

REGIONE DEL VENETO



ULSS9  
SCALIGERA

# Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 4

OTTOBRE-DICEMBRE 2023



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6  
EUGANEA

[WWW.AULSS9.VENETO.IT](http://WWW.AULSS9.VENETO.IT)

[WWW.AULSS6.VENETO.IT](http://WWW.AULSS6.VENETO.IT)

InfoFarma è membro di:

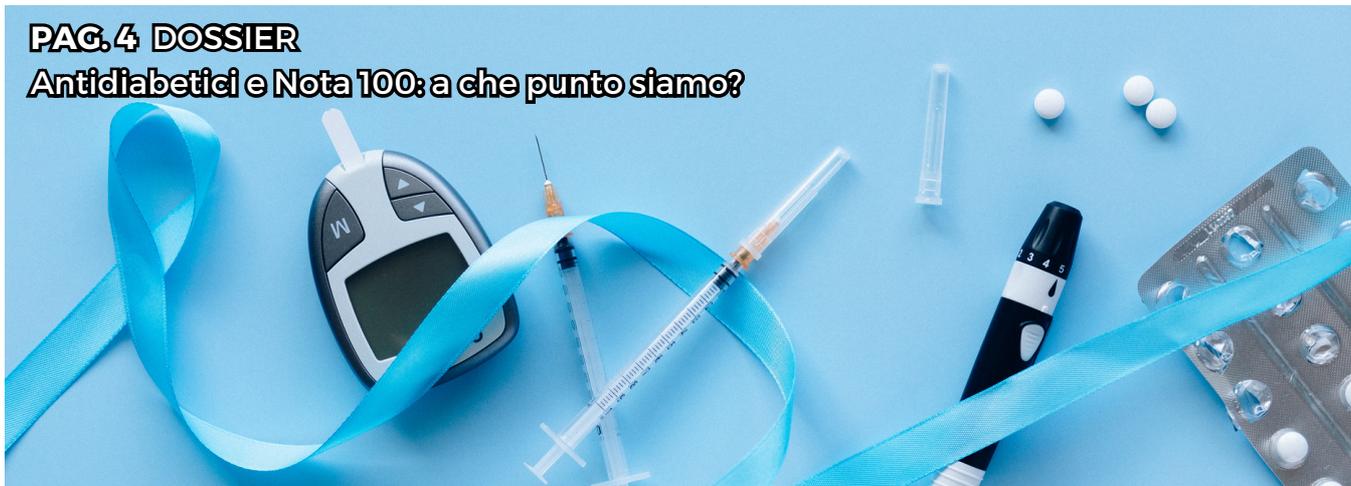


# INDICE

**PAG. 3 EDITORIALE**

**PAG. 4 DOSSIER**

**Antidiabetici e Nota 100: a che punto siamo?**



**PAG. 32 PILLOLA DALLA LETTERATURA**

**Sostituzione valvolare aortica per via trans-catetere**



**PAG. 36 ATTUALITÀ IN TERAPIA**

**Daridorexant**



**PAG. 41 APPROFONDIMENTO**

**Rischi e benefici della cannabis: una grande revisione critica del British Medical Journal**



**PAG. 44 FLASH NEWS**

**La nascita della Common Sense Oncology**

A blue-toned background image for the 'AGGIORNAMENTO SUI FARMACI' section. It features various scientific and medical icons: a bar chart, a DNA double helix, a microscope, and a pie chart.

## AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

**PAG. 45 Nuove Entità Terapeutiche (NET)**  
dal 20 settembre 2023 al 15 dicembre 2023

**PAG. 52 Nuove Indicazioni (NI)**  
dal 1 settembre 2023 al 15 dicembre 2023

**PAG. 55 Lista farmaci L. 648/96**  
dal 16 settembre 2023 al 15 dicembre 2023

# EDITORIALE

Care Lettrici,  
Cari Lettori,

Il dossier dell'ultimo numero di InfoFarma dell'anno 2023 è dedicato alle terapie antidiabetiche con particolare riguardo all'introduzione della Nota AIFA 100, ad un anno di distanza dalla sua applicazione.

Dai diversi contributi del dossier emerge come la Nota AIFA 100 non si limiti a fornire indicazioni sulla rimborsabilità ma rappresenti un vero e proprio documento di indirizzo, tale da consentire al Medico di Medicina Generale (MMG) di individuare l'opzione terapeutica più appropriata per il singolo paziente, in rapporto alle sue caratteristiche cliniche e agli eventuali fattori di rischio.



A fronte dell'elevata disponibilità di medicinali in ambito diabetologico, è di fondamentale importanza per i MMG potersi orientare nella scelta della classe farmacologica che assicuri i migliori benefici clinici, senza tralasciare gli aspetti di sicurezza e sostenibilità. A tale proposito, sono diversi gli spunti offerti dagli autori del dossier, a partire da coloro che hanno analizzato le prescrizioni dei farmaci antidiabetici nelle Aziende ULSS 9 e ULSS 6, mettendo in evidenza le caratteristiche anagrafico/cliniche dei pazienti trattati con i nuovi farmaci e il loro impatto economico nel "real world", per continuare con un approfondimento sul ruolo dell'emoglobina glicata nel monitoraggio dei soggetti diabetici e con utili indicazioni per il MMG che lo supportino nella scelta della migliore opzione terapeutica a partire dalla metformina (che rimane il farmaco di prima scelta) per proseguire con i farmaci antidiabetici più recenti.

A seguito della pandemia Covid-19, stiamo assistendo ad un'accelerazione nel cambiamento del paradigma dell'attività assistenziale. Le Note AIFA 97 (anticoagulanti diretti nella FANV), 99 (associazioni precostituite di farmaci inalatori nella BPCO) e la stessa Nota AIFA 100 (relativa ai nuovi farmaci antidiabetici) si collocano in un'ottica di potenziamento della medicina territoriale e di semplificazione dei percorsi legati alla gestione della cronicità rispetto a farmaci che erano di esclusivo appannaggio specialistico. A tale proposito, nel dossier sono descritte esperienze e formulati suggerimenti per implementare nuovi modelli organizzativo-assistenziali che consentano la presa in carico del paziente diabetico nell'ambito di una rete, ospedale-territorio, che vede coinvolte le aggregazioni dei MMG, con il necessario supporto di personale infermieristico qualificato e di innovazioni tecnologiche (inclusa la telemedicina), e gli specialisti ospedalieri.

In dossier termina con un aggiornamento sulla safety dei farmaci antidiabetici.

Accanto al dossier, nel numero 4 dell'anno 2023 di InfoFarma, i lettori troveranno l'ormai consueta rubrica "Pillola dalla letteratura" che analizza il trial pubblicato sul New England Journal of Medicine che si propone di rispondere al quesito: "Nei pazienti a basso rischio chirurgico, qual è l'efficacia e la sicurezza della sostituzione valvolare aortica per via trans-catetere (TAVR) rispetto a quella chirurgica dopo cinque anni di follow-up?".

L'ultimo numero di InfoFarma di quest'anno presenta poi una valutazione del farmaco Daridorexant, capostipite di una nuova classe di farmaci per l'insonnia; un'importante revisione su rischi e benefici dell'utilizzo della Cannabis, ripresa dal British Medical Journal; l'informazione, pubblicata recentemente su Lancet Oncology e ripresa da altri Bollettini indipendenti d'informazione sui farmaci, relativa all'istituzione di un nuovo movimento nella comunità oncologica internazionale, il cui obiettivo è quello di garantire che la cura del cancro sia incentrata sui pazienti e sugli outcome di loro reale interesse.

Concludono il numero la rubrica "Aggiornamento sui farmaci: Nuove Entità Terapeutiche e Nuove Indicazioni" e quella dedicata ai "Nuovi farmaci off-label inclusi nella L.648/96".

*Auguriamo una buona lettura e un 2024 di pace!*

**Francesca Bano**  
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica  
Territoriale AULSS6

*Francesca Bano*

**Roberta Joppi**  
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica  
Territoriale AULSS9

*Roberta Joppi*

# Antidiabetici e Nota 100: a che punto siamo?

## 1. Elementi chiave della Nota 100

La Nota 100 ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata - HbA1c - superiore a 53 mmol/mol o 7.0%). La Nota, tuttavia, non è stata istituita solo per definire la rimborsabilità di questi farmaci, bensì è stata pensata come un documento di indirizzo per consentire al medico di individuare la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente in rapporto alle sue caratteristiche cliniche. Analogamente, va tenuto presente che le ultime evidenze scientifiche (ADA 2023 ed ESC 2023) raccomandano per certe categorie di pazienti, a rischio più elevato, un accesso diretto come prima scelta ai farmaci regolamentati dalla Nota 100.

