).

Data autorizzazione europea: 17/08/2022 [12]

Data AIC in Italia: 15/11/2022 [13]

INDICAZIONE: Lasmiditan® è indicato per il trattamento acuto della fase cefalgica degli attacchi di emicrania, con o senza aura, negli adulti.

POSOLOGIA: Lasmiditan® è per uso orale. La dose iniziale raccomandata negli adulti è 100 mg di lasmiditan per il trattamento acuto degli attacchi di emicrania. Se necessario, la dose può essere aumentata a 200 mg per una maggiore efficacia o ridotta a 50 mg per una maggiore tollerabilità. Se la cefalea emicranica si ripresenta entro 24 ore dalla risposta iniziale dopo l'assunzione di 50 mg o 100 mg di lasmiditan, può essere assunta una seconda dose dello stesso dosaggio. La seconda dose non deve essere assunta entro 2 ore dalla dose iniziale. Non devono essere assunti più di 200 mg nelle 24 ore [14].

Popolazione arruolata

L'efficacia di eptinezumab è stata valutata in due RCT di fase 3, in doppio cieco, controllati con placebo: PROMISE 1 (NCT02559895) [15] e PROMISE 2 (NCT02974153) [16].

PROMISE 1 ha arruolato pazienti di età tra 18 e 75 anni con emicrania episodica frequente, mentre PROMISE 2 ha arruolato pazienti di età tra 18 e 65 anni con emicrania cronica. L'età media dei pazienti arruolati era di circa 40 anni e la maggior parte era di sesso femminile.

Nello studio PROMISE 1 i pazienti sono stati randomizzati ad eptinezumab 30 mg, 100 mg, 300 mg o placebo, con rapporto 1:1:1:1, mentre nello studio PROMISE 2 i pazienti sono stati randomizzati ad eptinezumab 100 mg, 300 mg o placebo, con rapporto 1:1:1. In entrambi gli studi è stata prevista l'infusione endovenosa ogni 12 settimane.

Nello studio PROMISE 1 i pazienti non potevano assumere i farmaci in profilassi, mentre nello studio PROMISE 2 i pazienti erano eleggibili se assumevano farmaci per il trattamento profilattico dell'emicrania, purché fossero stabili da almeno tre mesi.

L'efficacia di rimegepant è stata valutata in quattro studi pivotal di fase 3: tre per il trattamento acuto dell'emicrania (Studio 301 e Studio 302, che prevedevano il trattamento con compresse, e Studio 303, con compresse orodispersibili) [17] e uno per la profilassi dell'emicrania (Studio 305, con compresse) [18].

Gli studi pivotal per il trattamento acuto erano metodologicamente simili: studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, che comparavano rimegepant 75 mg versus

placebo (1:1), nel trattamento acuto di un singolo attacco di intensità da moderata a severa. La popolazione inclusa negli studi comprendeva pazienti di età ≥ 18 anni con storia di emicrania episodica con o senza aura. Lo studio pivotal per la profilassi è uno studio di fase 2/3, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha arruolato pazienti adulti con storia di emicrania episodica, con o senza aura, da almeno un anno, o emicrania cronica.

In tutti gli studi, i pazienti che assumevano farmaci per la profilassi dell'emicrania dovevano avere dosaggio stabile da almeno tre mesi.

L'efficacia di lasmiditan è stata valutata in tre studi pivotal di fase 3, in doppio cieco, controllati con placebo: SAMURAI e SPARTAN, che hanno analizzato l'effetto su un singolo attacco [19], e CENTURION, che ha analizzato l'efficacia su attacchi multipli di emicrania (fino ad un massimo di quattro) [20].

Gli studi pivotal presentavano design simile: studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti adulti con emicrania episodica, con o senza aura, da almeno un anno. I pazienti che assumevano farmaci per la profilassi dell'emicrania dovevano avere dosaggio stabile da almeno tre mesi.

Nei due studi pivotal per singoli attacchi acuti di emicrania i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a lasmiditan 100 mg, 200 mg, o placebo; nello studio SPARTAN è stato aggiunto un ulteriore gruppo, trattato con lasmiditan 50 mg. I pazienti dovevano assumere il

Tabella 1: Riassunto delle caratteristiche degli studi pivotal di eptinezumab, rimegepant e lasmiditan.

STUDIO	DISEGNO DELLO STUDIO	TRATTAMENTO	COMPARATOR	RANDOMIZZAZIONE E BRACCI	DURATA (settimane)	NUMERO DI PAZIENTI	TIPOLOGIA DI EMICRANIA	POPOLAZIONE
PROMISE 1	RCT di fase 3, in doppio cieco vs placebo	Eptinezumab 30 mg, 100 mg o 300 mg	Placebo	(1:1:1:1) 30 mg n=224; 100 mg n=225; 300 mg n=224, Placebo n=225	60	898	Episodica: definita come la presenza di un numero di giorni di mal di testa <15, di cui almeno 4 di emicrania.	Età 18≤75 anni, età media 39,8 anni (DS 11,39), 84,3% sesso femminile, età media alla diagnosi di emicrania 22,4 anni (DS 10,45), durata media della diagnosi di emicrania 17,4 anni (11,27), media dei numeri di giorni di emicrania durante lo screening 8,6 (DS?)
PROMISE 2	RCT di fase 3, in doppio cieco vs placebo	Eptinezumab 100 mg o 300 mg	Placebo	(1:1:1) 100 mg n=372; 300 mg n=374; Placebo n=375	32	1121	Cronica: definita come la presenza di un numero di giorni di mal di testa ≥15 e ≤26, dei quali almeno 8 di emicrania.	Età 18≤65 anni, età media 40,5 anni (DS 11,2), 88,2% sesso femminile, età media alla diagnosi di emicrania 22,5 (DS 10,0), durata media della diagnosi di emicrania 18,1 (11,8), media dei numeri di giorni di emicrania durante lo screening 16,1 (4,6)
STUDIO 301 NCT03235479	RCT di fase 3, in doppio cieco vs placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo	(1:1) 75 mg n=1749; Placebo n=1758	Circa 11	3507	Episodica: definita come la presenza di un numero di giorni di mal di testa <15 di cui almeno due e non più di otto attacchi di emicrania al mese.	Età ≥ 18 anni, età media rimegepant41,9 (DS 12,33), età media placebo 41,3 (DS 12,14), 85,5% sesso femminilerimegepant, 85,6% sesso femminile placebo, media dei numeri di giorni di emicrania moderata severa negli ultimi tre mesi rimegepant 4 (DS 2,11), placebo 4 (DS 2,8)
STUDIO 302 NCT03237845								Età ≥ 18 anni, età media rimegepant 40,2 (DS 11,9), età media placebo 40,9 (DS 12,1), 88,2% sesso femminile rimegepant, 89,2% sesso femminile placebo, media dei numeri di giorni di emicrania moderata severa negli ultimi tre mesi rimegepant 4 (DS 2,11), placebo 4 (DS 2,8)
STUDIO 303 NCT03461757								Età ≥ 18 anni, età media rimegepant 40,3 (DS 12,1), età media placebo 40,0 (DS 11,9), 84,9% sesso femminile sia per rimegepant che placebo, media dei numeri di giorni di emicrania moderata severa negli ultimi tre mesi 4 (DS 2,8) sia per rimegepant che placebo
STUDIO 305 NCT03732638	RCT di fase 2/3, in doppio cieco vs placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo	(1:1) 75 mg n=373; Placebo n=374	12	747	Episodica-Cronica: i pazienti dovevano aver avuto almeno quattro, e non più di 18, attacchi di emicrania al mese di intensità da moderata a severa nei tre mesi precedenti allo screening e almeno sei giorni di emicrania nel periodo osservazionale di quattro settimane.	Età ≥ 18 anni, età media 41,2 anni (DS 13,1), 83% sesso femminile, età media alla diagnosi di emicrania 18 anni (DS 13-28), media dei numeri di giorni di emicrania per mese nel periodo osservazione di 4 settimane 10,1 (DS 3,1)
SAMURAI NCT02439320	RCT di fase 3, in doppio cieco vs placebo	Lasmiditan 100 mg o 200 mg	Placebo	(1:1:1:1) 50 mg n=654 100 mg n=1265 200 mg n=1258 Placebo n=1262	8	4439	Episodica: definita come la presenza di un numero di giorni di mal di testa <15, con un numero di attacchi di emicrania al mese compreso tra tre e otto.	Età ≥ 18 anni, età media 42,2 anni (DS 12,4), 84% sesso femminile, durata media della diagnosi di emicrania 18,7 anni (DS 12,9), media del numero di attacchi di emicrania al mese, nei tre mesi precedenti 5,2 (DS 1,9) [studio BMC Neurology]
SPARTAN NCT02605174		Lasmiditan 50 mg, 100 mg o 200 mg						
CENTURION NCT03670810	RCT di fase 3, in doppio cieco, vs placebo	Lasmiditan 100 mg o 200 mg	Placebo; Placebo o Lasmiditan 50 mg (solo per il terzo e il quarto attacco di emicrania)	(1:1:1) 100 mg n=539 200 mg n=536 Controllo n=538	16	1613		Età ≥ 18 anni, età media 41,2 anni (DS 12), 84% sesso femminile, durata media della diagnosi di emicrania 16,9 anni (DS 12,8), media del numero di attacchi di emicrania al mese, nei tre mesi precedenti 4,9 (DS 1,5)

trattamento entro quattro ore dalla comparsa di dolore; in assenza di risposta dopo due ore, i pazienti avrebbero potuto assumere un'ulteriore dose di trattamento, entro le 24 ore. I pazienti che avevano assunto lasmiditan come prima dose, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere la stessa dose di lasmiditan oppure placebo, e i pazienti che hanno ricevuto placebo come prima dose, hanno ricevuto una seconda dose di placebo.

Efficacia

EPTINEZUMAB

Entrambi gli studi pivotal avevano come endpoint primario il cambiamento della frequenza dei giorni mensili di emicrania, dalla settimana 1 alla 12. In entrambi gli studi, eptinezumab 100 mg e 300 mg hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della frequenza dei

Nello studio CENTURION, per gli attacchi multipli di emicrania, i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 nei seguenti gruppi di trattamento per i quattro attacchi: lasmiditan 100 mg, lasmiditan 200 mg o gruppo di controllo, rappresentato da placebo per tre attacchi e lasmiditan 50 mg per l'attacco numero tre o quattro (1:1) (Tabella 1).

giorni di emicrania rispetto a placebo; eptinezumab 30 mg, impiegato esclusivamente nello studio PROMISE 1, non ha mostrato differenza significativa rispetto a placebo [15, 16] (Tabella 2).

Tabella 2: Riassunto dei risultati di efficacia.

	STUDIO PROMISE 1				STUDIO PROMISE 2		
MMD medi, settimane 1-12	Eptinezumab 30 mg (n=223)	Eptinezumab 100 mg (n=221)	Eptinezumab 300 mg (n=222)	Pbo (n=222)	Eptinezumab 100 mg (n= 356)	Eptinezumab 300 mg (n= 350)	Pbo (n=366)
Media (95% CI)	4,6 (4,18; 5,00)	4,7 (4,32; 5,12)	4,3 (3,89; 4,70)	5,4 (5,00; 5,81)	8,5	7,9	10,5
Cambiamento dal basale							
Media (95% CI)	-4,0 (-4,41;-3,61)	-3,9 (-4,28;-3,47)	-4,3 (-4,70;-3,90)	-3,2 (-3,60;-2,79)	-7,7	-8,2	-5,6
Differenza media rispetto a pbo (95% CI)	-0,82 (-1,39;-0,25)	-0,69 (-1,25;-0,12)	-1,11 (-1,68;-0,54)		-2,0 (-2,9;-1,2)	-2,6 (-3,4;-1,7)	
P value vs. pbo	0,0046*	0,0182	0,0001		<0,0001	<0,0001	

Abbreviazioni: MMD: giorni di emicrania mensili, pbo: placebo
*Non statisticamente significativo; viene riportato il p value non aggiustato.

RIMEGEPANT

Gli studi 301/302/303 sul trattamento acuto dell'emicrania presentavano due endpoint co-primari di efficacia, l'assenza di dolore e l'assenza dei sintomi più fastidiosi associati all'emicrania (fonofobia, fotofobia o nausea), dopo due ore

dall'assunzione del farmaco. Tutti gli studi hanno mostrato differenza significativa nei due endpoint co-primari di rimegepant rispetto a placebo [17] (Tabella 3).

Tabella 3: Riassunto dei risultati degli endpoint co-primari di efficacia degli studi 301/302/303.

		STUDIO 303		STUDIO 302		STUDIO 301	
Endpoint co-primari		Rimegepant 75 mg (n=669)	Placebo (n=682)	Rimegepant 75 mg (n=537)	Placebo (n=535)	Rimegepant 75 mg (n=543)	Placebo (n=541)
Assenza di dolore	n	142	74	105	64	104	77
	Rischio, % (95% CI)	21,2 (18,1; 24,3)	10,9 (8,5; 13,2)	19,6 (16,2; 22,9)	12,0 (9,2; 14,7)	19,2 (15,8; 22,5)	14,2 (11,3; 17,2)
	Differenza di rischio, % (95% CI)	10,37 (6,5; 14,2)	-	7,59 (3,3; 11,9)	-	4,91 (0,5; 9,3)	-
	P value	<0,0001	-	0,0006	-	0,0298	-
Assenza dei sintomi più fastidiosi	n	235	183	202	135	199	150
	Rischio, % (95% CI)	35,1 (31,5; 38,7)	26,8 (23,5; 30,2)	37,6 (33,5; 41,7)	25,2 (21,6; 28,9)	36,6 (32,6; 40,7)	27,7 (24,0; 31,5)
	Differenza di rischio, % (95% CI)	8,29 (3,4; 13,2)	-	12,38 (6,9; 17,9)	-	8,90 (3,4; 14,4)	-
	P value	0,0009	-	<0,0001	-	0,0016	-

Lo studio 305 sul trattamento preventivo dell'emicrania aveva come endpoint primario di efficacia la riduzione rispetto al basale del numero medio di giorni di emicrania

al mese, nelle ultime quattro settimane della fase double-blind di 12 settimane. Rimegepant ha mostrato superiorità rispetto a placebo nell'endpoint primario [18] **(Tabella 4)**.

Tabella 4: Riassunto dei risultati dell'endpoint primario di efficacia dello studio 305.

Endpoint primario	STUDIO 305					
	Rimegepant (n=348)		Placebo (n=347)		Differenza rispetto a placebo (95% CI)	P value
	n	Least squares mean (95% CI)	n	Least squares mean (95% CI)		
Cambiamento del numero medio di giorni di emicrania al mese, durante le settimane 9-12	n=348	-4,3 (-4,8; -3,9)	n=347	-3,5 (-4,0; -3,0)	-0,8 (-1,5; -0,2)	0,0099

LASMIDITAN

L'endpoint primario dei tre studi pivotal era rappresentato dall'assenza di dolore dopo due ore dall'assunzione del farmaco nei pazienti che al basale presentavano dolore lieve, moderato o severo. Tutti gli studi hanno mostrato una differenza statisticamente significativa per tutte le dosi rispetto a placebo. La probabilità di non presentare dolore a due ore dall'assunzione di lasmiditan era maggiore con la dose più elevata. Lasmiditan al dosaggio di 50 mg è stato

analizzato nello studio SPARTAN, e come gruppo di controllo insieme a placebo, per i pazienti che hanno trattato il terzo e il quarto attacco di emicrania, nello studio CENTURION. Nel gruppo di controllo, l'assenza di dolore dopo due ore dall'assunzione del farmaco era stata riscontrata nel 12% dei pazienti nel gruppo placebo e nel 19,1% dei pazienti trattati con lasmiditan 50 mg (p=0,015) [19, 20] **(Tabella 5)**.