Di seguito vengono riassunti gli elementi chiave della presa in carico del paziente con diabete tipo 2, secondo quanto definito dalla Nota 100, e viene schematizzata la prescrivibilità dei farmaci antidiabetici e relative associazioni.



Nota 100



### Stile di vita come primo step "curativo" nel diabete

La modifica dello stile di vita (terapia medica nutrizionale - dieta, attività fisica, astensione dal fumo) rappresenta il primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, quale intervento irrinunciabile nella strategia terapeutica generale.

### Metformina come farmaco di prima scelta

Salvo controindicazioni o intolleranza, la metformina rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 nel paziente naive,



### E in caso di non raggiungimento dei target con sola metformina?

Qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c, oppure nel caso in cui sia considerata necessaria la sostituzione di uno dei trattamenti associati nonostante i valori di HbA1c target, si dovrà considerare l'associazione e/o la sostituzione, in particolare:



- pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria o primaria ad alto rischio:  
inibitore SGLT2 o agonista recettoriale del GLP1

- paziente con malattia renale cronica o scompenso cardiaco:  
inibitore SGLT2

- paziente senza i fattori di rischio o comorbidità di cui sopra:  
può essere usato in associazione qualunque farmaco, in quanto non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di una specifica classe di farmaci rispetto alle altre oggetto della Nota. La scelta della terapia va basata sulle caratteristiche cliniche del singolo paziente

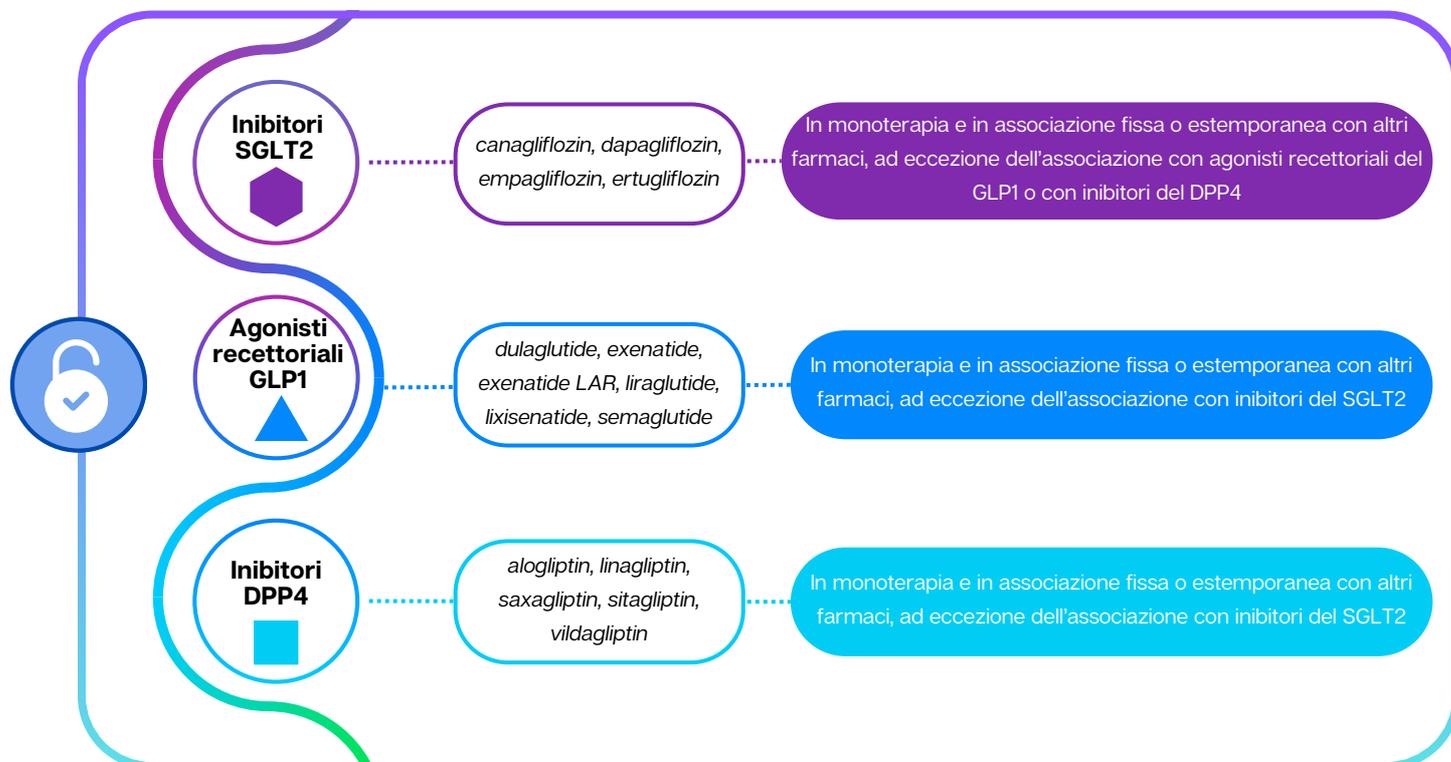
### Inibitori DPP4: farmaci di seconda scelta

La classe degli inibitori del DPP4, nel corso degli studi clinici, non ha dimostrato benefici sugli esiti cardiovascolari e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale. Per tali ragioni, nei pazienti con malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare, questi farmaci dovrebbero rappresentare farmaci di seconda scelta da considerare quando i farmaci raccomandati siano controindicati o non tollerati.

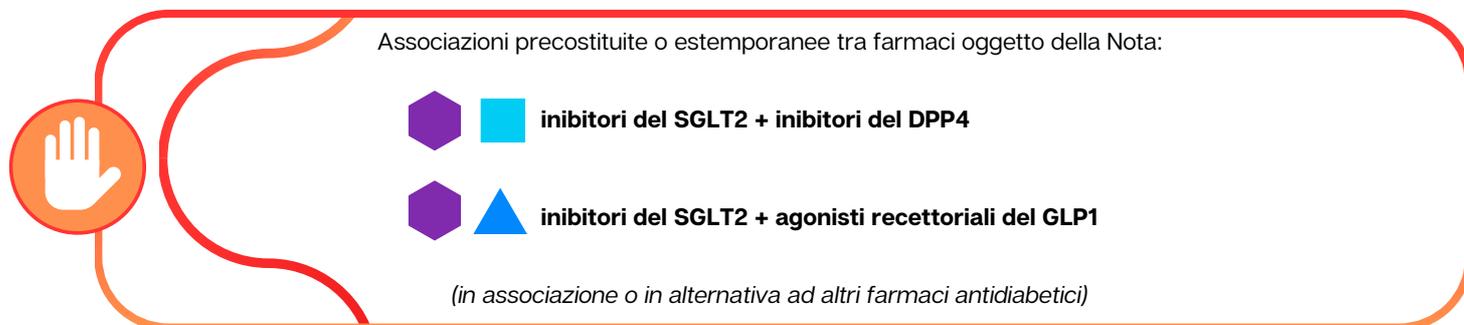


## INDICAZIONI SULLA PRESCRIVIBILITÀ DEI FARMACI OGGETTO DELLA NOTA 100

Con la Nota 100 sono diventati prescrivibili anche dai Medici di Medicina Generale:



Rimangono di pertinenza esclusiva degli specialisti che operano in strutture individuate dalle Regioni:



N.B.: La prescrizione a carico del SSN deve prevedere la compilazione della **Scheda di valutazione e prescrizione** da parte dei Medici di Medicina Generale o degli specialisti.

### Bibliografia essenziale:

Nota 100, disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/nota-100>

## 2. Dati di consumo dei farmaci antidiabetici nell'Ulss 6 e Ulss 9

F. Mannucci - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea  
L. Trentin - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

### Materiali e metodi

#### Materiali:

- Flussi amministrativi DDF3 e Farmaceutica convenzionata delle Aziende Sanitarie ULSS 6 e ULSS 9;
- Anagrafe sanitaria regionale (AUR);
- Piattaforma Servizi Farmaceutici (PSF).

#### Metodi:

- Criteri di inclusione:
  - pazienti diabetici tipo2 di età  $\geq$  18 anni;
  - Asl di assistenza=ULSS6 o ULSS9.
- Criteri di esclusione:
  - pazienti diabetici tipo 1 individuati secondo i criteri di seguito riportati: età  $<$ 18 anni; pazienti trattati con microinfusore; pazienti in trattamento con sola insulina (A10A\*) e almeno una delle seguenti caratteristiche: età  $<$ 30 anni oppure età compresa tra 30-40 anni e una storia di malattia, dedotta dal rilascio dell'esenzione per patologia diabetica 013, di almeno 10 anni oppure età  $>$ 40 anni e una storia di malattia, dedotta dal rilascio dell'esenzione per patologia diabetica 013, di almeno 20 anni.

### Risultati

Nel corso degli 11 semestri di osservazione (gennaio 2018 - giugno 2023), la spesa per i farmaci antidiabetici (ATC=A10) è aumentata del **+78%** (da 8,2 a 14,6 mil. €), valore che tuttavia non può essere giustificato dal solo incremento dei pazienti trattati che registra un valore del **+11%** (Figura 1). Tale fenomeno può trovare in parte una spiegazione nei seguenti fattori:

1. introduzione in commercio di **nuovi principi attivi /**

**associazioni** di farmaci più costosi;

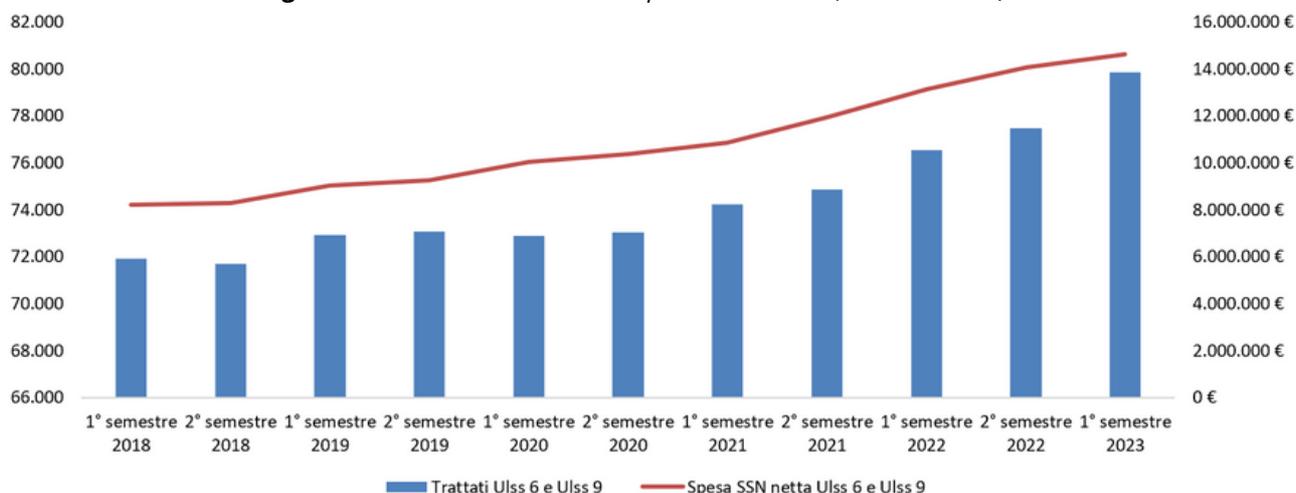
2. graduale **sostituzione di alcuni antidiabetici** (es. sulfoniluree), in accordo con attuali linee guida/raccomandazioni, a favore dei nuovi farmaci che presentano però un costo molto più elevato per il SSN, ossia i farmaci di nuova "generazione";

3. **istituzione della Nota AIFA 100** [1] (gennaio 2022) che ha ampliato la prescrizione degli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA), inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i o "gliflozine") e inibitori della dipeptil-peptidasi 4 (DPP4i) dai soli specialisti "diabetologi" anche ai Medici di Medicina Generale (MMG) e agli altri specialisti SSN (es. cardiologi o nefrologi). In aggiunta, per alcuni SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin), è stata ammessa alla rimborsabilità una nuova indicazione terapeutica nei soggetti con elevato rischio cardiovascolare e/o renale.

Al fine di verificare se l'introduzione della Nota 100 possa avere effettivamente modificato i criteri di arruolamento dei pazienti verso i farmaci di nuova generazione, è stata condotta un'analisi di confronto tra i dati di consumo e spesa pre e post introduzione della Nota (Figura 2). In particolare, confrontando il 1° semestre 2023 rispetto al 1° semestre 2021, si evidenzia quanto segue:

- una riduzione significativa dei trattati con farmaci più "vecchi" quali metformina (da 43% a 39%; var. -5%) e sulfoniluree e glinidi (da 13% a 8%; var. -5%);
- un aumento dei trattati con GLP1-RA (da 7% a 11%; var. +4%);

**Figura 1: Serie storica consumi e spesa 2018-2023 (Ulss 6 + Ulss 9)**



- un incremento dei trattati con SGLT2i (da 3% a 8%; var. +5%). Si precisa, tuttavia, che questo dato risente dell'impiego di questi farmaci anche in soggetti non diabetici a fronte delle nuove indicazioni ministeriali registrate, a partire da gennaio 2022, per dapagliflozin ed empagliflozin nello scompenso cardiaco e nell'insufficienza renale cronica.

A ulteriore conferma di quanto sopra evidenziato, sono state analizzate le terapie avviate nei pazienti naive del 1° semestre 2023 Vs 1° semestre 2021 (Figura 3).

L'analisi dei dati evidenzia quanto segue:

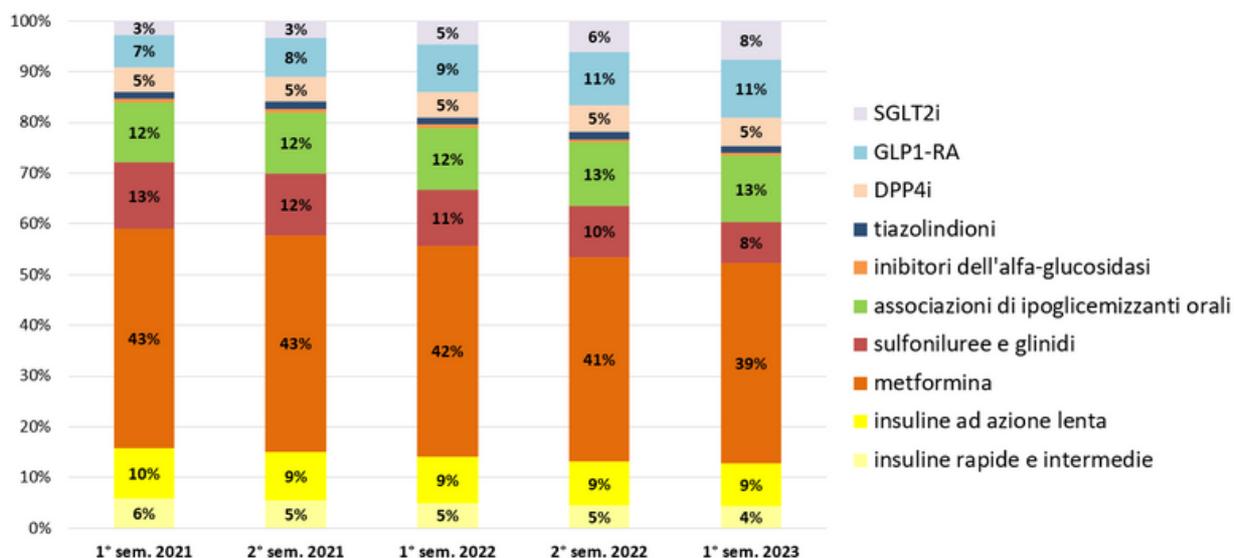
- importante riduzione del numero di pazienti avviati con metformina (da 64% a 55%; var. -11%);
- dimezzamento dei naive arruolati con sulfoniluree e glinidi (da 6% a 2%; var. -4%);
- raddoppio dei nuovi pazienti con GLP1-RA (da 2% a 4%; var. +2%);
- rilevante aumento dei naive arruolati in SGLT2i (da 2% a 16%; var. +14%).

Per verificare la correttezza dell'applicazione dei farmaci assoggettati alla Nota 100 (SGLT2i, DPP4i, GLP1-RA), sono stati analizzati i dati anagrafici e le terapie concomitanti suggestive di rischio CV (ipolipemizzanti e antiaggreganti piastrinici) o renale (epoetine).