Tabella 5: Riassunto dei risultati degli endpoint primari di efficacia degli studi SAMURAI, SPARTAN e CENTURION.

STUDIO SAMURAI	Placebo (n=524)		Lasmiditan 100 mg (n=503)	Lasmiditan 200 mg (n=518)
Pazienti con dolore lieve, moderato o severo al basale	524		503	518
Assenza di dolore, n (%)	80 (15,3%)		142 (28,2%)	167 (32,2%)
Odds Ratio (95% CI) vs. placebo	-		2,2 (1,6; 3,0)	2,6 (2,0; 3,6)
P value vs. placebo	-		<0,001	<0,001
STUDIO SPARTAN	Placebo (n=540)	Lasmiditan 50 mg (n=556)	Lasmiditan 100 mg (n=532)	Lasmiditan 200 mg (n=528)
Pazienti con dolore lieve, moderato o severo al basale	539	556	532	528
Assenza di dolore, n (%)	115 (21,3%)	159 (28,6%)	167 (31,4%)	205 (38,8%)
Odds Ratio (95% CI) vs. placebo	-	1,5 (1,1; 1,9)	1,7 (1,3; 2,2)	2,3 (1,8; 3,1)
P value vs. placebo	-	0,006	<0,001	<0,001
STUDIO CENTURION	Placebo (n=443)		Lasmiditan 100 mg (n=419)	Lasmiditan 200 mg (n=434)
Pazienti con dolore lieve, moderato o severo al basale	443		419	434
Assenza di dolore, n (%)	37 (8,4%)		108 (25,8%)	127 (29,3%)
Odds Ratio (95% CI) vs. placebo	-		3,83 (2,6; 5,7)	4,56 (3,1; 6,8)
P value vs. placebo	-		<0,001	<0,001

Sicurezza

EPTINEZUMAB

Nello studio PROMISE 1, 530 pazienti (59,7%) hanno manifestato almeno un evento avverso durante il trattamento (treatment-emergent adverse event, TEAE), con incidenza bilanciata tra i gruppi. 84 (12,6%) dei pazienti che hanno ricevuto eptinezumab e 19 (8,6%) dei pazienti che hanno ricevuto placebo hanno manifestato almeno un evento avverso correlato al trattamento. Si sono manifestati eventi avversi gravi (serious adverse events, SAE) in 11 (1,7%) dei trattati con eptinezumab e sei (2,7%) del gruppo placebo. 29 (3,3%) pazienti ha manifestato eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento, 12 (5,5%) nei trattati con eptinezumab 30 mg, sei (2,7%) con eptinezumab 100 mg, cinque (2,2%) con eptinezumab 300 mg e sei (2,7%) con placebo. Sette (1,1%) pazienti che hanno ricevuto eptinezumab hanno interrotto il farmaco a causa di ipersensibilità, di gravità bassa/moderata, risolte il giorno stesso: quattro (1,8%) nel gruppo eptinezumab 30 mg, uno (<1%) nel gruppo 100 mg, e due (<1%) nel gruppo 300 mg. L'incidenza di anticorpi anti-eptinezumab era massima alla settimana 24, per poi diminuire alla settimana 56; tali anticorpi non hanno influenzato efficacia e sicurezza [15].

Nello studio PROMISE 2, 508 pazienti (47,4%) hanno

manifestato TEAE, con incidenza bilanciata tra i gruppi. Un totale di 122 (11,4%) pazienti ha manifestato almeno un evento avverso correlato al trattamento: 93 (13,2%) pazienti trattati con eptinezumab e 29 (7,9%) nel gruppo placebo, i più comuni rappresentati da affaticamento (13 [1,8%] pazienti nel gruppo eptinezumab e tre [<1%] nel gruppo placebo) e nausea (11 [1,6%] versus uno [<1%]). 10 pazienti (<1%) hanno manifestato eventi avversi gravi, sette nei trattati con eptinezumab (1%) e uno con placebo (<1%). 13 pazienti (1,2%) hanno manifestato eventi avversi che hanno portato a sospensione del trattamento: tre (<1%) nei trattati con eptinezumab 100 mg, otto (2,3%) con eptinezumab 300 mg, e due (<1%) con placebo. Sei pazienti (1,7%) che hanno ricevuto eptinezumab 300 mg hanno sospeso il trattamento a causa di ipersensibilità; con eventi di gravità bassa/moderata avvenuti lo stesso giorno del trattamento; cinque su sei risolti il giorno stesso, mentre uno risolto entro due giorni dalla manifestazione. L'incidenza di anticorpi anti-eptinezumab era massima alla settimana 24, per poi diminuire (secondo cut-off alla settimana 32); la produzione di anticorpi non ha però influenzato l'efficacia e la sicurezza del farmaco [16] (Tabella 6).

Tabella 6: Risultati di sicurezza di eptinezumab negli studi pivotal PROMISE 1 e PROMISE 2.

	PROMISE 1				PROMISE 2		
	30 mg (n=219)	100 mg (n=223)	300 mg (n=224)	Placebo (n=222)	100 mg (n=356)	300 mg (n=350)	Placebo (n=366)
TEAEs	128 (58,4%)	141 (63,2%)	129 (57,6%)	132 (59,5%)	155 (43,5%)	182 (52,0%)	171 (n=46,7%)
SAEs	11 (1,7%)			6 (2,7%)	7 (1%)		3 (<1%)
Drop-out dovuto a EA	12 (5,5%)	6 (2,7%)	5 (2,2%)	6 (2,7%)	3 (<1%)	8 (2,3%)	2 (<1%)
Infezioni delle alte vie respiratorie	25 (11,4%)	22 (9,9%)	23 (10,3%)	16 (7,2%)	15 (4,2%)	19 (5,4%)	20 (5,5%)
Nasofaringite	14 (6,4%)	17 (7,6%)	14 (6,3%)	12 (5,4%)	19 (5,3%)	33 (9,4%)	22 (6,0%)
Sinusite	7 (3,2%)	6 (2,7%)	11 (4,9%)	14 (6,3%)	7 (2,0%)	9 (2,6%)	15 (4,1%)
Capogiri	8 (3,7%)	10 (4,5%)	4 (1,8%)	8 (3,6%)	<2 (<1%)		
Nausea	9 (4,1%)	5 (2,2%)	5 (2,2%)	8 (3,6%)	6 (1,7%)	12 (3,4%)	7 (1,9%)
Ab anti-eptinezumab: -Settimana 24 -Settimana 56/32	18 (9,7%) 10 (5,9%)	35 (18,5%) 12 (6,9%)	34 (17,5%) 7 (4,1%)		56 (17,2%) 37 (11,4%)	56 (17%) 29 (9%)	

RIMEGEPANT

Complessivamente, negli studi 301, 302 e 303, hanno manifestato eventi avversi 192 (10,8%) pazienti trattati con rimegepant, rispetto a 154 (8,6%) dei pazienti nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più frequenti sono infezioni delle vie urinarie e vertigini. È stato riportato un unico evento avverso grave nel gruppo con rimegepant (dolore alla

schiena) e due SAE nel gruppo con placebo (dolore al petto e infezione delle vie urinarie) [17]. Nello studio 305 si sono verificati eventi avversi con ugual frequenza in entrambi i gruppi (133 pazienti in ogni gruppo, 36%). Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo trattato con rimegepant sono nasofaringite, nausea, infezioni delle

vie urinarie e infezioni delle alte vie respiratorie. 40 (11%) dei pazienti trattati con rimegepant e 32 (9%) dei pazienti che hanno ricevuto placebo, hanno manifestato un evento avverso ritenuto correlato al trattamento. Un paziente del gruppo placebo ha manifestato un SAE (pielonefrite), considerata correlata al trattamento; non sono stati riportati SAE correlati al trattamento nei pazienti trattati con rimegepant.

Il tasso di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi era basso in entrambi i gruppi: sette (2%) dei pazienti che hanno ricevuto rimegepant e quattro (1%)

dei pazienti nel gruppo placebo (**Tabella 7**).

Quattro (1%) pazienti nel gruppo rimegepant e due (1%) dei pazienti nel gruppo placebo presentavano livelli di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi tre volte superiori alla norma.

Si sono manifestati eventi avversi che hanno portato alla morte in due pazienti (shock settico correlato a diverticolite e aneurisma aortico dovuto a sindrome di Marfan); questi sono avvenuti nella fase open-label dello studio, e non sono stati ritenuti correlati al trattamento [18, 21].

Tabella 7: Risultati di sicurezza di rimegepant negli studi pivotal.

	STUDI 301, 302 E 303		STUDIO 305	
	Rimegepant 75 mg (n=1771)	Placebo (n=1782)	Rimegepant 75 mg (n=370)	Placebo (n=371)
TEAEs	192 (10,8%)	154 (8,6%)	133 (35,9%)	133 (35,8%)
SAEs	1 (0,1%)	2 (0,1%)	3 (0,8%)	4 (1,1%)
Drop-out dovuto a EA			7 (2,0%)	4 (1%)
Nausea	26 (1,5%)	14 (0,8%)	10 (2,7%)	3 (0,8%)
Infezioni delle vie urinarie	14 (0,8%)	6 (0,3%)	9 (2,4%)	8 (2,2%)
Capogiri	11 (0,6%)	13 (0,7%)	<2 (<1%)	
Nasofaringite		13 (3,5%)	9 (2,4%)	
Infezioni delle alte vie respiratorie		8 (2,2%)	10 (2,7%)	

LASMIDITAN

Gli studi SAMURAI e SPARTAN hanno permesso l'assunzione di una seconda dose di trattamento. Tra i pazienti che hanno assunto una sola dose di farmaco, si sono manifestati più eventi avversi nei gruppi trattati con lasmiditan 200 mg e 100 mg rispetto a lasmiditan 50 mg. Tra i pazienti che hanno assunto la seconda dose, la percentuale di pazienti che ha manifestato almeno un evento avverso dopo la seconda dose era inferiore rispetto

ai pazienti che hanno assunto una sola dose di farmaco, per tutti i dosaggi di lasmiditan [22]. Tra i pazienti che hanno assunto lasmiditan come prima dose e che hanno poi assunto una seconda dose del farmaco, l'incidenza di TEAE riportati dopo la seconda dose non dipendeva dal fatto che la seconda dose fosse lasmiditan o placebo (**Tabella 8**).

Tabella 8: Incidenza di TEAE a seconda del dosaggio.

	STUDI SAMURAI E SPARTAN						
Prima dose	Placebo	Lasmiditan 50 mg		Lasmiditan 100 mg		Lasmiditan 200 mg	
≥1 TEAE dopo la prima dose							
Pz che hanno assunto solo la prima dose	76 (15%)	93 (26%)		287 (40%)		354 (44%)	
Pz che hanno assunto due dosi	59 (7,7%)	56 (19%)		127 (23%)		123 (27%)	
Seconda dose	Placebo (n=762)	Placebo (n=96)	Lasmiditan 50 mg (n=206)	Placebo (n=169)	Lasmiditan 100 mg (n=380)	Placebo (n=153)	Lasmiditan 200 mg (n=303)
≥1 TEAE dopo la seconda dose	64 (8,4%)	13 (14%)	35 (17%)	31 (18%)	65 (17%)	33 (22%)	55 (18%)

Complessivamente, nei gruppi trattati con lasmiditan si sono manifestati più eventi avversi rispetto al gruppo placebo e, in generale, la frequenza di TEAE aumentava con l'aumento della dose di lasmiditan. La differenza nella frequenza di TEAE nei gruppi trattati con lasmiditan rispetto a placebo era dovuta prevalentemente ad eventi avversi a livello del sistema nervoso, che includono vertigini

soggettive, parestesia, sonnolenza, ipoestesia, letargia, disturbi dell'equilibrio, tremore e sedazione. Sono stati riportati eventi avversi gravi in otto (0,3%) pazienti nei gruppi trattati con lasmiditan e in tre (0,2%) pazienti nel gruppo placebo. Un paziente ha interrotto il trattamento con lasmiditan 200 mg a causa della comparsa di affaticamento e vertigine [23] (**Tabella 9**).

Tabella 9: Risultati di sicurezza di lasmiditan negli studi pivotal SAMURAI e SPARTAN.

	STUDI SAMURAI E SPARTAN			
	Placebo (n=1262)	Lasmiditan 50 mg (n=654)	Lasmiditan 100 mg (n=1265)	Lasmiditan 200 mg (n=1258)
TEAEs	174 (13,8%)	166 (25,4%)	458 (36,2%)	510 (40,5%)
SAEs	3 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)	5 (0,4%)
Drop-out dovuto a EA	0	0	0	1 (0,1%)
Vertigine	37 (2,9%)	56 (8,6%)	194 (15,3%)	216 (17,2%)
Parestesia	19 (1,5%)	16 (2,4%)	73 (5,8%)	91 (7,2%)
Sonnolenza	27 (2,1%)	35 (5,4%)	65 (5,1%)	75 (6,0%)
Affaticamento	8 (0,6%)	18 (2,8%)	52 (4,1%)	50 (4,0%)
Nausea	20 (1,6%)	18 (2,8%)	52 (4,1%)	50 (4,0%)
Debolezza muscolare	0	7 (1,1%)	16 (1,3%)	19 (1,5%)
Ipoestesia	3 (0,2%)	2 (0,3%)	17 (1,3%)	20 (1,6%)

Lo studio CENTURION ha analizzato l'impiego di lasmiditan su attacchi multipli di emicrania. Durante il primo attacco, una percentuale più elevata di pazienti nei gruppi trattati con lasmiditan 100 mg e 200 mg (53% e 61%, rispettivamente) ha manifestato almeno un evento avverso, rispetto a placebo (22%). I TEAE riportati con lasmiditan erano prevalentemente di tipo neurologico e di gravità da

bassa a moderata, e l'incidenza di TEAE era più elevata durante il primo attacco di emicrania. Un totale di 22 pazienti (1,5%) ha riportato almeno un SAE, con incidenza simile tra i vari gruppi di trattamento. Una percentuale maggiore di pazienti nei trattati con lasmiditan ha abbandonato lo studio per la comparsa di eventi avversi, rispetto al gruppo placebo [20] (**Tabella 10**).

Tabella 10: Risultati di sicurezza di lasmiditan nello studio CENTURION.