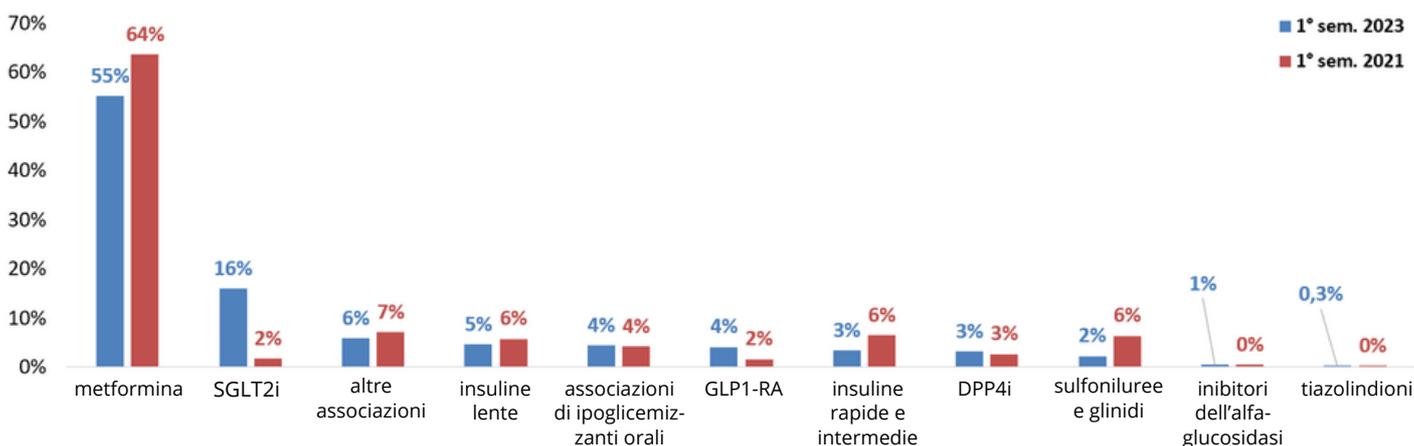
Come riportato nella Tabella 1, l'età media dei pazienti trattati con farmaci Nota 100 è di circa 71 anni con una prevalenza del genere maschile (60%). Una rilevante percentuale di pazienti assume ipolipemizzanti (70%) e oltre un terzo assume una terapia antiaggregante (37%). Alla luce di questi dati si può affermare che la popolazione arruolata è rappresentata da soggetti anziani con un profilo di rischio CV moderato/alto.

Per contro, l'individuazione dei soggetti diabetici con malattia renale avanzata risulta essere basso (1%). Tale dato, tuttavia, è sicuramente sottostimato in quanto l'impiego delle sole epoetine è in grado di tracciare solo le persone con uno stadio molto avanzato di malattia renale.

**Figura 2: Serie storica trattati per classe 2021-2023 (Ulss 6 +Ulss 9)**



**Figura 3: Pazienti naive al trattamento con farmaci antidiabetici (1° sem. 2023 vs 1° sem. 2021) (Ulss 6 + Ulss 9)**



**Tabella 1.** Caratteristiche anagrafiche e terapie concomitanti pazienti Nota 100 1° semestre 2023 (Ulss 6 + Ulss 9)

Età media	Genere	Uso concomitante di ipolipemizzanti	Uso concomitante di antiaggreganti	Uso concomitante di epoetine
71 anni	60% M	70%	37%	1%



## Key messages



L'introduzione della Nota 100 ha contribuito a un significativo aumento della spesa a carico del SSN (+78%) a fronte di un incremento più limitato dei pazienti trattati (+11%).

L'analisi dei dati di prescrizione evidenzia un progressivo spostamento dell'utilizzo degli antidiabetici di prima generazione (metformina, sulfoniluree) verso i farmaci della Nota 100, con particolare riferimento ai SGLT2i e GLP1-RA. Questi dati sono in accordo con l'ultimo report pubblicato da AIFA [2] che identifica proprio queste classi terapeutiche come responsabili dell'aumento della spesa nel corso degli anni.



L'analisi delle caratteristiche anagrafico/cliniche dei pazienti arruolati con i nuovi farmaci è suggestiva di una popolazione anziana con rischio CV moderato/grave. Tuttavia, meno della metà dei pazienti naive (45%) risulta essere avviato ad un trattamento con metformina, farmaco indicato dalla Nota 100 come prima scelta.

In considerazione di costi sempre maggiori per il trattamento del diabete, è fondamentale la necessità di continuare a promuovere tutte quelle strategie volte a "liberare" risorse da investire per molecole a più alto costo: tra queste in primis il ricorso all'uso dei biosimilari/equivalenti (es: insulina glargine 100 biosimilare, DPP4i equivalenti) e ai farmaci a più basso costo nell'ambito della categorie omogenee (es: insulina glargine 300, associazioni estemporanee insulina lenta/GLP1-RA).



### Bibliografia:

1. <https://www.aifa.gov.it/nota-100>
2. <https://www.aifa.gov.it/-/monitoraggio-andamento-dei-consumi-della-nota-aifa-100>

### **3. Nota 100: c'è ancora spazio per la metformina?**

*V. Frison - UOSD Diabetologia, P.O. Cittadella e Camposampiero - Ulss 6 Euganea*

La metformina è un farmaco che agisce principalmente attraverso la riduzione della produzione epatica di glucosio senza alcun effetto diretto di stimolazione della secrezione insulinica. Pertanto, la metformina non determina ipoglicemia e non provoca aumento ponderale.

L'ultima versione della Nota AIFA 100 (maggio 2023) considera metformina il farmaco di prima scelta sempre, eccetto quando controindicata o non tollerata. L'aggiunta di altri farmaci a carico del SSN è da considerare, in base alle caratteristiche del paziente e nel rispetto delle indicazioni registrate, anche nei pazienti con pregressi eventi CV e/o SC, solo se l'HbA1c è superiore all'obiettivo personalizzato per singolo paziente, nel rispetto dei target di riferimento riportati nelle Linee Guida.

Le linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID, 2022) confermano l'indicazione all'uso di metformina come farmaco di prima scelta nei pazienti senza eventi cardiovascolari (CV), senza scompenso cardiaco (SC) e con eGFR  $\geq 60$  mL/min. Per contro, nelle linee guida 2023 dell'American Diabetes Association (ADA) la metformina non compare più come il farmaco di prima scelta nel trattamento, limitatamente ai pazienti ad alto rischio per complicanze cardiovascolari (CV) e/o con malattia cardiorenale conclamata.

Nei pazienti diabetici con pregressi eventi CV senza scompenso cardiaco, metformina è da considerarsi il farmaco di prima scelta come analoghi del GLP-1 e SGLT2i. Nei pazienti con SC, i farmaci di prima scelta sono SGLT2i, mentre metformina e GLP-1RA sono farmaci di seconda scelta.

Nonostante la sua lunga storia come trattamento di prima linea per i pazienti con diabete tipo 2 (DM2), non sono stati condotti studi randomizzati finalizzati a valutare rigorosamente la sicurezza CV o l'efficacia della metformina. Gli studi randomizzati che hanno riportato esiti CV con metformina sono più limitati da campioni di piccole dimensioni e pochi eventi CV per l'analisi, producendo un basso potere statistico e una precisione delle stime sostanzialmente incerta.

L'indagine più ampia con i risultati CV più incoraggianti per la metformina è stato uno studio clinico condotto su 753 pazienti sovrappeso o obesi, sottogruppo dello UKPDS Study, randomizzati a trattamento convenzionale o intensivo con metformina.

Nei pazienti sovrappeso e obesi con DM2 di nuova diagnosi senza precedente malattia CV, la metformina ha ridotto l'infarto miocardico (IM) del 39%, la morte coronarica del 50% e l'ictus del 41% in un periodo mediano di 10,7 anni. Tuttavia, con solo 39 IM e 16 decessi coronarici nel braccio metformina dello studio UKPDS, la precisione di queste stime di efficacia è in gran parte incerta. La randomizzazione iniziale a metformina nello studio UKPDS è stata anche associata a una minore incidenza di IM e a una sopravvivenza più lunga durante ulteriori 8-10 anni di follow-up.

In una metanalisi di 13 studi clinici randomizzati che valutavano gli effetti CV della metformina rispetto al placebo o al controllo attivo, inclusi i dati dello studio UKPDS, nessuna delle differenze negli esiti CV valutati era statisticamente significativa.

Gli HR aggregati (95% CI) erano: mortalità per tutte le cause 0,96 (0,84-1,09), morte CV 0,97 (0,80-1,16), IM 0,89 (0,75-1,06), ictus 1,04 (0,73-1,48), malattia vascolare periferica 0,81 (0,50-1,31). Pur non riuscendo a dimostrare l'efficacia CV, i limiti superiori di confidenza di ciascuno dei risultati analizzati forniscono rassicurazioni sulla sicurezza CV della metformina.

Considerati i risultati inconcludenti riguardanti gli effetti CV della metformina sopra delineati, la metformina non dovrebbe essere un prerequisito per considerare il trattamento con un inibitore SGLT2 o con GLP1-RA per i benefici CV. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti in CVOT (Cardio Vascular Outcome Trials) con inibitori SGLT2 o GLP1-RA sono stati trattati con metformina.