	STUDIO CENTURION			
	Controllo			
	Placebo (n=500)	Lasmiditan 50 mg (n=323)	Lasmiditan 100 mg (n=485)	Lasmiditan 200 mg (n=486)
TEAEs dopo il primo attacco	112 (22,4%)	-	257 (53%)	297 (61,1%)
SAEs	7 (1,4%)	-	7 (1,4%)	8 (1,6%)
Drop-out dovuto a EA	6 (1,2%)	-	36 (7,4%)	38 (7,8%)
Vertigine	23 (4,6%)	-	108 (22,3%)	129 (26,5%)
Parestesia	9 (1,8%)	-	39 (8%)	62 (12,8%)
Affaticamento	9 (1,8%)	-	37 (7,6%)	46 (9,5%)
Nausea	19 (3,8%)	-	31 (6,4%)	49 (10,1%)
Vertigini	1 (0,2%)	-	24 (4,9%)	33 (6,8%)
Sonnolenza	7 (1,4%)	-	20 (4,1%)	37 (7,6%)
Astenia	1 (0,2%)	-	14 (2,9%)	23 (4,7%)
Debolezza muscolare	2 (0,4%)	-	16 (3,3%)	22 (4,5%)

Visto dagli altri:

EPTINEZUMAB

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)

Eptinezumab è raccomandato come opzione per prevenire l'emicrania negli adulti, solo se:

- hanno 4 o più giorni di emicrania al mese
- hanno fallito almeno 3 trattamenti farmacologici preventivi e
- la società lo fornisce secondo l'accordo commerciale [28].

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)

Indicazione in revisione: per la profilassi dell'emicrania negli adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese.

Restrizione SMC: per i pazienti con emicrania cronica ed episodica che hanno avuto un fallimento precedente con tre o più trattamenti di prevenzione dell'emicrania [27].

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)

Opinione a favore del rimborso solo per il trattamento preventivo dell'emicrania nei pazienti con emicrania grave con almeno 8 giorni di emicrania al mese, fallimento di almeno due trattamenti profilattici e senza coinvolgimento cardiovascolare (pazienti che hanno avuto un infarto miocardico, ictus, TIA, angina instabile o bypass coronarico) [24].

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG)

Pazienti non trattati e pretrattati per i quali è un'opzione la profilassi convenzionale dell'emicrania: beneficio aggiunto non dimostrato.

Pazienti che non rispondono a nessuno dei seguenti trattamenti farmacologici, per i quali non sono adatti o che non li tollerano: metoprololo, propranololo, flunarizina, topiramate, amitriptilina, Clostridium Botulinum Toxin tipo A: beneficio aggiunto non dimostrato [25].

CANADA'S DRUG AND HEALTH TECHNOLOGY AGENCY (CADTH)

Il CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) raccomanda che eptinezumab sia rimborsato per la prevenzione dell'emicrania negli adulti che hanno avuto almeno 4 giorni di emicrania al mese solo se le condizioni elencate sono soddisfatte:

1. Il paziente ha una diagnosi confermata di emicrania episodica o cronica secondo i criteri della Società internazionale per la cefalea, definita come:
 - 1.1. emicrania episodica: emicrania per almeno 4 giorni al mese e meno di 15 giorni al mese di mal di testa per più di 3 mesi.
 - 1.2. emicrania cronica: mal di testa per almeno 15 giorni al mese per più di 3 mesi di cui almeno 8 giorni al mese di emicrania.
2. Il paziente ha sperimentato una risposta inadeguata, un'intolleranza o una controindicazione ad almeno 2 farmaci profilattici orali per l'emicrania.
3. Il medico deve indicare il numero di giorni di mal di testa ed emicrania al mese al momento della richiesta iniziale di rimborso.
4. La durata massima dell'autorizzazione iniziale è di 6 mesi [26].

Visto dagli altri:

RIMEGEPANT

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)

Indicazione in esame: per il trattamento acuto dell'emicrania con o senza aura negli adulti.

Restrizione SMC: per i pazienti che hanno avuto un sollievo dai sintomi inadeguato dopo almeno due triptani o in cui i triptani sono controindicati o non tollerati e hanno un inadeguato sollievo con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo [29].

Rimegepant non è raccomandato per l'uso all'interno di NHS Scotland per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica negli adulti che hanno almeno quattro attacchi di emicrania al mese [30].

Bibliografia

1. Allegato A al Decreto n. 56 del 18 giugno 2020 – Trattamento e profilassi dell'emicrania – Vademecum per il medico di medicina generale.
2. <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/6824-Lasmiditan-for-Migraine-V1.0-JAN2020-NON-CONF.pdf>
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta871/resources/eptinezumab-for-preventing-migraine-pdf-82613668113349>
4. <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/7157-Rimegepant-for-migraine-V1.0-AUG18-NON-CONF.pdf>
5. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-04-12&atto.codiceRedazionale=22A02239&isAnonimo=false&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario&normativi=false¤tPage=1
6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti>
7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_it.pdf
8. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-07-12&atto.codiceRedazionale=22A03943
9. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_it.pdf
11. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-02-07&atto.codiceRedazionale=23A00567
12. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rayvow>
13. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-11-14&atto.codiceRedazionale=22A06430
14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rayvow-epar-product-information_it.pdf
15. Ashina M., Saper J., et al.: Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020; 40(3):241-254.
16. Lipton R.B., Goadsby P.J., et al.: Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020; 31; 94(13):e1365-e1377.
17. Lipton R.B., Blumenfeld A., et al.: Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials. *Cephalalgia*. 2023;43(2):3331024221141686.
18. Croop R., Lipton R.B., et al.: Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10268):51-60.
19. Loo L.S., Plato B.M., et al.: Effect of a rescue or recurrence dose of lasmiditan on efficacy and safety in the acute treatment of migraine: findings from the phase 3 trials (SAMURAI and SPARTAN). *BMC Neurol*. 2019; 19(1):191.
20. Ashina M., Reuter U., et al.: Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*. 2021; 41(3):294-304.
21. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rayvow-epar-public-assessment-report_en.pdf
23. Krege J.H., Rizzoli P.B., et al.: Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia*. 2019; 39(8):957-966.
24. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3382726/fr/vyepti-eptinezumab?portal=p_3058934
25. https://www.iqwig.de/download/a22-95_eptinezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v1-0.pdf
26. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0743%20Vyepti%20Final%20CADTH%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20final%20-%20KH%20-%20DM%20-%20KH2-meta%20\(1\).pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0743%20Vyepti%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(with%20redactions)%20final%20-%20KH%20-%20DM%20-%20KH2-meta%20(1).pdf)
27. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7403/eptinezumab-vyepti-abb-final-jan-2023-for-website.pdf>
28. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta871/resources/eptinezumab-for-preventing-migraine-pdf-82613668113349>
29. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7565/rimegepant-vydura-acute-final-april-2023-docx-for-website.pdf>
30. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7567/rimegepant-vydura-preventative-final-april-2023-for-website.pdf>

FINERENONE

A cura di: A. Ossato, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova
 Revisore: V. Frison - Responsabile UOSD Diabetologia Cittadella, AULSS 6 Euganea; P.O. Cittadella

Codice ATC¹: C03DA05, antagonisti dell'aldosterone

KERENDIA®¹: compresse rivestite con film 10 mg, 20 mg (28 compresse);

Prezzo¹: 123,21 €

Titolare AIC²: Bayer HealthCare Pharmaceuticals (Bayer AG)

Classe di rimborsabilità³: C(nn) (GU Serie Generale n.110 del 12-05-2022)

Tipo ricetta¹: RRL – Ricetta Ripetibile Limitativa - su prescrizioni di centri ospedalieri o di specialisti (geriatra, internista, endocrinologo, nefrologo)

Data autorizzazione europea⁴: 16/02/2022

Data AIC in Italia^{1,3}: 13/05/2022

INDICAZIONE⁵: Kerendia® è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia renale cronica (con albuminuria) associata a diabete di tipo 2. Per i risultati degli studi relativi agli eventi renali e cardiovascolari, vedere paragrafo 5.1 (del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

POSOLOGIA⁵: La dose target (nonché la dose massima) raccomandata è di 20 mg di finerenone una volta al giorno. E' necessario misurare preventivamente il potassio sierico e la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) per poter stabilire se il trattamento con finerenone possa essere iniziato e determinarne la dose iniziale.

Tabella 1: Inizio del trattamento con finerenone e dose raccomandata sulla base del valore di eGFR.

eGFR (mL/min/1,73 m ²)	Dose iniziale (una volta al giorno)
≥ 60	20 mg
da ≥ 25 a < 60	10 mg
< 25	Non raccomandato

Tabella 2: Proseguimento del trattamento con finerenone e aggiustamento della dose.

		Dose attuale di finerenone (una volta al giorno)	
		10 mg	20 mg
Potassio sierico attuale (mmol/L)	≤ 4,8	Aumentare la dose a 20 mg di finerenone una volta al giorno*	Mantenere la dose di 20 mg una volta al giorno
	da > 4,8 a 5,5	Mantenere la dose di 10 mg una volta al giorno	Mantenere la dose di 20 mg una volta al giorno
	> 5,5	Sospendere il trattamento con finerenone. Valutare di ricominciare il trattamento con 10 mg una volta al giorno se i valori di potassio sierico risultano ≤ 5,0 mmol/L.	Sospendere il trattamento con finerenone. Ricominciare il trattamento con 10 mg una volta al giorno se i valori di potassio sierico risultano ≤ 5,0 mmol/L.

* mantenere la dose di 10 mg una volta al giorno se l'eGFR è diminuita > 30% rispetto alla misurazione precedente.

PER RIASSUMERE:

Il Finerenone è un nuovo antagonista selettivo, non steroideo, del recettore dei mineralcorticoidi (MRAs) approvato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia renale cronica (con albuminuria) associata a diabete di tipo 2.



Ad oggi, ACEi e/o ARB rappresentano la prima linea di trattamento per pazienti adulti con malattia renale cronica (con albuminuria) associata a diabete di tipo 2. Gli SGLT2i dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta. Ad oggi, manca un confronto diretto tra finerenone e SGLT-2i per dimostrare un utilizzo efficace di finerenone anche in monoterapia.

Efficacia e sicurezza di Finerenone sono state valutate in 2 studi pivotal di fase 3 (FIDELIO DKD6 e FIGARO DKD7) in pazienti in corso di trattamento standard alla dose massima tollerata con un ACEi o un ARB.



Finerenone ai dosaggi di 10mg, 20mg ha dimostrato superiorità rispetto al placebo, in combinazione con il trattamento standard ottimizzato (ACEi o ARB), sull'endpoint primario composito di entrambi gli studi pivotal: con una modesto effetto su entrambi (rispettivamente HR = 0,82 (IC 95% [0,73; 0,93] p=0,0014 e HR = 0,87 (IC 95% [0,76; 0,98] p=0,03) Effetti supportati per lo studio FIDELIO DKD esclusivamente dai risultati sulla diminuzione di eGFR $\geq 40\%$ e per lo studio FIGARO DKD dai risultati dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; senza dimostrazione significativa degli altri endpoint clinicamente rilevanti.

Il beneficio clinico dell'uso di finerenone in monoterapia non è stato dimostrato.



Il profilo di sicurezza è caratterizzato dal rischio di iperkaliemia, che può essere aumentato in caso di assunzione concomitante di farmaci in grado di aumentare il livello di potassio sierico, ad esempio un ACEi o ARB, inducendo un monitoraggio più frequente del potassio sierico in alcuni pazienti, in particolare pazienti con insufficienza renale.

Introduzione

Per il trattamento della malattia renale cronica (CKD) e del diabete di tipo 2, i farmaci ACEi e ARB costituiscono l'attuale standard of care. Gli SGLT2i, inizialmente approvati nel 2013 per migliorare il controllo glicemico nel diabete di tipo 2 (T2D), hanno recentemente dimostrato di fornire ulteriori benefici renali e cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale cronica e T2D. CKD in T2D è progressiva, irreversibile e correlata alla fase finale della malattia renale e cardiovascolare. Inoltre, vista la multifattorialità della fisiopatologia della CKD nel T2D, vi è la necessità di ulteriori terapie efficaci.

Il Finerenone è un nuovo antagonista selettivo, non steroideo, del recettore dei mineralcorticoidi (MRAs) approvato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia renale cronica (con albuminuria) associata a T2D.

La domanda di variazione dell'indicazione, che vede l'aggiunta della frase "Per i risultati degli studi relativi agli eventi renali e cardiovascolari, vedere paragrafo 5.1" (dell'RCP), si basa sui dati di efficacia dello studio FIGARO-DKD il cui endpoint secondario era l'endpoint primario nello

studio FIDELIO-DKD e viceversa. Infatti, entrambi gli studi hanno esaminato l'effetto di finerenone rispetto al placebo su esiti renali e cardiovascolari (CV) in pazienti adulti con CKD e T2D.

Nello specifico, mentre lo studio FIDELIO DKD valuta come il trattamento con finerenone migliora gli outcomes renali in pazienti con CKD (con elevata albuminuria) e T2D, lo studio FIGARO DKD valuta come il trattamento del finerenone può portare ad una riduzione del rischio degli eventi cardiovascolari e mortalità per cause cardiovascolari nei pazienti con CKD e moderata-elevata albuminuria.

Popolazione arruolata⁶⁻⁸

Negli studi pivotal (**Tabella 3**) sono stati arruolati e randomizzati un totale di 13171 pazienti. Tuttavia, 13026 soggetti sono stati inclusi nell'analisi statistica poiché 145 pazienti (rispettivamente 60 pazienti nello studio FIDELIO DKD e 85 nello studio FIGARO DKD) sono stati esclusi per violazione delle GCP (Good Clinical Practice) che ha portato

alla chiusura di un centro.

In entrambi gli studi sono stati inclusi pazienti adulti (>18 anni) con diabete di tipo 2 e insufficienza renale cronica trattata con un ACEi o un ARB al massimo dosaggio tollerabile riportato in RCP e con un valore di potassio ematico non superiore ai 4,8 mmol/L. L'insufficienza renale cronica è stata definita attraverso due criteri: il rapporto urinario albumina-creatinina (UACR) e l'eGFR.

Nello specifico, lo studio FIDELIO DKD ha incluso pazienti con UACR ≥ 30 –<300 mg/g e eGFR ≥ 25 –<60 mL/min/1.73 m² e storia di retinopatia diabetica oppure pazienti con UACR ≥ 300 –<5000 mg/g e eGFR ≥ 25 –<75 mL/min/1.73 m².

Più dell'80% della popolazione inclusa è rappresentato da pazienti con UACR >300 e <5000 mg/g ed eGFR ≥ 25 e <60 mL/min/1.73 m² (pazienti esclusi dallo studio FIGARO DKD). Diversamente, nello studio FIGARO DKD sono stati inclusi pazienti con UACR ≥ 30 –<300 mg/g e eGFR ≥ 25 –<90 mL/min/1.73 m² oppure UACR ≥ 300 –<5000 mg/g e eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m². Circa il 50% dei pazienti arruolati presenta un UACR ≥ 300 e circa il 60% presenta un eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m².

I soggetti con insufficienza epatica (classificazione Child-Pugh C), insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione (NYHA II-IV), nonché pazienti che nei 30 giorni precedenti lo screening hanno riportato diagnosi di ictus, attacco ischemico transitorio, sindrome coronarica acuta e ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca sono stati esclusi da entrambi gli studi pivotal.⁶⁻⁷

Efficacia⁶⁻⁸

Gli end-points primari e secondari di entrambi gli studi (FIDELIO DKD e FIGARO DKD; **Tabella 4**) sono compositi. Relativamente allo studio FIDELIO DKD, l'endpoint primario era un composito del tempo alla prima occorrenza di insufficienza renale (definita come dialisi cronica o trapianto

di rene o come diminuzione sostenuta della eGFR a < 15 mL/min/1,73 m² (per almeno 4 settimane), riduzione significativa dell'eGFR ($\geq 40\%$) e mortalità per cause renali).