Sulla base di queste evidenze e considerazioni, le ultime linee guida ESC 2023 raccomandano quanto segue:

- Nei pazienti senza ASCVD o TOD (target organ damage) grave con rischio CV basso o moderato, il trattamento con metformina deve essere preso in considerazione sulla base dei dati sulla metformina provenienti dal sottogruppo randomizzato con sovrappeso o obesità dell'UKPDS.
- Per i pazienti senza ASCVD o TOD grave, con rischio CV alto o molto alto, il trattamento con metformina può essere preso in considerazione sulla base del consenso degli esperti della Task Force.
- Nei pazienti già in trattamento con metformina, a rischio alto o molto alto secondo lo SCORE2-Diabetes, dovrebbero essere aggiunti gli inibitori SGLT2 e/o gli analoghi del GLP1, indipendentemente dalla necessità di un ulteriore controllo della glicemia, a scopo cardionefroprotettivo.

- Nei pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) non trattati con metformina, deve essere somministrato in prima linea un inibitore SGLT2 e/o GLP1-RA, e la metformina deve essere presa in considerazione per coloro che successivamente necessitano di un ulteriore controllo glicemico. Questa raccomandazione di Classe IIa per la metformina si basa sul peso dell'opinione piuttosto che sul peso del-

l'evidenza; i risultati delle metanalisi di studi osservazionali suggeriscono associazioni con migliori risultati CV, ma ciò non è supportato dai risultati delle metanalisi limitate a studi randomizzati in pazienti con DM2 e ASCVD, dove non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo della metformina per qualsiasi risultato CV importante.

## Avvio terapia con metformina



Spesso nelle prime giornate o settimane di trattamento, l'assunzione di metformina può provocare disturbi intestinali, meteorismo con o senza dolori e diarrea, più di rado nausea e vomito. Questi effetti si manifestano all'inizio della terapia, quindi si riducono fino a risolversi. Essendo questi disturbi proporzionali al dosaggio, possono essere evitati, nella maggior parte dei casi, avviando la terapia con dosi basse.



Di norma la dose iniziale è di una compressa da 500 mg o 850 mg una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti. Dopo 10-15 giorni la dose va adeguata sulla base del tasso ematico di glucosio. Il dosaggio massimo raccomandato di metformina è di 2000 mg al giorno, assunto in 2 o 3 dosi separate.



Solo quando (ed è un caso raro) si manifesta una diarrea persistente già alle dosi minime o dopo riduzione della dose a 500 mg die, può essere opportuno sospendere la terapia.



Per quanto riguarda indicazioni, controindicazioni, avvertenze e precauzioni d'impiego si rimanda alla scheda tecnica aggiornata del prodotto.

### Bibliografia essenziale:

- Diabetes Care December 2022, Vol.46, S1-S4. doi:<https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>
- European Heart Journal (2023) 00, 1-98 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. Diabetologia 2017;60:1620-1629. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>
- Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2019;18:1-16. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>
- SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. European Heart Journal (2023) 44, 2544-2556 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
- Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2 Versione aggiornata a dicembre 2022 [https://www.siditalia.it/pdf/LG\\_379\\_diabete\\_ed2022\\_feb2023.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf)
- Nota 100. <https://www.aifa.gov.it/nota-100>

## 4. L'Emoglobina Glicata nel monitoraggio del Diabete Mellito

S. Girotto - Medico di Medicina Generale e Diabetologo, Verona

G. Zoppini - Professore Associato di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Università di Verona

M. T. Trevisan - UOSD di Laboratorio Ospedale G.Fracastoro Ulss9 Scaligera

### Premessa

La misurazione dell'Emoglobina Glicata (GHb, HbA1c, A1C) è stata introdotta nella pratica clinica nei primi anni '90 come indice del controllo a lungo termine del Diabete Mellito. Attualmente si preferisce il termine A1C anche per rendere il nome più comprensibile nella comunicazione con il paziente.

Nei soggetti normali il 90% dell'emoglobina è costituita da 2 catene alfa e da 2 catene beta ( $\alpha_2\beta_2$ ), chiamata Hb A, il 2% dall'Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) e l'1% dall'Hb F o fetale ( $\alpha_2\gamma_2$ ), il rimanente 7% è costituito da Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) alla quale si attacca tramite la catena (valina N-terminale) il glucosio o suoi derivati, con un meccanismo non enzimatico. Se consideriamo solo il glucosio, l'emoglobina viene chiamata HbA1c e costituisce il 5% di tutte le emoglobine in una persona non diabetica.

I primi studi pubblicati nei primi anni '80 davano un'ottima correlazione con il grado di controllo del diabete a distanza di circa 3 mesi, legata al fatto che la vita del globulo rosso è di 120 giorni e che la glicosilazione dell'emoglobina è irreversibile. La concentrazione di A1C è legata alle modalità con cui viene prelevata, trasportata e stoccata e ovviamente dagli strumenti cromatografici del laboratorio in cui viene misurata. Falsi alti livelli si possono avere nella Talassemia, e in alcune altre Emoglobinopatie, nell'Insufficienza Renale grave e nell'avvelenamento da Pb, in soggetti con splenectomia, ma anche in pazienti con tasso alcoolemico elevato o che hanno ingerito forti quantità di aspirina. Valori falsamente bassi li possiamo trovare nelle Anemie emolitiche, in alcune Emoglobinopatie (per esempio la Lepore), in soggetti che hanno ingerito forti quantità di vitamina C ed E, vitamine che bloccano la glicosilazione delle proteine.

### Pratica clinica

La misurazione della A1C è ormai usata di routine in tutto il mondo per monitorare il controllo glicometabolico nel Diabete Mellito. Le società scientifiche, fondando il ragionamento sui risultati di due trial fondamentali, il DCCT per il Diabete tipo 1 e l'UKPDS per il Diabete tipo 2, la consigliano appunto non solo come controllo del grado di compenso, ma anche come monitoraggio delle complicanze e come risposta alla terapia. Possiamo dire che oggi è uno strumento fondamentale e imprescindibile nel monitoraggio e nella cura del Diabete Mellito e delle sue complicanze.

Scendendo nella pratica clinica, la correlazione fra glicemia a digiuno e glicemia postprandiale è ben acquisita e consolidata e, in generale, a ogni punto percentuale di A1C corrisponde una glicemia media di 30 mg/dl.

### Con quale frequenza si deve misurare l'A1C?

Sulla frequenza dell'esame l'American Diabetes Association (ADA) raccomanda: "Il test deve basarsi sulla situazione clinica del paziente, sulla terapia in atto e sul giudizio del medico". In assenza di un consenso formale, gli esperti tendono a raccomandare la misurazione ogni 6 mesi nei casi in cui c'è un buon compenso e ogni 3 mesi nei pazienti in cattivo controllo o nei pazienti che hanno cambiato terapia. Va comunque ricordato che misurazioni effettuate a intervalli inferiori ai 3 mesi sono inappropriate.

### Quali sono i target?

L'ADA raccomanda un valore di A1C < 7.0 % (< 53 mmol/mol), consentendo valori più alti nei bambini o negli adolescenti o in pazienti anziani con comorbidità plurime o con ridotta aspettanza di vita e consigliando valori più bassi in una popolazione di diabetici selezionata, per esempio in pazienti con lunga aspettanza di vita, a patto che ciò non comporti ipoglicemie.

Anche in questo caso i dati degli studi DCCT e UKPDS sono molto indicativi: ad ogni 10% di riduzione di A1C, per esempio da 12% a 10%, corrisponde una diminuzione del 44% del rischio di evoluzione della retinopatia diabetica, avendo sempre particolare attenzione al rischio di ipoglicemia, che oggi però, grazie all'introduzione di farmaci che non inducono ipoglicemia e a sensori impiantati, si è attenuato.

Fa eccezione a questa regola la gravidanza in pazienti diabetiche, per le quali sia durante la gravidanza che in preparazione alla stessa il target è più stringente, puntando idealmente ad una A1C < 6.0 %.

### Bibliografia essenziale:

- American Diabetes Association. Professional Practice Committee.6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): 583-596
- W. Howell: Office Management of the Diabetic Patient. In Davidson's Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment. 5th Edition, Saunders (2004)
- D.S. Jacobs, D. K. Oxley and W.R. Demott: Laboratory Test Handbook. 5th Edition. Lexi-Comp, Inc (2001)
- D.B. Sacks et alii: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*, 808-868 (2023)

## 5. Orientarsi nella terapia del DM tipo 2: quali suggerimenti per il medico di medicina generale?

S. Zenari - Medico di Medicina Generale, Verona  
C. Andreoli - Medico di Medicina Generale, Verona

La scelta terapeutica sarà guidata dalla stima globale del rischio cardiovascolare del paziente, basandosi sulla valutazione della presenza di patologia cardiovascolare o di severo danno d'organo correlato, combinata con la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni attraverso lo SCORE2-Diabete (Raccomandazione Classe I Livello B, ESC 2023).