Il principale endpoint secondario invece, era un composito del tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico (IM) e ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Diversamente, per lo studio FIGARO DKD, l'endpoint primario era un composito del tempo alla prima occorrenza di morte CV, IM o ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. L' endpoint secondario era un composito del tempo all'insufficienza renale, riduzione sostenuta dell'eGFR $\geq 40\%$ rispetto al basale per almeno 4 settimane, o mortalità per cause renali.

Lo studio FIDELIO DKD evidenzia un'incidenza significativamente ridotta dell'outcome composito primario (insufficienza renale, riduzione dell'eGFR del $\geq 40\%$ e mortalità per cause renali) nel gruppo trattato con finerenone (17,8%) rispetto al placebo (21,1%; HR 0,82; 95% CI, 0,73 – 0,93; p=0,001). Inoltre, i pazienti trattati con finerenone evidenziano un rischio significativamente ridotto di morte per cause cardiovascolari, infarti ed ictus non fatali e ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (outcome secondario composito), rispetto al gruppo trattato con placebo (rispettivamente 13% e 14,8%; HR 0,86; 95% CI, 0,75 – 0,99; p=0,03).

Relativamente allo studio FIGARO DKD, i dati confermano un'incidenza significativamente ridotta dell'outcome composito primario (mortalità per cause cardiache, infarti ed ictus non fatali e insufficienza cardiaca) nel gruppo trattato con finerenone (12,4%) rispetto al gruppo trattato con placebo (14,2%; HR 0,87; 95% CI, 0,76 – 0,98; p=0,03). Diversamente, in questo studio non sono state trovate differenze statisticamente significative relative all'incidenza dell'outcomes secondario composito relativo all'insufficienza renale.

Tabella 3. Riassunto caratteristiche degli studi pivotal di finerenone.

Studio	Design dello studio	Controllo	Trattamento	Randomizzazione e bracci di trattamento	N. pz	Durata (follow-up medio)	Caratteristica popolazione inclusa
FIDELIO DKD NCT02540993	RCT-doppio cieco, multicentrico	Placebo	Finerenone 10 o 20 mg in base alla eGFR e al potassio sierico	(1:1) placebo n=2841; finerenone 10 20mg/die n=2833	5674	Da settembre 2015 a giugno 2018 (2,6 anni)	≥ 18 anni, pz con DT2 e CKD (UACR ≥ 30 –<300 mg/g e eGFR ≥ 25 –<60 mL/min/1.73 m ² e storia di retinopatia diabetica; UACR ≥ 300 –<5000 mg/g e eGFR ≥ 25 –<75 mL/min/1.73 m ²), trattati con ACEi o ARB alla massima dose; potassio ematico < 4,8 mmol/L.
FIGARO DKD NCT02545049	RCT-doppio cieco, multicentrico	Placebo	Finerenone 10 o 20 mg in base alla eGFR e al potassio sierico	(1:1) placebo n=3666; finerenone 10-20mg/die n=3686	7352	Da settembre 2015 ad ottobre 2018 (3,4 anni)	≥ 18 anni, pz con DT2 e CKD (UACR ≥ 30 –<300 mg/g e eGFR ≥ 25 –<90 mL/min/1.73 m ² ; UACR ≥ 300 –<5000 mg/g e eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ²); trattati con ACEi o ARB alla massima dose, potassio ematico < 4,8 mmol/L.

Abbreviazioni: pz = pazienti; ACEi = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = bloccanti i recettori dell'angiotensina; UACR = rapporto albumina-creatinina urinaria; RCT = Studio clinico randomizzato; DT2 = diabete di tipo 2; CKD = insufficienza renale cronica.

Tabella 4. Riassunto degli endpoint di efficacia degli studi registrativi.

Studio	Endpoint	Finerenone N (%)	Placebo N (%)	Effetto HR (IC 95%)
FIDELIO DKD NCT02540993	Endpoint primario composito (insufficienza renale, riduzione sostenuta di eGFR $\geq 40\%$ o morte renale)	504 (17,8)	600 (21,1)	0,82 (0,73 - 0,93) p = 0,0014
	Endpoint secondario principale composito (morte CV, IM, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca)	367 (13,0)	420 (14,8)	0,86 (0,75 - 0,99) p = 0,0339
FIGARO DKD NCT02545049	Endpoint primario composito (morte CV, IM, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca)	458 (12,4)	519 (14,2)	0,87 (0,76 - 0,98) p = 0,0264
	Endpoint secondario composito (insufficienza renale, riduzione sostenuta di eGFR $\geq 40\%$ o morte renale)	350 (9,5)	395 (10,8)	0,87 (0,76 - 1,01) p = 0,0689*

Abbreviazioni: cv = cardiovascolare, IM = Infarto del miocardio.

* non statisticamente significativo dopo aggiustamento per i test multipli

Sicurezza⁶⁻⁸

L'incidenza di eventi avversi totali e gravi, durante i due studi non evidenzia differenze statisticamente significative tra il gruppo trattato con finerenone e quello trattato con placebo.

Tuttavia, sia nello studio FIDELIO DKD che nello studio FIGARO DKD, anche se non sono stati riportati casi fatali indotti dall'iperkaliemia, gli eventi avversi ad essa correlati riscontrati nel gruppo trattato con il finerenone sono stati il doppio di quelli riportati con il placebo (rispettivamente 18,3% e 9% per lo studio FIDELIO DKD e 10,8% e 5,3% per lo studio FIGARO DKD). Anche l'incidenza di interruzione dello studio per iperkaliemia è maggiore nel gruppo trattato con finerenone rispetto al placebo (rispettivamente 2,3% e 0,9% per lo studio FIDELIO e 1,2% e 0,4% per lo studio FIGARO DKD; **Tabella 5**).

In entrambi gli studi si evidenzia come il trattamento con finerenone determini un modesto effetto sulla pressione sanguigna (differenza di riduzione annua della pressione sanguigna media tra i due gruppi è di circa 2 mmHg).

Non si riscontrano differenze relativamente all'emoglobina glicata e al peso corporeo.

Risk Management Plan⁸

Nonostante la presenza di importanti rischi potenziali come: l'iperkaliemia, la tossicità embrio-fetale e la mancanza di informazioni nell'uso in gravidanza e allattamento, le attività di farmacovigilanza di routine (segnalazione delle reazioni avverse e rilevamento dei segnali) sono state ritenute sufficienti per identificare e caratterizzare i rischi del finerenone. A tal proposito non sono stati apportati cambiamenti al piano di farmacovigilanza.

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

Tabella 5. Eventi avversi studi registrativi.

Eventi Avversi	FIDELIO DKD NCT02540993		FIGARO DKD NCT02545049	
	Finerenone N (%)	Placebo N (%)	Finerenone N (%)	Placebo N (%)
AE totali	3134 (85,1)	3129 (85,5)	2468 (87,3)	2474 (87,5)
TEAE	560 (15,2)	413 (11,3)	646 (22,9)	449 (15,9)
SAE	1158 (31,4)	1215 (33,2)	902 (31,9)	971 (34,3)
TSAE	35 (1)	27 (0,7)	48 (1,7)	34 (1,2)
SAE che causa interruzione studio	70 (1,9)	76 (2,1)	75 (2,7)	78 (2,8)
Iperkaliemia	396 (10,8)	193 (5,3)	446 (15,8)	221 (7,8)

Abbreviazioni: AE = evento avverso; SAE = Evento avverso severo; TEAE = Evento avverso emerso in seguito al trattamento; TSAE = Evento avverso grave emerso in seguito al trattamento.

Visto dagli altri:

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)⁹

Finerenone è raccomandato come opzione per il trattamento di CKD (fase 3 e 4) associata al T2D negli adulti, con albuminuria. È consigliato:

- come terapia add-on allo standard of care rappresentato dalle più alte dosi autorizzate e tollerate di ACEi o ARB e SGLT2i.
- per pazienti con eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m².

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)¹⁰

Finerenone è autorizzato e raccomandato per il trattamento della CKD (fase 3 e 4 con albuminuria) associata a T2D negli adulti. L'aggiunta di finerenone al trattamento con ACEi o ARB, ha ridotto il rischio di esito renale composito comprendente insufficienza renale, una diminuzione sostenuta eGFR $\geq 40\%$ o morte per cause renali rispetto al placebo.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)^{11, 12}

Finerenone è un trattamento per CKD (stadio 3 e 4 con albuminuria) associata a T2D, solo in aggiunta ad ACEi o ARB. Non ci sono prove di efficacia per l'utilizzo in monoterapia.

Il rapporto beneficio/rischio è moderato, considerando la modesta efficacia osservata nello studio di fase III e il profilo di sicurezza che evidenzia l'insorgenza di iperkaliemia; considerando inoltre che sono disponibili terapie medicinali alternative.

Per questi motivi, l'agenzia ne approva l'autorizzazione all'immissione in commercio ed il rimborso per il 30%.

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG)^{13, 14}

Gli studi Fidelio e Figaro DKD, non sostengono il beneficio del finerenone nei pazienti con CKD in stadio 1-2 e 3-4 con albuminuria e T2D. Infatti, non è dimostrato alcun vantaggio aggiuntivo del finerenone rispetto all'appropriata terapia di confronto attualmente disponibile; trattamento con SGLT2i.

Bibliografia

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

2. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800034212>

3. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/or_ignario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-05-12&atto.codiceRedazionale=22A02833&isAnonimo=false&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario&normativi=false¤tPage=1

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

5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_it.pdf

6. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34449181

7. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825

8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf

9. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta877/resources/finerenone-for-treating-chronic-kidney-disease-in-type-2-diabetes-pdf-82613678191045>

10. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7206/finerenone-kerendia-final-oct-2022docxfor-website.pdf>

11. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19845_KERENDIA_PIC_INS_AvisDef_CT19845.pdf

12. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/kerendia_19102022_synthese_ct19845.pdf

13. https://www.iqwig.de/download/a23-14_finerenon_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf

14. https://www.iqwig.de/download/a23-15_finerenon_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf

FARMACOVIGILANZA -Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini in ULSS6 EUGANEA e ULSS9 SCALIGERA – Anno 2022

E. Draghi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

S. Opri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

L. Dal Mas - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera - Università degli Studi di Padova

Revisori:

L. Magro - Centro Regionale di Farmacovigilanza (Verona)

E. Arzenton - Centro Regionale di Farmacovigilanza (Verona)

Obiettivo dell'analisi

L'obiettivo del presente lavoro è quello di descrivere l'andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (Adverse Drug Reaction, ADR) da farmaci e vaccini nelle due Aziende ULSS 6 Euganea e ULSS 9 Scaligera negli ultimi 4 anni e di analizzare più in dettaglio i dati di segnalazione relativi al 2022.

Materiali e metodi

I dati sono ricavati dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), estratti a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto (CRFV) attraverso l'applicativo VigiSegn. Sono state selezionate le schede inviate ai Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV) delle due ULSS sia in formato cartaceo che in modalità online.

Il "tasso di segnalazione" viene calcolato come numero di segnalazioni su milione di abitanti; è questo l'indicatore utilizzato a livello regionale per misurare l'obiettivo di Farmacovigilanza inserito fra gli obiettivi di appropriatezza assegnati alle Aziende Sanitarie. Il calcolo è distinto sulla base di un valore soglia per le segnalazioni totali da farmaci e vaccini (≥ 500 segnalazioni per milioni di abitanti) e per quelle esclusivamente da farmaci (≥ 300 segnalazioni per milioni di abitanti).

Le reazioni avverse sono descritte attraverso la terminologia MedDRA, dizionario terminologico medico standardizzato utilizzato a livello internazionale nell'ambito delle attività regolatorie e di Farmacovigilanza.¹

Dati generali e andamento della segnalazione spontanea

L'andamento delle segnalazioni spontanee nelle due ULSS negli ultimi 4 anni rispecchia quanto avvenuto a livello nazionale e nel Veneto² evidenziando un calo del tasso di segnalazione nel 2020, primo anno di pandemia da Covid-19, un picco di segnalazioni per l'anno 2021, dovuto in gran parte alle schede di reazioni a vaccino Covid-19 e un ritorno dei tassi di segnalazione quasi ai livelli pre-pandemia per l'anno 2022 (**Figura 1**).

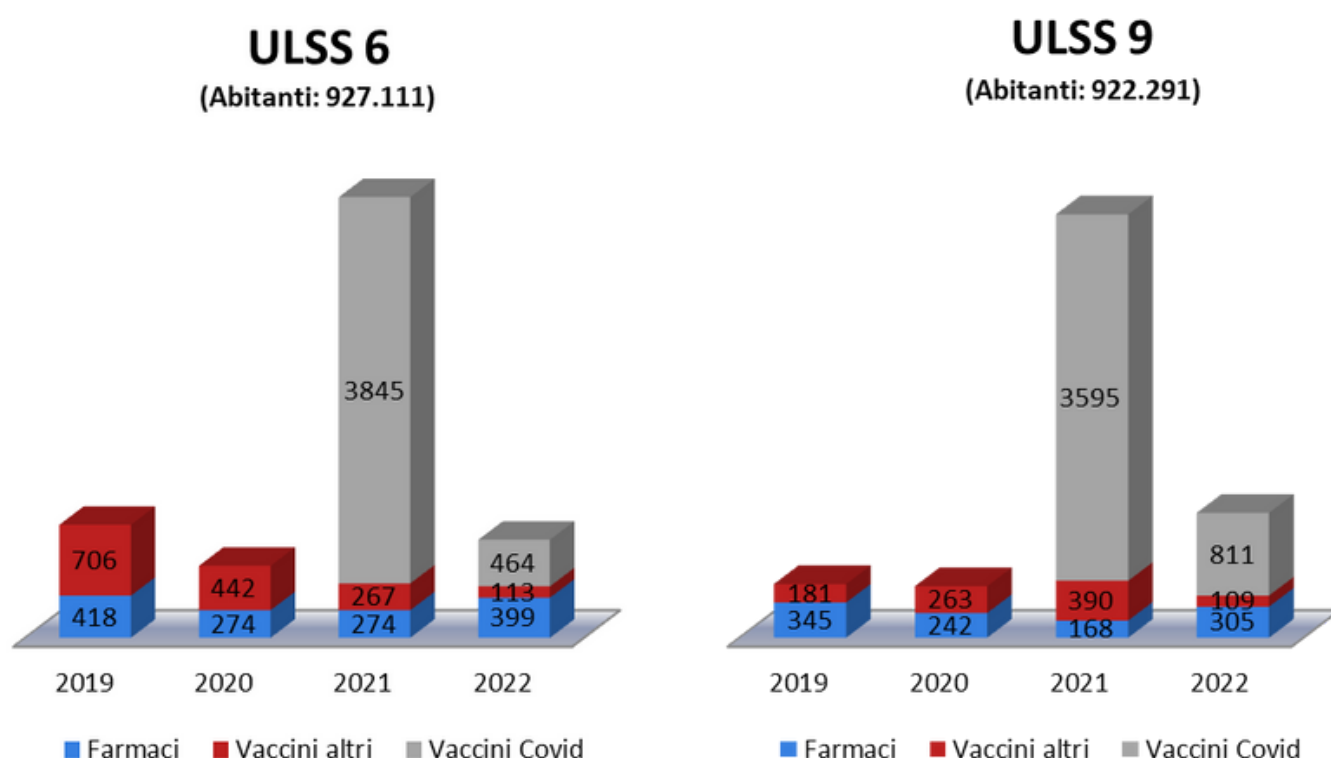


Figura 1: Segnalazioni spontanee di reazioni avverse - n. schede negli anni 2019-2022

Per le segnalazioni di reazioni a vaccini, come già detto, anche per il 2022 è stata alta l'attenzione dedicata alle reazioni a vaccini Covid-19 anche se il numero di schede non ha raggiunto i livelli registrati nel 2021. Le schede di reazioni a vaccini diversi dal Covid-19 provenienti dagli ambulatori vaccinali per il 2022 sono probabilmente sottostimate per effetto dell'avvio della nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza e del ritardato collegamento con SIAVR, portale regionale delle vaccinazioni in cui gli operatori sanitari degli ambulatori vaccinali registrano anche le reazioni avverse (**Figura 1**).