Per il calcolo dello SCORE2 è possibile ricorrere alle Carte Europee, che vengono riportate nell'Allegato 1.

Essendo nota la stretta relazione tra patologia cardiovascolare e diabete, ne deriva la raccomandazione a valutare il rischio cardiovascolare in ogni paziente a cui viene fatta diagnosi di diabete e viceversa a valutare la presenza di diabete in ogni paziente affetto da patologia cardiovascolare. Nel percorso decisionale dovremmo chiederci ed eventualmente predisporre gli accertamenti necessari per verificare se (I) sono presenti patologie cardiovascolari, (II) se vi è o meno insufficienza cardiaca, (III) se è presente insufficienza renale, (IV) il valore dello SCORE2-Diabete, (V) se è superato il target di glicata specifico per quel paziente.



In particolare, in merito alla definizione del rischio cardiovascolare globale, come rappresentato nella Figura 1, si possono verificare i seguenti casi:

1°. rischio BASSO-MODERATO in assenza di patologia cardiovascolare o di alterazioni aterosclerotiche note / sintomatiche o in assenza di severo danno d'organo correlato al diabete e SCORE2- Diabete inferiore al 10%.

2°. rischio ALTO in assenza di patologia cardiovascolare o alterazioni aterosclerotiche note / sintomatiche o in assenza di severo danno d'organo correlato al diabete e SCORE2- Diabete superiore al 10%.

3°. rischio MOLTO ELEVATO in presenza di patologia cardiovascolare o alterazioni aterosclerotiche note / sintomatiche o in presenza di severo danno d'organo correlato al diabete.

Tali gruppi di rischio cardiovascolare complessivo condizionano la prima scelta farmacologica per il paziente, come segue:

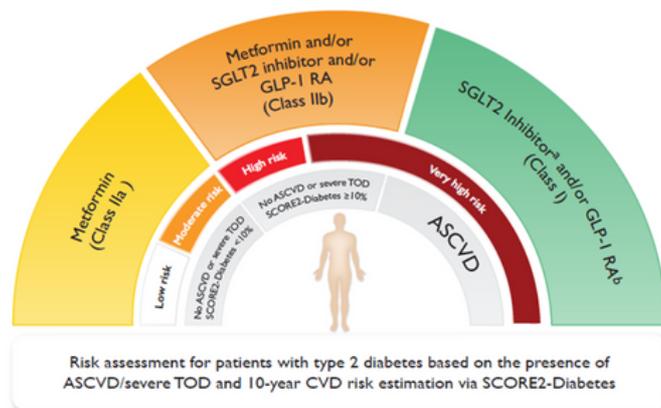
- rischio BASSO - MODERATO: metformina (classe IIa)
- rischio ELEVATO: metformina e/o glifozine o incretine (classe IIb)
- rischio MOLTO ELEVATO: glifozine o incretine (classe I)

(Per severo danno d'organo si intende: eGFR <45 mL/min, o tra 45 e 59 con microalbuminuria 30-300mg/g, o proteinuria >300mg/g, oppure danno microvascolare in tre siti - microalbuminuria A2, retinopatia e neuropatia.)

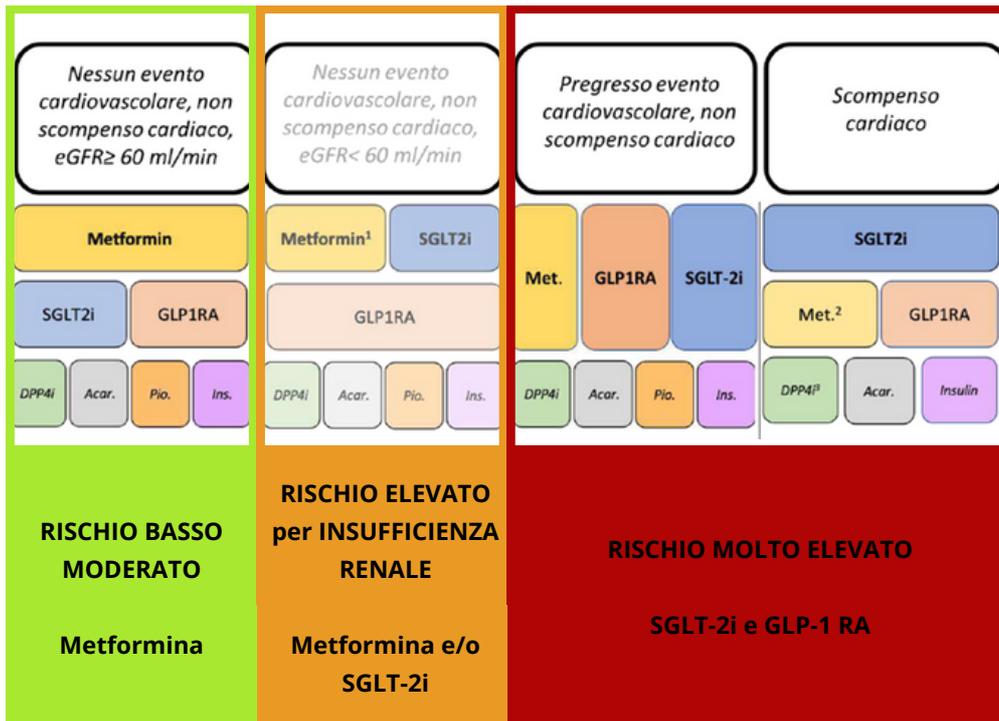
Le indicazioni che ne derivano, come schematizzato nella Figura 2, confrontando le linee guida nazionali (AMD e SID 2022) con le ultime linee guida europee (ESC 2023), risultano concordi per il livello di rischio medio-basso, e per livelli di rischio elevato.

In caso di livelli di rischio molto elevato, cioè in presenza di patologia cardiovascolare, mentre nelle ultime linee guida ESC 2023, in prima scelta sarebbero suggerite glifozine e incretine lasciando la metformina a supporto in caso di necessità di ottimizzare il controllo glicemico, le linee guida nazionali (aggiornate al 2022) considerano tutti e tre i farmaci di prima scelta.

**Figura 1: Prima scelta terapeutica in base al rischio cardiovascolare**



**Figura 2:** Confronto raccomandazioni terapeutiche linee guida AMD e SID 2022 con le ESC 2023.



**Per tutti livelli di rischio**

La *modifica dello stile di vita* (terapia medica nutrizionale – dieta, attività fisica, astensione dal fumo) va attuata come primo provvedimento per qualsiasi grado di rischio, rappresentando il primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, quale intervento irrinunciabile nella strategia terapeutica generale. L'entità del beneficio di tale intervento è almeno sovrapponibile all'effetto di un primo trattamento farmacologico ed è privo di eventi avversi. L'intervento sullo stile di vita va periodicamente rinforzato ai fini del mantenimento delle competenze acquisite.

**Pazienti a RISCHIO BASSO MODERATO**

Senza pregressi eventi cardiovascolari, con eGFR > 60 ml/min e SCORE2-Diabete < 10%.



**TARGET EMOGLOBINA GLICATA:** sono raccomandati valori target di HbA1c tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%) in pazienti con diabete tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

*Giustificazione è che sotto i 7.5% è dimostrata una riduzione*

*delle complicanze croniche del diabete tipo 2, quali l'ictus non fatale, ma target più stringenti pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari (non delle macrovascolari o della mortalità), hanno un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del maggior rischio di ipoglicemie severe. (Raccomandazione forte. Qualità prove bassa. SID e AMD 2022)*

Si raccomanda un valore target di HbA1c inferiore a 53 mmol/mol (7%) in pazienti con diabete tipo 2 trattato con farmaci non associati ad ipoglicemia.

*Giustificazione è che il raggiungimento di valori inferiori al 7 % ha dimostrato di ridurre le complicanze croniche del diabete, in particolare quelle macrovascolari. (Raccomandazione forte. Qualità prove bassa. SID e AMD 2022)*

E' consigliato un valore target di HbA1c inferiore a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete tipo 2 trattato con farmaci non associati ad ipoglicemia.

*Giustificazione è che probabilmente il raggiungimento di valori di HbA1c più stringenti possa dare migliore risultato anche sulla prevenzione delle complicanze microvascolari come avviene in corso di terapia con farmaci che inducono ipoglicemia, tuttavia la mancanza di dati non permette di dare una raccomandazione forte. (Raccomandazione debole. Qualità prove molto bassa. SID e AMD 2022)*

**PRIMA SCELTA:** metformina, se la modifica dello stile di vita, dopo almeno 3 mesi, non risultasse sufficiente ad ottenere l'obiettivo individuale prestabilito di HbA1c, salvo controindicazioni o intolleranza.