Ricordiamo che un maggior numero di segnalazioni (e di segnalatori) non indica una maggiore incidenza di reazioni avverse, ma piuttosto una maggiore sensibilità degli operatori sanitari e dei cittadini al problema della sicurezza dei farmaci e

una maggior partecipazione alla Farmacovigilanza. Nel 2022 l'ULSS 6 e l'ULSS 9 hanno inserito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza rispettivamente 976 e 1225 schede di reazioni avverse, raggiungendo un tasso di 1053 (ULSS 6) e 1328 (ULSS 9) segnalazioni per milione di abitanti. L'obiettivo regionale di almeno 500 segnalazioni per milione di abitanti è dunque stato ampiamente raggiunto dalle due ULSS. Anche il tasso di segnalazione di reazioni a farmaci, rispettivamente di 433 e 331 segnalazioni per milione di abitanti, ha permesso di raggiungere il secondo obiettivo regionale di Farmacovigilanza (≥300 segnalazioni per milione di abitanti) (**Tabella 1**). Questi dati confermano la grande attenzione degli operatori sanitari di queste due ULSS verso la Farmacovigilanza e la loro partecipazione alla segnalazione spontanea.

Azienda	Schede totali	Schede farmaci	Schede vaccini Covid-19	Schede altri vaccini	Tasso* ADR totali	Tasso* ADR da farmaci
ULSS 6	976	399	464	113	1053	433
ULSS 9	1225	305	811	109	1328	331

*tasso = n.segnalazioni/milione di abitanti

Tabella 1: Segnalazioni spontanee di reazioni avverse - anno 2022

Provenienza delle segnalazioni

La suddivisione delle segnalazioni per tipo di segnalatore nel 2022 vede in ULSS 6 al primo posto la figura del medico (48% delle schede) seguita da quella del paziente (37% delle schede). Anche in ULSS 9 questi segnalatori sono ai primi due posti per numero di schede ma in posizione ribaltata e quindi i pazienti hanno inviato il 55% delle segnalazioni seguiti dai medici con il 20% delle schede. Da notare che in ULSS 6 la quota di schede di farmacovigilanza provenienti dai farmacisti è solo del 1% a fronte di una percentuale di segnalazioni del 12% per l'ULSS 9 (**Figura 2**).

La diversa distribuzione delle schede per tipologia di segnalatore nelle due Aziende Sanitarie risente di specifiche attività realizzate a livello locale. In particolare:

- in ULSS 9:
 - a.sensibilizzazione dei farmacisti ospedalieri nei punti di distribuzione diretta dei farmaci sulla nuova modalità online di segnalazione delle ADR,
 - b.progetto di farmacovigilanza con le farmacie del territorio (VigiRete),
 - c.presenza di un progetto europeo mirato alla sorveglianza dei vaccini Covid-19 che coinvolgeva i pazienti arruolati presso le sedi vaccinali (Progetto Covid-19 Vaccine Monitor);
- in ULSS 6:
 - a.un obiettivo di budget sulla segnalazione assegnato ai reparti delle strutture ospedaliere,
 - sensibilizzazione dei pediatri ospedalieri e territoriali sulla segnalazione.

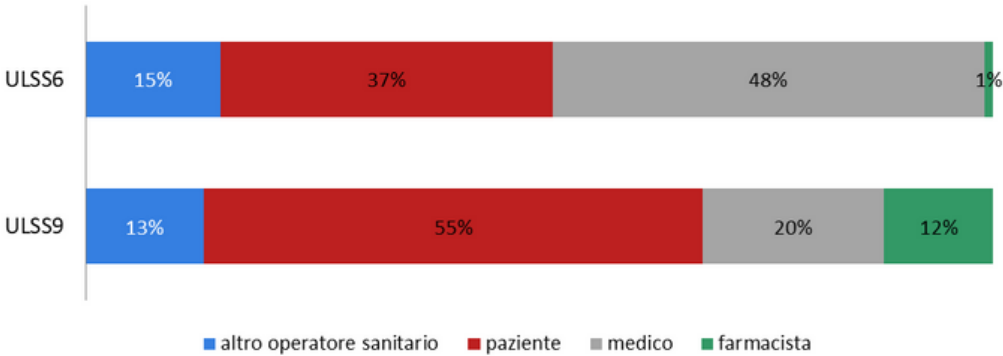


Figura 2: Segnalazioni per qualifica del segnalatore – anno 2022

Segnalazioni spontanee con farmaci come sospetto - Gruppi terapeutici e principi attivi

I gruppi terapeutici, definiti secondo la classificazione ATC4, maggiormente interessati dalle segnalazioni di reazioni da farmaci sono stati nel complesso gli antibatterici (ATC J01) e gli antineoplastici (ATC L01). Fra gli altri gruppi maggiormente presenti nelle segnalazioni si trovano, in ULSS 6, i mezzi di contrasto (ATC V08), gli antivirali (ATC J05), gli anticorpi monoclonali per trattare il Covid-19 (ATC J06) e in ULSS 9 alcuni farmaci appartenenti alla classe ATC N del Sistema Nervoso Centrale come psicoanalitici (ATC N06), analgesici (ATC N02), psicoletici (ATC N05), seguiti dai farmaci ipolipemizzanti statine (ATC C10) e dai farmaci anti-infiammatori (ATC M01; **Figura 3**).

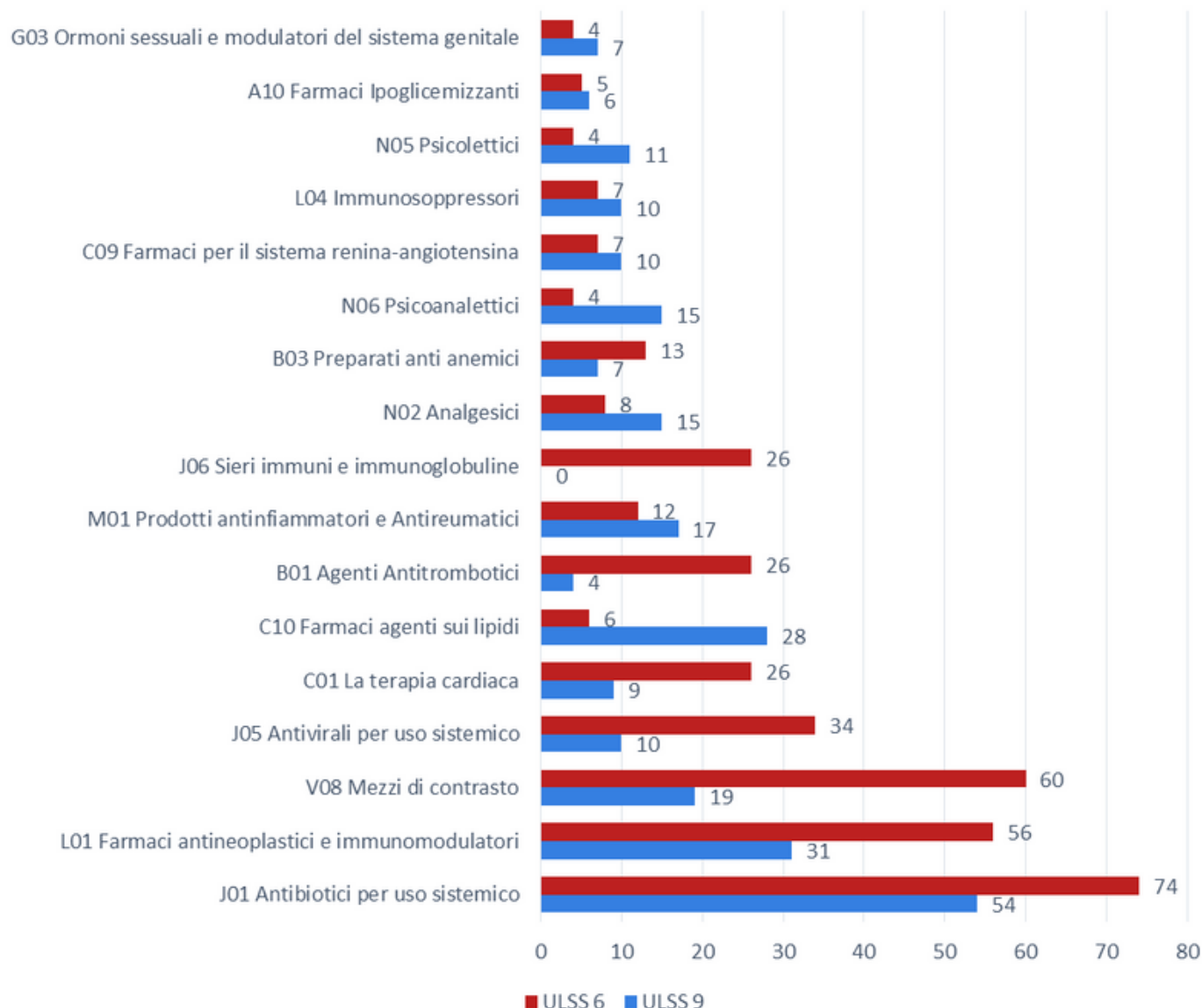


Figura 3: Segnalazioni per classi terapeutiche ATC2 più riportate (esclusi vaccini)

Tra i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni, assieme a quelli di larghissimo utilizzo come amoxicillina/ac.clavulanico, per entrambe le ULSS, troviamo alcuni farmaci ad uso ospedaliero come piperacillina/tazobactam, carbossimaltoso ferrico e oxaliplatino (Tabella 3). In ULSS 6 è alto il numero di segnalazioni di nirmatrelvir/ritonavir, di amiodarone e di mezzi di contrasto come ioexolo, iodixanolo e gadobutrolo. In ULSS 9 vi è un buon numero di segnalazioni di atorvastatina, di idroxicarbamide e del mezzo di contrasto a base di iobitridolo.

I dati riportati per principio attivo rispecchiano quanto emerso nell'analisi presentata per classi terapeutiche (Figura 4) e mostrano un'attenzione particolare a tipi differenti di medicinali correlati alle diverse misure adottate per incentivare la segnalazione nelle due ULSS. In ULSS 6 i farmaci più segnalati sono quelli ad uso ospedaliero (totale principi attivi segnalati 86) probabilmente anche per l'obiettivo di Farmacovigilanza assegnato ai reparti ospedalieri. In ULSS 9 le segnalazioni riguardano un maggior numero di principi attivi relativi soprattutto a farmaci ad uso comune (totale principi attivi segnalati 165), presumibilmente, in relazione al coinvolgimento nella segnalazione dei farmacisti delle farmacie aperte al pubblico e al fatto che la maggior parte delle schede è stata inviata da pazienti.

Dati generali e andamento della segnalazione spontanea

Segnalazioni spontanee con farmaci come sospetto - Gravità delle reazioni segnalate

Delle 399 segnalazioni relative a farmaci in ULSS 6 e 305 segnalazioni in ULSS 9, quelle classificate come gravi sono risultate 84 (21%) per l'ULSS 6 Euganea e 51 (17%) per l'ULSS 9 Scaligera. La distribuzione dei casi, in base al criterio di gravità indicato nelle schede, è riportato nella Tabella 2. Tre decessi sono stati riportati in ULSS 6, nessuno in ULSS 9.

Si ricorda che una sospetta reazione avversa si definisce grave se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione/accesso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso. Rientrano fra le gravi anche alcune segnalazioni classificate come "altra condizione clinicamente rilevante", in quanto relative a eventi clinicamente importanti che non determinano necessariamente una delle suddette condizioni.

CRITERIO DI GRAVITA'		ULSS 6		ULSS 9	
		Schede	%	Schede	%
NON GRAVE		315	79%	254	83%
GRAVE		84	21%	51	17%
	Grave: Altra condizione clinicamente rilevante	38	10%	25	8%
	Grave: Ospedalizzazione o prolungamento	30	8%	17	6%
	Grave: Pericolo di vita	12	3%	7	2%
	Grave: Decesso	3	1%	0	-
	Grave: Invalidità grave o permanente	1	0%	2	1%
TOTALE		399		305	

Tabella 2: Segnalazioni ADR da farmaco come sospetto per criterio di gravità- anno 2022

Si evidenzia che il criterio di gravità riportato nella segnalazione si riferisce al giudizio soggettivo del segnalatore che sospetta una possibile relazione di causa-effetto tra il farmaco assunto e la reazione avversa osservata. Una valutazione più approfondita riguardo la correlazione tra farmaco e reazione viene eseguita per tutti i casi gravi dagli organi competenti (Centro Regionale di Farmacovigilanza e Agenzia Italiana del Farmaco) in un secondo momento attraverso appositi strumenti³.

Segnalazioni spontanee con farmaci come sospetto - Esito delle reazioni segnalate

Dalla distribuzione delle schede relative alle reazioni a farmaci in funzione dell'esito riportato, si evidenzia che la gran parte delle segnalazioni riporta la risoluzione completa o un miglioramento dei sintomi (76% di tutte le schede) e solo una quota piccola di schede riporta reazioni non ancora guarite (10%) o risoluzione con postumi (2%). L'esito non è disponibile in una quota limitata di schede (12%) e in 3 casi l'esito riportato è il decesso (0.4%). Il numero delle schede per esito riportato nelle due ULSS è descritto in

Figura 4.