**SECONDA SCELTA:** SGLT2i o GLP1-RA qualora uno schema terapeutico contenente metformina (da sola o associata ad altri farmaci) non fosse sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c.

*Giustificazione alla scelta preferenziale di metformina, SGLT2i, GLP1-RA come trattamento del diabete di tipo 2, sta nel fatto che sono farmaci efficaci nella riduzione della HbA1c, presentano un basso rischio di ipoglicemia e hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità.*

**TERZA SCELTA:** DPP-4i, acarbosio, pioglitazone ed insulina. Giustificazione per l'uso degli inibitori del DPP4 come terza scelta, è che i risultati degli studi clinici randomizzati non indicano alcun beneficio sugli esiti cardiovascolari (per saxagliptin è stato osservato addirittura un maggior rischio di scompenso cardiaco) e nessun ruolo protettivo sulla progressione della malattia renale o con fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Da tenere comunque in considerazione il buon profilo di tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d'uso ampiamente dimostrata.

*Giustificazione per il pioglitazone è che pur associandosi ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, si accompagna però ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco.*

*(Raccomandazione forte. Qualità prove bassa. SID e AMD 2022)*

**NON RACCOMANDATI:** sulfaniluree e glinidi.

*Giustificazione è che gli insulino-secretagoghi hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia severa, eventi cardiovascolari maggiori e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del diabete di tipo 2.*

*(Raccomandazione forte. Qualità prove moderata. SID e AMD 2022)*

## Pazienti a RISCHIO ELEVATO E MOLTO ELEVATO

Con SCORE2-Diabete >10% e/o pregressi eventi cardiovascolari, presenza o meno di insufficienza cardiaca, presenza o meno di insufficienza renale.



### • SE SCORE2-DIABETE >10%

**PRIMA SCELTA:** SGLT2i e GLP1-RA e/o metformina.

*Nel caso di pazienti diabetici senza patologia cardiovascolare o severo danno d'organo, ma che presentino uno SCORE2-Diabete >10%, sia il trattamento con inibitori del SGLT2i che con GLP1-RA, dovrebbero essere considerati con lo scopo di ridurre il rischio cardiovascolare.*

*(Raccomandazione IIb, livello evidenza C, ESC 2023).*

### • SE PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

**PRIMA SCELTA:** SGLT2i e GLP1-RA

*In questo gruppo di pazienti è raccomandato dare priorità all'utilizzo di ipoglicemizzanti che presentino provati benefici cardiovascolari, in secondo luogo a farmaci con provata sicurezza cardiovascolare, lasciando come terza scelta farmaci che non presentino né l'una né l'altra caratteristica.*

*Sia gli inibitori del SGLT2 che i GLP1-RA sono una terapia preferenziale per la riduzione della glicemia nei pazienti con DMT2 e patologia cardiovascolare, indipendentemente dalle considerazioni sul controllo della glicemia e dall'uso di base di metformina (Raccomandazione I, livello evidenza A, ESC 2023).*

**SECONDA SCELTA:** metformina o pioglitazone.

*Se è necessario un controllo glicemico ulteriore, anche la metformina può essere utilizzata nei pazienti a rischio molto elevato (Raccomandazione IIa, livello evidenza C) o il pioglitazone purchè in assenza di insufficienza cardiaca (Raccomandazione IIa, livello evidenza C, ESC 2023).*

**TERZA SCELTA:** DPP4i, insulina, acarbosio.

### • SE PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE CON INSUFFICIENZA CARDIACA

**PRIMA SCELTA:** SGLT2i

*In pazienti diabetici affetti da insufficienza cardiaca, sono raccomandati come prima scelta gli inibitori del SGLT2i in quanto hanno dimostrato di ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte da causa cardiovascolare (Raccomandazione I, livello evidenza A, ESC 2023).*



• SE INSUFFICIENZA RENALE

PRIMA SCELTA: SGLT2i

Gli inibitori del SGLT2i hanno dimostrato migliori effetti metabolici, cardio e reno protettivi e migliore rapporto costo-efficacia delle altre molecole.

SECONDA SCELTA: GLP1-RA e metformina.

Per i GLP1-RA gli effetti cardiovascolari e metabolici pur

presenti, sono minori.

NON RACCOMANDATI: sulfaniluree e glinidi.

Il rapporto benefici/rischi invece è sfavorevole per gli insulinosecretagoghi.

(Raccomandazione debole. Qualità prove molto bassa. SID e AMD 2022)

**TRA I FARMACI IN NOTA 100, COME SCEGLIERE IN BASE ALLA PRESCRIVIBILITA', QUELLI PIÙ ADATTI AL PAZIENTE PER CARATTERISTICHE CLINICHE, TOLLERABILITÀ ED EFFETTI ATTESI?**

Come già illustrato nel primo capitolo del Dossier, in base alla Nota 100, il medico di medicina generale può prescrivere i SGLT2i (gliflozine), i GLP1-RA (incretine) e i DPP4i (gliptine), anche nelle formulazioni con metformina, mentre rimangono di prescrizione specialistica le associazioni SGLT2i + DPP4i e SGLT2i + GLP1-RA.

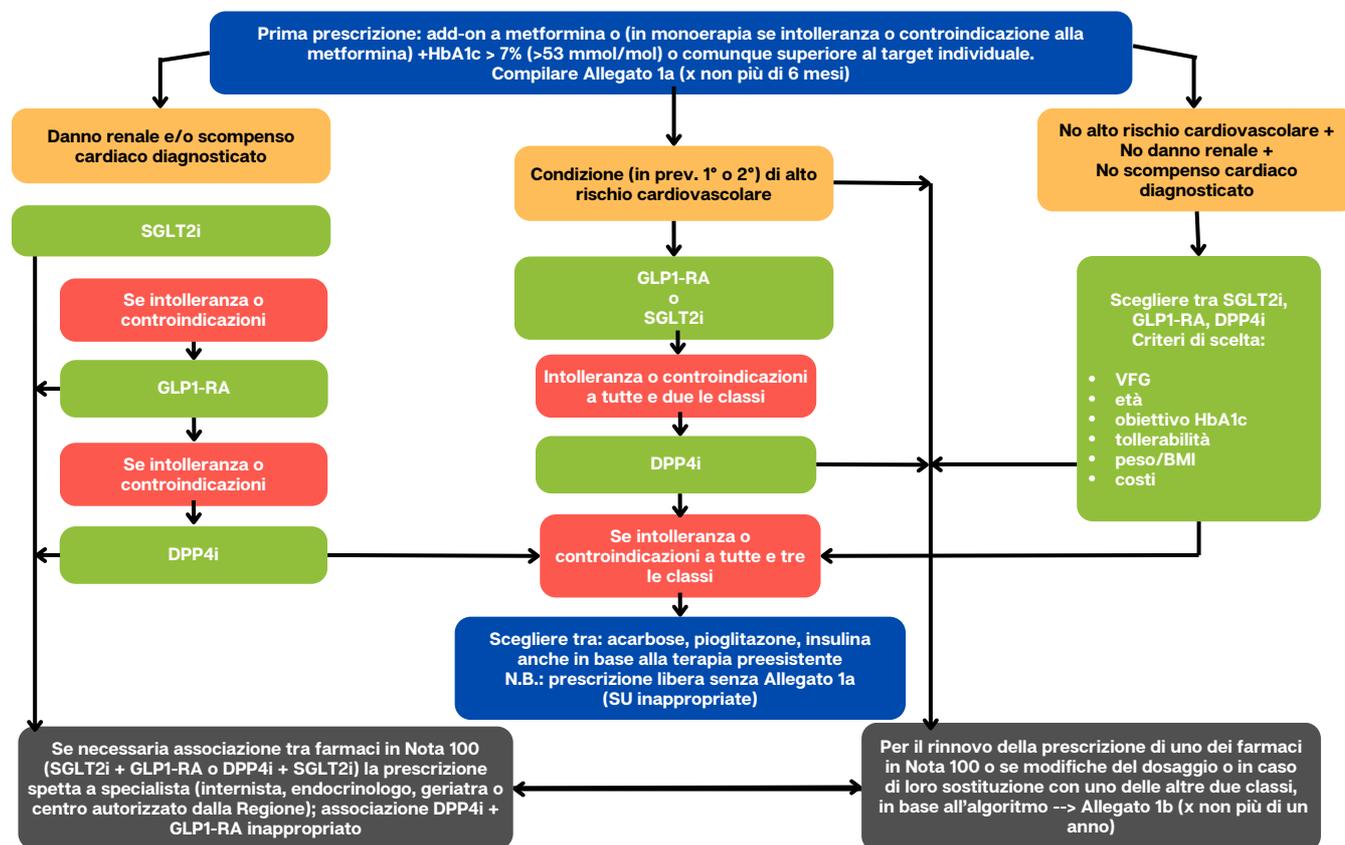
La Nota 100 dà la possibilità di prescrivere una delle tre classi principali di farmaci (glifozine, incretine, gliptine) nel paziente diabetico tipo 2, già in terapia con metformina se non a target per l'emoglobina glicata o in prima prescrizione se il paziente non la tollera, o presenta controindicazione (es. insufficienza renale o cardiaca di grado avanzato).