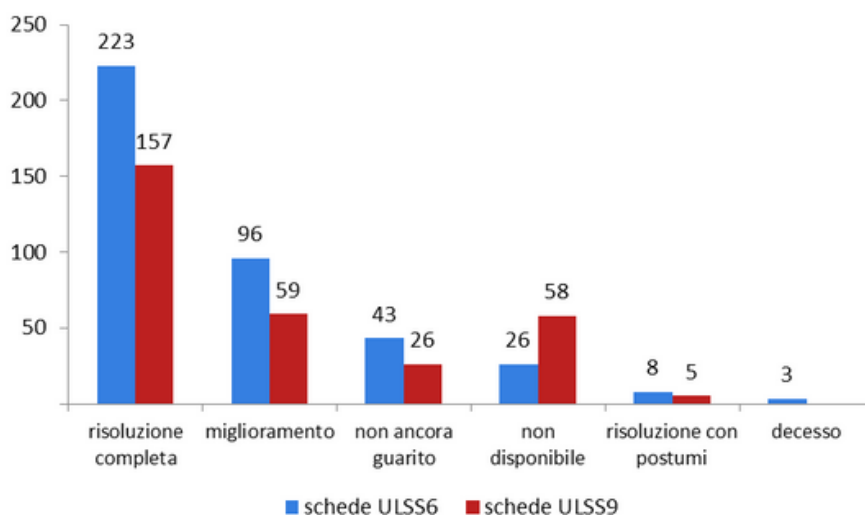


Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni in funzione dell'esito. Schede di reazioni a farmaci

Principio attivo (ATC)	Schede ULSS 6	Schede ULSS 9	Schede TOT
Amoxicillina/ac.clavulanico (J01)	17	13	30
Nirmatrelvir/ritonavir (J05)	24	6	30
Amiodarone (C01)	17	5	22
loexolo (V08)	19	0	19
Piperacillina/tazobactam (J01)	10	8	18
Carbossimaltoso ferrico (B03)	11	6	17
Iodixanolo (V08)	16	0	16
Paclitaxel (L01)	14	2	16
Sotrovimab (J06)	15	0	15
Atorvastatina (C10)	3	11	14
Oxaliplatino (L01)	9	5	14
Gadobutrolo (V08)	13	0	13
Idroxicarbamide (L01)	0	13	13
Iobitridolo (V08)	4	8	12
Ceftriaxone (J01)	7	4	11
Ibuprofene (M01)	6	5	11
Casirivimab/imdevimab (J06)	10	0	10
Molnupiravir (J05)	8	2	10

Tabella 3: Principi attivi maggiormente segnalati (farmaco sospetto – N. casi ≥ 10)

Segnalazioni spontanee con farmaci come sospetto – Reazioni avverse maggiormente riportate

Le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (orticaria, eritema, prurito, ecc.) rappresentano la categoria di reazioni avverse maggiormente riportate nelle segnalazioni riguardanti i farmaci; a seguire troviamo le patologie gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito, dolore addominale, ecc.) e le patologie generali e le condizioni relative alla sede di somministrazione (astenia, debolezza, piressia, ecc). Nella **Tabella 4** vengono elencate le reazioni raggruppate per MedDRA SOC (classificazione per Sistemi ed Organi).

Reazioni (MedDRA SOC)	Schede ULSS 6	Schede ULSS 9	Schede TOT
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	169	98	267
Patologie gastrointestinali	116	78	194
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	54	63	117
Patologie del sistema nervoso	59	44	103
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	36	25	61
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	30	31	61
Esami diagnostici	15	25	40
Disturbi psichiatrici	14	18	32
Patologie cardiache	16	13	29
Patologie vascolari	17	11	28
Patologie dell'occhio	11	10	21
Disturbi del sistema immunitario	9	11	20
Patologia del sistema emolinfopoietico	9	7	16
Patologie renali e urinarie	9	6	15
Patologie dell'orecchio	6	11	14
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	5	9	14
Infezioni ed infestazioni	3	10	13
Patologie endocrine	10	2	12
Traumatismi e intossicazioni	6	3	9
Patologie epatobiliari	5	4	9
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4	4	8
Problemi di prodotto	0	2	2
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	1	0	1
Procedure mediche e chirurgiche	0	1	1

Tabella 4: Reazioni avverse a farmaci maggiormente riportate per MedDRA SOC

Nella **Tabella 5** vengono elencate le reazioni, raggruppate per Preferred Term (PT) secondo la terminologia MedDRA, riportate in più di 10 schede.

Reazioni (MedDRA PT)	Schede ULSS 6	Schede ULSS 9	Schede TOT
Orticaria	50	28	78
Eritema	47	19	66
Nausea	45	20	65
Diarrea	47	16	63
Eruzione cutanea	29	14	43
Prurito	26	15	41
Vomito	20	14	34
Cefalea	23	8	31
Dispnea	17	6	23
Astenia	11	9	20
Mialgia	3	16	19
Dolore addominale	7	9	16
Tachicardia	7	8	15
Vertigine	4	10	14
Dolore dorsale	11	2	13
Spasmi muscolari	3	10	13
Capogiro	3	10	13
Disgeusia	10	1	11
Rossore	9	2	11
Dolore addominale superiore	8	3	11
Ulcera cutanea	0	11	11
Intolleranza al farmaco	0	11	11

Tabella 5: Reazioni avverse a farmaci maggiormente riportate per MedDRA PT

Segnalazioni di reazioni a vaccini non Covid-19

Come riportato in precedenza, le segnalazioni di reazioni a vaccini provenienti dagli ambulatori vaccinali per il 2022 sono probabilmente sottostimate per effetto dell'avvio della nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza e del ritardato collegamento con SIAVR, portale regionale delle vaccinazioni in cui vengono registrate anche le reazioni avverse. Quelle pervenute sono risultate 113 in ULSS 6 e 109 in ULSS 9. Il 63% di queste segnalazioni riporta reazioni non gravi per l'ULSS 6; questa percentuale è dell'85% per l'ULSS 9 (**Tabella 6**). Ricordiamo che la gravità per “altra condizione clinicamente rilevante” (32% e 10% delle schede nelle due ULSS) viene posta anche nei casi di febbre con temperatura corporea superiore ai 39,5 °C.

CRITERIO DI GRAVITA'		ULSS 6		ULSS 9	
		Schede	%	Schede	%
NON GRAVE		71	63%	93	85%
GRAVE		42	37%	16	15%
	Grave: Altra condizione clinicamente rilevante	36	32%	11	10%
	Grave: Ospedalizzazione o prolungamento	4	4%	5	5%
	Grave: Pericolo di vita	2	2%		
TOTALE		113		109	

Tabella 6: Reazioni avverse da vaccini diversi da Covid-19 per criterio di gravità

La **Tabella 7** riporta i vaccini maggiormente segnalati. I primi tre vaccini non Covid-19 per maggior numero di segnalazioni sono: il vaccino antimeningococcico di tipo B, il vaccino contro morbillo/parotite/rosolia/varicella e il vaccino Herpes Zoster ricombinante adiuvato.

Vaccino	Schede ULSS 6	Schede ULSS 9	Schede TOT
V. Meningococco B	27	29	56
V.Morbillo/Parotite/Rosolia/Varicella	24	11	35
V.Herpes Zoster ricombinante adiuvato	13	21	34
V.Difterite/Epatite B/Haemofilus I.B/Pertosse/Poliom./Tetano	17	10	27
V. Pneumococco polisaccaridico coniugato	11	9	20
V.Rotavirus	7	7	14
V. Pneumococco	7	2	9
V.Influenza virione split inattivato	6	3	9
V.Papilloma virus umano	4	5	9
V.Meningococco A, C, W135, Y	6	2	8
V.Morbillo/Parotite/Rosolia	2	6	8

Tabella 7: Vaccini non Covid-19 maggiormente segnalati

Le reazioni maggiormente riportate sono febbre e reazioni cutanee localizzate (**Tabella 8**). Seguono reazioni gastrointestinali (diarrea, vomito, nausea) e reazioni locali (reazioni in sede d'iniezione).

Reazione (MedDRA PT)	Schede ULSS 6	Schede ULSS 9	Schede TOT
Piressia	34	39	73
Iperpiressia	32	12	44
Eritema	14	5	19
Dolore	8	12	20
Reazione in sede di vaccinazione	7	9	16
Eruzione cutanea	6	9	15
Orticaria	4	9	13
Vomito	3	8	11
Nausea	4	6	10
Diarrea	0	7	7
Reazione locale	4	3	7
Irrequietezza	3	6	9
Linfoadenopatia	3	3	6
Malessere	3	3	6
Vomito a getto	5	0	5

Tabella 8: Reazioni avverse a vaccini diversi da Covid-19 maggiormente riportate per MedDRA PT

Segnalazioni di reazioni a vaccini contro Covid-19

Nel 2022 le schede di reazione a vaccini Covid-19 sono state le più numerose anche se nettamente inferiori rispetto al 2021 sia per l'ULSS 6 (-88%) che per l'ULSS 9 (-77%). Nel 2022 queste segnalazioni risultano quasi la metà (48%) di tutte le schede inviate nell'anno per l'ULSS 6 e ben il 66% per l'ULSS 9 (**Figura 5**).

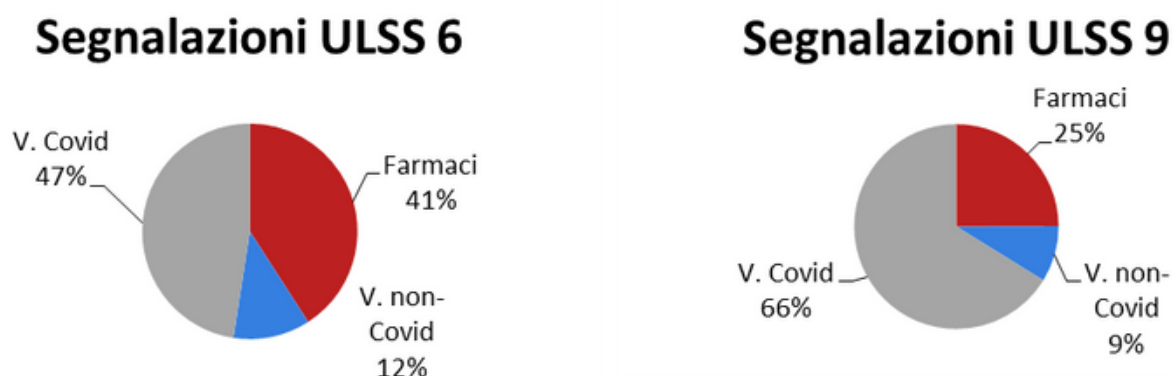


Figura 5: Tipo di segnalazioni per prodotto sospetto in ULSS6 e in ULSS9- anno 2022

Delle schede da vaccino Covid-19 inviate in Rete Nazionale di Farmacovigilanza, ben il 71% per l'ULSS 6 e il 75% per l'ULSS 9 provengono da cittadini/pazienti; la quota proveniente dagli operatori sanitari è quindi per entrambe le Aziende quella più piccola. (**Figura 6**).

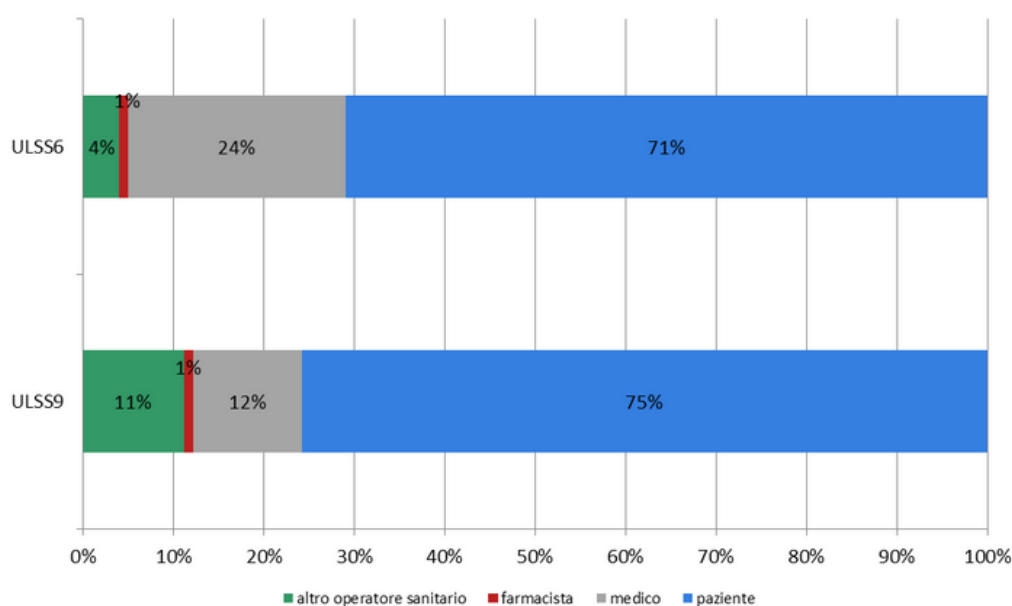


Figura 6: Schede di reazioni da Vaccino contro Covid-19 per tipo di segnalatore - anno 2022

Le schede sono risultate non gravi per il 72% dei casi in ULSS 6 e per l'84% in ULSS 9. (**Tabella 8**).

CRITERIO DI GRAVITA'		ULSS 6		ULSS 9	
		Schede	%	Schede	%
NON GRAVE		334	72%	678	84%
GRAVE		130	28%	133	16%
	Grave: Altra condizione clinicamente rilevante	52	11%	80	10%
	Grave: Ospedalizzazione o prolungamento	30	6%	14	3%
	Grave: Invalidità grave o permanente	27	6%	25	2%
	Grave: Pericolo di vita	18	4%	11	1%
	Grave: Decesso	3	1%	3	0%
TOTALE		464		811	

Tabella 9: Reazioni avverse da vaccini Covid-19 per criterio di gravità

Come per l'anno 2021, e in analogia a quanto riportato da AIFA per le segnalazioni da Vaccino contro Covid-19 a livello nazionale⁵, le sospette reazioni avverse più frequentemente segnalate in entrambe le ULSS rientrano nelle patologie generali e nelle condizioni relative alla sede di somministrazione (soprattutto reazioni nel sito di iniezione, febbre e stanchezza/astenia), seguite da patologie del sistema nervoso (prevalentemente cefalea), da patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (per la maggior parte dolore muscolare e articolare) e da patologie gastrointestinali (in genere nausea, vomito e diarrea; **Tabella 9**).

Reazione (MedDRA PT)	Schede ULSS 6	Schede ULSS 9	Schede TOT
Piressia	82	221	303
Cefalea	64	218	282
Stanchezza	44	227	271
Malessere	21	171	192
Mialgia	32	156	188
Dolore in sede di iniezione	10	157	167
Artralgia	27	108	135
Brividi	9	118	127
Linfoadenopatia	31	79	110
Nausea	31	77	108
Reazione in sede di iniezione	11	74	85
Astenia	28	43	71
Parestesia	35	35	70
Dolore a un arto	31	37	68
Dolore in sede di vaccinazione	45	12	57
Dolore	24	27	51
Vertigine	28	18	46
Dispnea	18	26	44
Tachicardia	17	26	43
Vomito	18	25	43

Tabella 10: Reazioni avverse a vaccini Covid-19 maggiormente riportate per MedDRA PT

Nelle due ULSS (principalmente in ULSS 9) sono state gestite anche le segnalazioni da Vaccino Covid-19 relative ad un progetto finanziato dall'Agenzia Europea dei Medicinali EMA che ha visto coinvolti 16 Paesi, "Covid-19 Vaccine-Monitor" (CVM). L'obiettivo di questo progetto era quello di ottenere maggiori informazioni sulla sicurezza dei vaccini contro il COVID-19 in particolare in bambini/adolescenti, soggetti allergici, donne in gravidanza, pazienti immunocompromessi e soggetti che hanno effettuato la dose booster. Le persone vaccinate che aderivano allo studio dovevano registrarsi sul sito web dedicato e compilare successivamente 6 questionari di follow-up nei 6 mesi successivi. I dati venivano poi trasferiti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. I dati raccolti sono in corso di analisi da parte del gruppo di ricerca della Sezione di Farmacologia dell'Università di Verona (coordinamento Prof. G Trifirò).⁶

In sintesi

- Nel 2022 in ULSS 6 e in ULSS 9 si è registrato un sensibile aumento del numero di segnalazioni di reazioni a farmaci che è risultato quasi a livelli prepandemia a fronte di un prevedibile crollo, rispetto al 2021, delle segnalazioni riguardanti i vaccini Covid-19;
- Per l'anno 2022 le due Aziende ULSS 6 e ULSS 9 si collocano ai primi posti nella Regione Veneto per livello di partecipazione al sistema della Farmacovigilanza, a conferma della particolare sensibilità degli operatori sanitari e dei cittadini verso il tema della sicurezza dei farmaci e vaccini;
- Importante è stata anche per il 2022 la partecipazione di segnalatori non sanitari, cittadini/pazienti che hanno inviato il 37% di tutte le schede in ULSS 6 e il 55% in ULSS 9;
- Le diverse iniziative messe in campo dalle due ULSS hanno permesso di raggiungere l'obiettivo regionale per entrambe le Aziende Sanitarie coinvolgendo in ULSS 6 prevalentemente medici e operatori sanitari dei reparti ospedalieri e in ULSS 9 farmacisti del territorio e dei punti di distribuzione diretta e i pazienti presso gli ambulatori vaccinali;
- Le iniziative per promuovere la segnalazione rivolte agli operatori sanitari in diversi ambiti per le due Aziende hanno influenzato sia le percentuali di schede per tipo di segnalatore (maggiore partecipazione dei farmacisti in ULSS 9) e sia il tipo e il numero di principi attivi coinvolti (farmaci in uso nei reparti ospedalieri e reazioni più gravi in ULSS 6);
- È importante continuare a sensibilizzare tutti gli attori coinvolti nella gestione/utilizzo dei farmaci e vaccini sul tema della Farmacovigilanza al fine di favorire la segnalazione di reazioni avverse indispensabile per il continuo miglioramento del profilo di sicurezza dei farmaci.

Bibliografia

1. Medical dictionary for Regulatory Activities. Vision for MedDRA. <https://www.meddra.org/> (accesso verificato il 18/08/2023)
2. Rapporto sulla segnalazione spontanea nell'anno 2022. Portale della Regione Veneto. Report di Farmacovigilanza annuali. <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/report-di-farmacovigilanza-annuali> (accesso verificato il 31/08/2023)
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30(2):239-45
4. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2002, Disponibile https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ (accesso verificato il 31/08/2023)
5. AIFA. Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19> (accesso verificato il 18/08/2023).
6. Covid-Vaccine-Monitor, Final Study Report for Cohort Event Monitoring (WP1, WP2, WP5) Deliverable 4.2, May 2023 https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/105818;jsessionid=xBXG61ew9wqcA9B5QLxhXSC4ZPt_6biTskyx9gMw-NcENSChNO-8!-1783076594 (accesso verificato il 31/08/2023)

Perché è importante segnalare le reazioni avverse da farmaci e vaccini?



La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. È uno strumento pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme.

Invito alla Segnalazione

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta, grave o non grave, nota o non nota.



Come segnalare una sospetta reazione avversa?



Per segnalare una sospetta reazione avversa a farmaci o vaccini compilare la scheda online: <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>
È possibile anche compilare la scheda cartacea con modulo scaricabile dal sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse> e inviare a: farmacovigilanza@aulss6.veneto.it oppure farmacovigilanza@aulss9.veneto.it

Vuoi rimanere aggiornato in materia di farmacovigilanza?

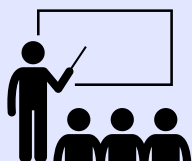
Sono online due nuovi corsi di formazione a distanza dedicati alla farmacovigilanza. I corsi sono gratuiti e accreditati per gli operatori sanitari che lavorano nelle strutture (ASL, Aziende Ospedaliere, IRCCS) della Regione Veneto.



Caratteristiche corsi



“Farmacovigilanza: dalle basi teoriche alla pratica quotidiana”: 10 crediti ECM, online fino al 14 febbraio 2024. È un corso di base sulla farmacovigilanza che fornisce tutte le informazioni necessarie per comprendere l'importanza della farmacovigilanza e della segnalazione delle reazioni avverse da farmaco e da vaccino.



“La segnalazione online delle reazioni avverse da farmaco, da vaccino e da prodotti naturali”: 4 crediti ECM, online fino al 14 febbraio 2024. È un corso sul sistema nazionale di segnalazione online che insegna in maniera rapida e semplice come fare una segnalazione di reazione avversa da farmaco, da vaccino e da prodotti naturali via web.

Per saperne di più: <https://www.saepe.it/corsi.php?prog=302>

Dichiarazione dell'EMA sulla revisione in corso degli agonisti del recettore del GLP-1

Il comitato per la sicurezza dell'EMA, il PRAC, sta esaminando i dati sul rischio di pensieri suicidari e di pensieri di autolesionismo collegato agli agonisti del recettore del GLP-1, tra cui Ozempic (semaglutide), Saxenda (liraglutide) e Wegovy (semaglutide); impiegati nella perdita di peso e nel trattamento del diabete di tipo 2. Le autorità hanno acquisito finora circa 150 segnalazioni, e ne stanno conducendo l'analisi. Non è ancora chiaro se i casi segnalati siano collegati ai farmaci stessi o alle condizioni di base dei pazienti o ad altri fattori. La revisione è condotta nel contesto di una procedura di segnale. Un segnale è un'informazione su un nuovo evento avverso potenzialmente causato da un medicinale o su un nuovo aspetto di un evento avverso già noto, che richiede ulteriori indagini. L'esistenza di un segnale non significa necessariamente che il medicinale abbia causato l'evento avverso in questione. Il comportamento suicidario non è attualmente riportato come effetto indesiderato nelle informazioni del prodotto in EU per nessuno dei medicinali della classe degli agonisti del recettore del GLP-1. La revisione di Ozempic, Saxenda e Wegovy è iniziata il 3 luglio 2023 ed è stata estesa anche agli altri agonisti del recettore GLP-1. La data prevista per la conclusione della revisione è novembre 2023.

Analisi delle segnalazioni relative a semaglutide e liraglutide in Vigibase



Vigibase è la banca dati dell'OMS che raccoglie tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini provenienti da tutto il mondo. E' dotata di uno strumento di analisi che si chiama Vigilyze.

Questo database è stato creato nel 1971 e contiene ad oggi oltre 30 milioni di report provenienti dai paesi di tutto il mondo aderenti al programma.

L'Italia entrò a far parte del programma internazionale di monitoraggio delle ADR dell'OMS nel 1975.

Le informazioni vengono da una varietà di fonti e la probabilità che una sospetta reazione avversa sia correlata a un farmaco non è la stessa in tutti i casi. In ogni caso, questa informazione non rappresenta l'opinione dell'UMC o dell'OMS.



Semaglutide

A luglio del 2023 la Banca Dati contiene 28747 report per questo principio attivo. Afferiscono al SOC Psychiatric Disorders 1489 reports (5,2%) per un totale di 1883 ADR (esprese come preferred term_PT). Nello specifico del segnale sollevato dall'Islanda ci sono 58 ADR di suicidal ideation e 1 ADR per self-injury ideation corrispondenti a 59 report.



Liraglutide

A luglio del 2023 la Banca Dati contiene 50555 report per questo principio attivo. Afferiscono al SOC Psychiatric Disorders 2146 reports (4,2%) per un totale di 2696 ADR (esprese come PT). Nello specifico del segnale sollevato dall'Islanda ci sono 101 ADR di suicidal ideation e 4 ADR per Self-injurious ideation corrispondenti a 104 report.

AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 20 giugno 2023 al 20 settembre 2023

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista AULSS 9 Scaligera
Francesca Schmid, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Rosuvastatina/ Ramipril	Asurami® Sandoz 30 cps 10 mg + 5 mg (€ 8,58) 30 cps 10 mg + 10 mg (€ 10,71) 30 cps 20 mg + 5 mg (€ 11,52) 30 cps 20 mg + 10 mg (€ 13,63) Classe: A Nota Aifa 13 Ricetta: RR	Per la terapia sostitutiva di pazienti adulti con ipertensione essenziale la cui pressione arteriosa può essere adeguatamente controllata con ramipril al livello di dosaggio contenuto nella combinazione a dose fissa, e che possono essere adeguatamente controllati con rosuvastatina al livello di dosaggio contenuto nella combinazione a dose fissa purché, oltre all'ipertensione, sia diagnosticata anche una delle seguenti malattie: - ipercolesterolemia primaria (di tipo IIa compresa l'ipercolesterolemia familiare eterozigote) oppure - dislipidemia mista (di tipo IIb), oppure - ipercolesterolemia familiare omozigote, oppure in pazienti che si stima abbiano un elevato rischio di manifestare un primo evento cardiovascolare, per la prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori, come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio.

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Asciminib	Scemblix® Novartis Farma 60 cpr 20 mg (€ 4.407,81) 60 cpr 40 mg (€ 4.407,81) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo, internista)	Trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica (LMC-CP Ph+) precedentemente trattati con due o più inibitori tirosin-chinasici.

Efgartigimod alfa	Vyvgart® Argenx Italy ev 20 mg/ml 1 fl (€ 6.969,06) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività condizionata	In aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR) Indicazione rimborsata SSN: In aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con Miastenia gravis generalizzata (MGg) positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche: -Gravità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA; -Punteggio MG-ADL ≥5 (con >50% del punteggio MG-ADL dovuto a sintomi non oculari) -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): • 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 iv ad intervalli regolari oppure • Effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori.
Ripretinib	Qinlock® Deciphera Pharmaceuticals 90 cpr 50 mg (€ 19.403,75) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA Medicinale oncologico innovativo	Trattamento di pazienti adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) avanzato che hanno ricevuto un trattamento precedente con tre o più inibitori della chinasi, incluso imatinib.
Streptozocina	Streptozocina Keocyt® Esteve Pharmaceuticals Ev 1 g polv (€ 796,45) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP	Per la terapia sistemica dei pazienti adulti con tumori neuroendocrini G1 o G2 ben differenziati di origine pancreatica inoperabili, in fase avanzata o metastatica, progressivi e/o sintomatici, in associazione a 5-Fluorouracile.
Vutrisiran	Amvuttra® Alnylam Italy Sc 50 mg/ml 0,5 ml 1 sir (€ 89.573,13) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, neurologo) Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Alcool Idroabietilico	Alcool idroabietilico Alle® Smartpractice Italy Unguento 10% 1 sir preimpita (€ 55,00) Classe: CNN Ricetta: USPL Ad uso solo dello specialista allergologo/immunologo clinico, dermatologo, medicina del lavoro	Medicinale solo per uso diagnostico Il patch test con Alcool Idroabietilico allergEAZE 10% è indicato nei pazienti adulti con sospetta dermatite allergica da contatto all'alcool idroabietilico.
Angiotensina II	Giapreza® Paion Deutschland GMBH Ev 2,5 mg/ml 1 ml 10 fl (€ 18.286,99) Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento dell'ipotensione refrattaria negli adulti con shock settico o altro shock distributivo che rimangono ipotensivi malgrado un'adeguata restituzione del volume e l'applicazione di catecolamine e altre terapie vasopressorie disponibili.
Cellule marcate con indio-111in-oxinato	Indio ossina Cur® Curium Netherlands 37 MBQ/ML di precursore radiofarmaceutico soluzione 1 fl (€ 880,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Medicinale solo per uso diagnostico Indio (111In) ossina viene usato come componente per la radiomarcatura in vitro di determinate cellule del sangue opportunamente separate, che sono successivamente somministrate per via endovenosa per diversi scopi di indagine mediante procedure di imaging/conta cellulare appropriate. Le procedure di indagine che utilizzano cellule del sangue marcate con indio (111In) includono: Leucociti o granulociti marcati con 111In: Indagini in sedi di processi infiammatori e di ascessi, complementari ad altre ricerche di imaging; per esempio, localizzazione di sedi di infezione focale, come ad esempio ascessi addominali, conferma di infezioni ossee dopo protesizzazione, indagini su piressie di origine sconosciuta e valutazione di condizioni infiammatorie non associate a infezioni come ad esempio malattia intestinale infiammatoria. In zone dello scheletro con midollo rosso, la ridotta captazione di leucociti marcati con 111In potrebbe essere associata a osteomielite. La captazione polmonare diffusa o locale di leucociti marcati con 111In deve essere interpretata con cautela, poiché può essere dovuta a una localizzazione marginale fisiologica. <u>Piastrine (trombociti) marcate con 111In:</u> Determinazione della sopravvivenza e della biodistribuzione delle piastrine; in particolare, captazione splenica ed epatica in casi di trombocitopenia, trombosi arteriosa o vascolare, aneurismi e sedi infiammatorie nel rigetto di trapianto quali sedi renali e pancreatiche. Eritrociti marcati con 111In: Indagini in sedi di emorragia gastrointestinale.
Eravaciclina	Xerava® Mylan Italia ev polv 100 mg 10 fl (€ 2.971,64) Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento di infezioni intra-addominali complicate (cIAI) negli adulti. Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Gallio (68 GA) Gozetotide	Locametz® Advancet Accelerat. Applic. ev 25 mcg kit (prezzo in definizione) Classe: CNN Ricetta: OSP	Medicinale solo per uso diagnostico A seguito della marcatura con gallio-68, è indicato per la rilevazione di lesioni positive all'antigene di membrana specifico della prostata (prostate-specific membrane antigen, PSMA) con tomografia a emissione di positroni (PET) in adulti con carcinoma prostatico (PCa) nei seguenti contesti clinici: - stadiazione primaria di pazienti con PCa ad alto rischio prima della terapia curativa primaria; - sospetta recidiva del PCa in pazienti con livelli crescenti di antigene prostatico specifico (prostate-specific antigen, PSA) nel siero dopo terapia curativa primaria; - identificazione di pazienti con carcinoma prostatico metastatico progressivo resistente alla castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer mCRPC) positivo al PSMA per i quali è indicata la terapia mirata al PSMA.
Lutezio-177 Vipotide tetraxetan	Pluvicto® Advancet Accelerat. Applic. iniett 1.000 MBQ/ml 1 fl (prezzo in definizione) Classe: CNN Ricetta: OSP	In associazione a terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni (androgen receptor, AR), è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) progressivo, positivo all'antigene di membrana specifico della prostata (prostate-specific membrane antigen, PSMA), che sono stati trattati con inibitore della via dell'AR e chemioterapia a base di taxani.
Ossibenzone	Ossibenzone Alle® Smartpractice Italy Unguento 10% 1 sir preimpita (€ 55,00) Classe: CNN Ricetta: USPL Ad uso solo dello specialista allergologo/immunologo clinico, dermatologo, medicina del lavoro	Medicinale solo per uso diagnostico Il patch test con Alcool Ossibenzone allergEAZE 10% è indicato nei pazienti adulti con sospetta dermatite allergica da contatto all'ossibenzone
Remimazolam	Byfavo® Paion Deutschland Ev polvere 20 mg 10 flaconcini (€ 499,23) Classe: CNN Ricetta: OSP	Negli adulti per la sedazione procedurale.

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
MAGALDRATO Antiacidi A02AD02	Magaldrato DOC® Os sosp 40 buste 800 mg Classe A RR	€ 4,78 - 27% rispetto a Gadral® e Riopan® il cui costo è di € 6,51	·Trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica e della esofagite da reflusso; trattamento sintomatico delle gastriti e gastro-duodeniti di varia eziologia caratterizzate da iperacidità nell'adulto e negli adolescenti di età > 12 anni.
SAPROPTERINA Farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo A16AX07	Sapropterina Dipharma® 30 cpr 100 mg 120 cpr 100 mg Classe A PHT PT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri regionali per le malattie rare) In regione veneto erogabile solo in Distribuzione Diretta	€ 314,50 € 1.205,13 (prezzo ex- factory) - 52% rispetto a Kucan® i cui costi sono rispettivamente di € 649,80, € 2.490,04	·Trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU), che hanno mostrato di rispondere a tale trattamento; trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età con carenza di tetraidrobiopterina (BH4), che hanno mostrato di rispondere al trattamento
SUGAMMADEX Antidoti V03AB35	Sugammadex Accord®, Dr. Reddys®, EG®, Fresenius Kabi®, Medac®, Qilu®, Sandoz®, SUN®, Teva®, Tillomed®, Zentiva® ev 100 mg/ml 10 fl 2 ml ev 100 mg/ml 10 fl 5 ml Classe H OSP	€ 493,58 € 1.233,95 (prezzo ex- factory) - 33% rispetto a Bridion® il cui costo è rispettivamente di € 740,00 e di € 1.849,99	Adulti: antagonismo del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio o vecuronio. Popolazione pediatrica: il farmaco è raccomandato solo per l'antagonismo di routine del blocco indotto da rocuronio in bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni.

Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
ILOPROST Antiaggreganti piastrinici B01AC11	Iloprost Zentiva® neb 20 mcg/ml 30 flaconcini Classe A RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo)	€ 393,11 (prezzo ex- factory) - 52% rispetto a Ventavis® il cui costo è di € 812,25 In regione Veneto erogabile solo in Distribuzione Diretta	Trattamento di pazienti adulti con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale NYHA, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi.

Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
METFORMINA Biguanidi A10BA0	Metformina EG®, 60 cpr 500 mg ril prol 60 cpr 750 mg ril prol 60 cpr 1.000 mg ril prol Classe A RR	€ 5,43 I costi di Slowmet® ai due dosaggi sono rispettivamente di € 5,61, € 6,05 ed € 6,80	Trattamento del diabete mellito di tipo 2, particolarmente nei pazienti in sovrappeso quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non bastano ad un controllo adeguato della glicemia. Le compresse a rilascio prolungato possono essere usate in monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali o con insulina. È stata dimostrata una riduzione delle complicazioni diabetiche nei pazienti adulti obesi con diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea dopo il fallimento della dieta
RISPERIDONE Antipsicotici N05AX08	Risperidone Teva®, im 25 mg+2 ml 1 fl im 37,5 mg+2 ml 1 fl im 50 mg+2 ml 1 fl Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, psichiatra)	€ 65,14 € 84,05 € 105,06 (prezzo ex- factory) - 32% rispetto a Risperdal® i cui costi sono rispettivamente di € 95,38, € 123,06 ed € 153,83	Terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti attualmente stabilizzati con antipsicotici orali
SILDENAFIL Urologici G04BE03	Staxar® 4 film orod 50 mg 8 film orod 50 mg Classe C RR	€ 20,00 € 30,00 I costi di Rabestrom® e Viagra® sono rispettivamente di € 31,50 ed € 43,50 (confezione da 4 film) ed € 46,90 e € 77,50 (confezione da 8 cpr)	Disfunzione erettile negli uomini adulti

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
DOXICICLINA Tetracicline J01AA02	Farmodoxi® 10 cpr 10 mg Classe A RR	€ 3,16 -20% rispetto ad Bassado® il cui costo è di € 3,96	Infezioni da germi Gram positivi e Gram negativi sensibili alle tetracicline
ECULIZUMAB Immunosoppressori L04AA25	Bekemv® ev 300 mg 30 ml Classe H OSP	€ 2.490,90 (prezzo ex-factory) -40% rispetto ad Soliris® il cui costo è di € 4.150,50	Trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni.
RANOLAZINA Terapia cardiaca C01EB18	Ranozek® 60 cpr ril prol 375 mg 60 cpr ril prol 500 mg 60 cpr ril prol 750 mg Classe A RR PT	€ 15,20 -60% rispetto ad Ranexa® il cui costo è di € 37,99	Negli adulti come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i betabloccanti e/o i calcioantagonisti, o che non le tollerano. Indicazione rimborsata SSN Terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris cronica stabile non adeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale.

TAPENTADOLO Oppioidi N02AX06	Tadomon® 30 cpr 50 mg 30 cpr 100 mg 30 cpr 150 mg 30 cpr 200 mg 30 cpr 250 mg Classe A RNR	€ 8,63 € 17,01 € 21,95 € 26,77 € 33,47 55% rispetto ad Palexia® il cui costo è rispettivamente di € 19,17, € 37,81, € 48,78, € 59,49 ed € 74,36	Trattamento negli adulti del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.
TERIFLUNOMIDE Immunosoppressori L04AA31	Tergio® 28 cpr 14 mg Classe A PHT RR Su ricetta proveniente da un centro ospedaliero o accompagnata da prescrizione di quest'ultimo In Regione Veneto erogabile in distribuzione diretta	€ 367,30 (prezzo ex-factory) -60% rispetto ad Aubagio® il cui costo è di € 927,54	Trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente. L'indicazione "Trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 10 anni (peso corporeo > 40 kg) affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente non è rimborsata dal SSN

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
EPTINEZUMAB Antiemicranici N02CD05	Vyepti® Lundbeck Ev 100 mg 1 ml 1 fl Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA	€ 1.338,76 (prezzo ex-factory)	Profilassi dell'emicrania in adulti con almeno 4 giorni di emicrania al mese. Indicazione rimborsata SSN: Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS ≥11], già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania.
FINERENONE Antagonisti dell'aldosterone C03DA05	Kerendia® Bayer 28 cpr riv 10 mg 28 cpr riv 20 mg Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (geriatra, internista, endocrinologo, nefrologo)	€ 123,21	Trattamento dei pazienti adulti con malattia renale cronica (stadi 3 e 4 con albuminuria) associata a diabete di tipo 2.

ICOSAPENT ETILE Omega-3 trigliceridi C10AX06	Vazkepa® Amarin 120 cps 998 mg Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, internista)	€ 440,00	Per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti adulti in trattamento con statine ad elevato rischio cardiovascolare e con trigliceridi elevati (≥ 150 mg/dL); e: ·malattia cardiovascolare accertata oppure diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare.
MARIBAVIR Antivirali L04AC21	Livtency® Takeda 28 cpr riv 200 mg 56 cpr riv 200 mg Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infeziologo, ematologo) Innovatività condizionata	€ 5.000 € 10.000 (prezzo ex-factory) In regione Veneto erogabile solo in Distribuzione Diretta	Trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) o trapianto di organo solido (solid organ transplant, SOT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.
RIFAMICINA Antibiotici A07AA13	Firacrono® EG 12 cpr ril mod 200 mg Classe: A Ricetta: RR	€ 8,32	In pazienti adulti per il trattamento della diarrea del viaggiatore con sintomi come nausea, vomito, gas/flatulenza, tenesmo rettale, urgenza a defecare e dolore addominale o crampi senza segni clinici di enterite invasiva quali febbre, sangue, sangue occulto o leucociti nelle feci. Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.
TRASTUZUMAB DERUXTECAN Citostatici L01FD04	Enhertu® Daiichi Sankyo Ev 100 mg polv 1 fl Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Medicinale oncologico innovativo	€ 2.332,56 (prezzo ex-factory)	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2. Indicazione rimborsata In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro 6 mesi dalla sua interruzione
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 20 VALENTE Vaccini pneumococchi J07AL02	Apexxnar® Pfizer im 1 sir 0,5 ml im 10 sir 0,5 ml Classe: C Ricetta: RR	€ 123,13 € 1.231,34	Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive e polmoniti causate dallo Streptococcus pneumoniae negli adulti di età ≥ 18 anni.
VOCLOSPORIN Immunosoppressori L04AD03	Lupkynis® Otsuka Pharmaceuticals 180 cps 7,9 mg Classe: A PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, immunologo, internista, nefrologo) In Regione Veneto erogabile in Distribuzione Diretta	€ 1.036,86 (prezzo ex-factory)	In associazione a micofenolato mofetile, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica (NL) attiva di classe III, IV o V (comprese le classi miste III/IV e IV/V).

AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 20 giugno 2023 al 31 agosto 2023

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

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Jardiance	Jardiance® Boehringer Ingelheim 28 cpr riv 10 mg (€ 39,76) prezzo ex-factory Classe: A Ricetta: RRL Centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo, geriatra, cardiologo) PT web-based AIFA Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 108 del 8.8.2023	Indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica.
Sirturo	Sirturo® Janssen 188 cpr 100 mg (€ 22.228,81) 60 cpr 20 mg (€ 1.418,86) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL Centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo, pneumologo)	Indicato per l'uso nei pazienti adulti e pediatrici (di età compresa fra i 5 anni e i 18 anni non compiuti e di peso pari ad almeno 15 kg come parte di un appropriato regime di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente (MDR TB) quando non può essere utilizzato altro efficace regime terapeutico per motivi di resistenza o tollerabilità.
Olumiant	Olumiant® Elli Lilly 28 cpr riv 4 mg (€ 694,96) 28 cpr riv 2 mg (€ 694,96) 84 cpr riv 4 mg (€ 2.084,88) 84 cpr riv 2 mg (€ 2.084,88) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL Centri ospedalieri o di specialisti (reumatologo, internista, dermatologo) Scheda di prescrizione regionale Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto	Indicato per il trattamento dell'alopecia areata severa nei pazienti adulti.
		Indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.
Rinvoq	Rinvoq® Abbvie 28 cpr ril prol 45 mg (€ 2.400,00) 28 cpr ril prol 30 mg (€ 1.600,00) 28 cpr riv 15 mg (€ 800,00) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL Centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, dermatologo, internista, gastroenterologo) Scheda di prescrizione regionale Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto	Indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

Keytruda	Keytruda® MSD Italia ev 1 fl 100 mg (€ 3.798,34) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 114 del 8.9.2023</i>	In associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS maggiore o uguale a 1.
		In monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma in stadio IIB, IIC e che sono stati sottoposti a resezione completa
		In associazione a lenvatinib, nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia.
		In monoterapia per il trattamento adulti con carcinoma dell'endometrio avanzato con alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o deficit del mismatch repair (dMMR) avanzato o ricorrente, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia.
		In associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER-2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 .
Keytruda	Keytruda® MSD Italia ev 1 fl 100 mg (€ 3.798,34) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i>	In associazione a lenvatinib, nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti.
		In monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali M1 NED a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche.
		In associazione a chemioterapia, nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS = 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica.
		In associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico, nel trattamento di adulti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva.

Lenvima	Lenvima® EISAI 30 cps 4 mg (€ 1.874,87) 30 cps 10 mg (€ 1.874,87) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: 30 cps 4 mg: endocrinologo, oncologo, epatologo, gastroenterologo 30 cps 10 mg: endocrinologo, oncologo Registro di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 114 del 8.9.2023</i>	In associazione a pembrolizumab, in pazienti adulti per il trattamento del carcinoma dell'endometrio (Endometrial carcinoma, EC) avanzato o ricorrente, che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino in qualsiasi contesto e che non siano candidati all'intervento chirurgico o alla radioterapia curativi.
Tecentriq	Tecentriq® Roche ev 1 fl 1,2 g (€ 5.100,00) ev 1 fl 840 mg (€ 3.570,00) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 114 del 8.9.2023</i>	In monoterapia come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 $\geq$ 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK.
Noxafil	Noxafil® MSD Italia 24 cpr riv 100 mg (€ 742,86) prezzo ex-factory Classe: A/PHT Ricetta: RNRL Centri ospedalieri o di specialisti (internista, infettivologo e ematologo)	Indicato nel trattamento dell'infezione fungina da Aspergilloso invasiva negli adulti. Indicato nel trattamento delle seguenti infezioni fungine nei pazienti pediatrici da due anni di età con peso superiore a 40 kg e negli adulti: - Aspergilloso invasiva nei pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o ad itraconazolo o nei pazienti intolleranti a questi medicinali; - Fusariosi nei pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o nei pazienti intolleranti ad amfotericina B; - Cromoblastomicosi e micetoma nei pazienti con malattia refrattaria a itraconazolo o nei pazienti intolleranti ad itraconazolo; - Coccidioidomicosi nei pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o nei pazienti intolleranti a questi medicinali. Indicato nella profilassi delle infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti pediatrici da due anni di età con peso superiore a 40 kg e negli adulti: - pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive; - soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.

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

Dal 16 giugno 2023 al 15 settembre 2023

A cura di: Federica Schievenin, Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Rituximab (originator e biosimilari)	Terapia di mantenimento nei pazienti affetti da linfoma mantellare dopo terapia di prima linea	RETTIFICA inserimento (modifica di un criterio di esclusione)	27/06/2023	Determina del 21/06/23 pubblicata in G.U. n. 147 del 26/06/23
Treosulfano in associazione con fludarabina	In associazione con fludarabina, nell'ambito di un regime di condizionamento, prima del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloHSCT), in pazienti pediatrici di età superiore a un mese con patologie non maligne	ESCLUSIONE dagli Allegati 2 (tumori pediatrici) e 5 (trattamento correlato ai trapianti)	11/08/2023	Determina del 02/08/23 pubblicata in G.U. n. 186 del 10/08/23
Vemurafenib e Rituximab (originator e biosimilari)	Trattamento della leucemia a cellule capellute	INSERIMENTO	11/08/2023	Determina del 02/08/23 pubblicata in G.U. n. 186 del 10/08/23
Somatropina	Trattamento del deficit staturale dovuto a Sindrome di Noonan	INSERIMENTO	11/08/2023	Determina del 02/08/23 pubblicata in G.U. n. 186 del 10/08/23
Trametinib	Trattamento del carcinoma ovarico sieroso di basso grado recidivato, nei pazienti per i quali non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative	INSERIMENTO	11/08/2023	Determina del 02/08/23 pubblicata in G.U. n. 186 del 10/08/23
Regorafenib	Trattamento dell'osteosarcoma in fase avanzata (metastatico e/o localmente avanzato) pretrattato con chemioterapia, dalla seconda linea in poi	INSERIMENTO	11/08/2023	Determina del 02/08/23 pubblicata in G.U. n. 186 del 10/08/23
Etuvetidigene autotemcel/ Telethon 003	Trattamento di pazienti, di età pari o superiore a sei mesi di vita, affetti dalla forma severa della sindrome di Wiskott-Aldrich, aventi una mutazione a carico del gene WAS e per i quali non è disponibile un idoneo donatore familiare HLA-identico di cellule staminali ematopoietiche	INSERIMENTO	11/08/2023	Determina del 02/08/23 pubblicata in G.U. n. 186 del 10/08/23

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

il Dott. Michele Caeran,
la Dott.ssa Liana Dal Mas,
il Dott. Andrea Ossato
e la Dott.ssa Francesca Schmid
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 17/10/2023