Si raccomanda (la Nota le segnala come scelte "preferenziali") di seguire con precisione le indicazioni prescrittive per assegnare ad ogni paziente il farmaco più appropriato capace di produrre i migliori benefici clinici. Ogni prescrizione deve avvenire nel rispetto della scheda tecnica di ciascun farmaco.

I criteri utili per orientarsi nella scelta dei farmaci inclusi nella Nota 100, sono:

- caratteristiche individuali del paziente (GFR ed età)
- effetti sul peso e BMI
- potenza ipoglicemizzante
- tollerabilità
- opzione economicamente più vantaggiosa (a parità di rapporto rischio-benefico)

**Figura 3: Gestione terapeutica secondo Nota 100.**



### Caratteristiche individuali del paziente (GFR ed età)

La funzione renale è uno dei parametri fondamentali da tenere in considerazione.

La Nota 100 riporta alcune indicazioni per definire il danno renale ed il rischio di progressione, valutato attraverso la riduzione del filtrato glomerulare (VFG < 60 ml/min) e in presenza di albuminuria (micro e macro), tenendo presente che:

- Il modo più appropriato per calcolare il filtrato glomerulare è mediante la formula CKD-EPI (il cui algoritmo è presente in molte cartelle cliniche informatizzate con calcolo automatico)
- Il modo più appropriato per la misura della micro o macro-albuminuria è mediante il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) su urine spot del mattino, anche da ripetere per confermare il dato. Viene fornito spesso in automatico dai vari laboratori oppure può essere ottenuto con appositi calcolatori facilmente ottenibili da internet (vedi tabella successiva per valori normali e patologici)

Se si è già instaurato il danno renale ed è presente l'insufficienza renale cronica, bisogna assolutamente considerare le caratteristiche dei singoli farmaci utilizzati nella persona con diabete tipo 2, ad iniziare dalla metformina che risulta controindicata per valori di filtrato inferiori a 30 ml/min.

Allo stesso modo per tutti gli altri farmaci, come indicato dalla tabella sottostante, riportata nella Nota 100.

Per quanto riguarda l'età del paziente è da tener presente che per gliifozine ed incretine per gli anziani (>75 anni), sono generalmente disponibili, con la parziale eccezione degli inibitori del DPP4, pochi dati di efficacia e sicurezza.

### Effetti sul Peso/BMI e Potenza ipoglicemizzante

Il controllo e miglioramento dell'assetto glicemico, espresso con livelli di glicemia e di glicata, sono l'indicazione primaria dell'utilizzo dei vari ipoglicemizzanti orali.

Bisogna considerare il punto di partenza dell'assetto glicemico in ogni persona con diabete mellito tipo 2 e la necessità dello specifico target da raggiungere.

Nell'ambito dei farmaci "innovativi" gli agonisti recettoriali del GLP1-RA esplicano una delle più efficaci azioni di controllo glicemico tali da favorire il raggiungimento di un ottimo compenso metabolico. La riduzione della glicemia a digiuno e della glicata si raggiungono grazie alla loro capacità di ridurre lo svuotamento gastrico, di aumentare la secrezione insulinica e di ridurre la secrezione di glucagone.

Se consideriamo che queste azioni dei GLP1-RA si associano all'effetto anoressizzante centrale, con conseguente perdita di peso, abbiamo ragione del controllo duraturo e stabile del compenso metabolico.

Vari studi hanno poi definito come nell'ambito della stessa classe di farmaci, vi siano sostanziali differenze nella capacità di riduzione della glicemia a digiuno e della glicata, che diventa massimale con i GLP1 agonisti recettoriali a lunga durata d'azione (dulaglutide, samaglutide s.c. e orale, liraglutide), come indicato nella Figura 6.

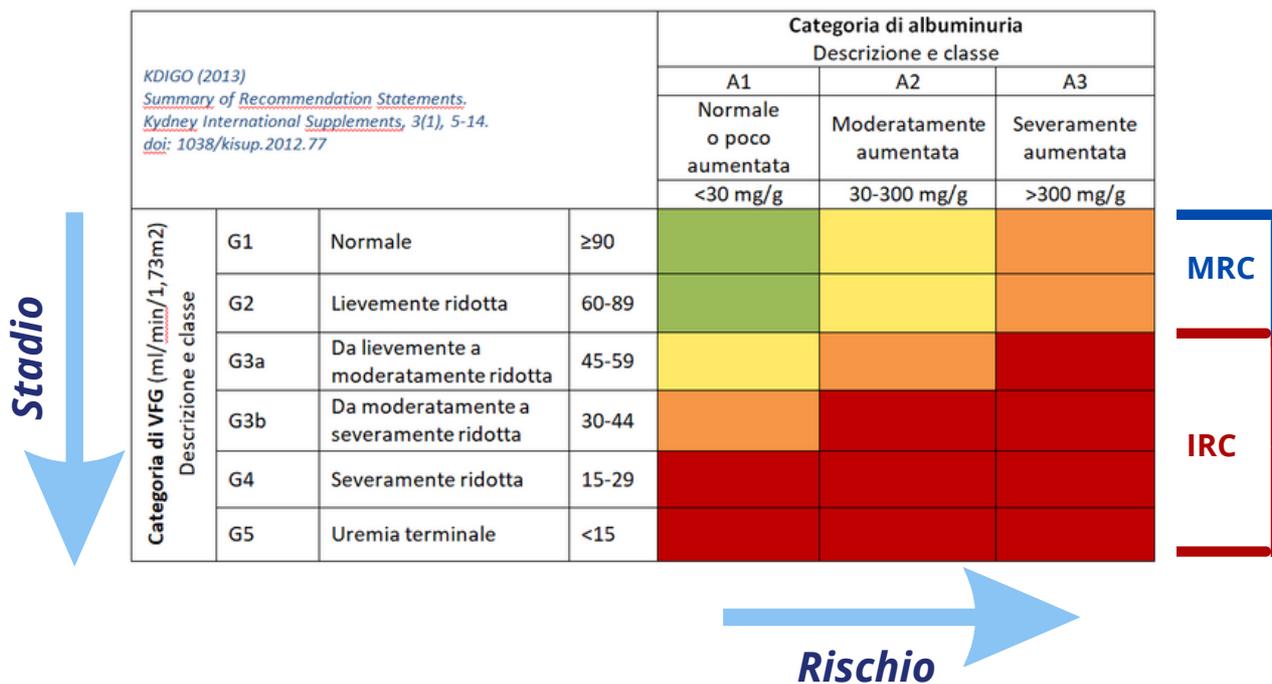
Gli agonisti recettoriali del GLP1 hanno poi un'importante capacità di riduzione del peso corporeo, sia nelle persone affette da diabete mellito tipo 2 che nelle persone non affette da diabete. L'effetto è caratteristico per tutti i farmaci di questa classe (vedi Figura 7), ma l'effetto più significativo si ottiene con la semaglutide alla dose di 1mg/settimana; gli studi pre-registrativi, sia in monoterapia che in associazione, hanno dimostrato una riduzione del peso corporeo variabile tra i 4,4 e i 6,5 kg e sono decisamente superiori a qualsiasi altro ipoglicemizzante. Infatti, Liraglutide (ad una dose superiore a quella utilizzata nel diabete mellito tipo 2) ha ottenuto da AIFA l'autorizzazione in commercio (ma non la rimborsabilità) per la terapia dell'obesità.

Anche la classe degli inibitori del trasporto del glucosio (SGLT2i) presenta importanti caratteristiche di efficacia nel raggiungimento del controllo glicemico con ottima capacità di riduzione della glicemia e della glicata a breve e lungo termine, determinata dalla consistente eliminazione renale di glucosio. Questa capacità si riversa anche sulla proprietà di ridurre il peso corporeo, considerando che le glifozine a dosi terapeutiche inducono una perdita di glucosio pari a 70 gr/die con conseguente perdita di circa 270 Kcal al giorno.

In Figura 8 una sintesi degli effetti benefici dei diversi ipoglicemizzanti, in particolare della riduzione della Hb glicata, del peso corporeo, delle complicanze cardiovascolari.



**Figura 4:** Rischio di progressione della malattia renale cronica in base all'albuminuria



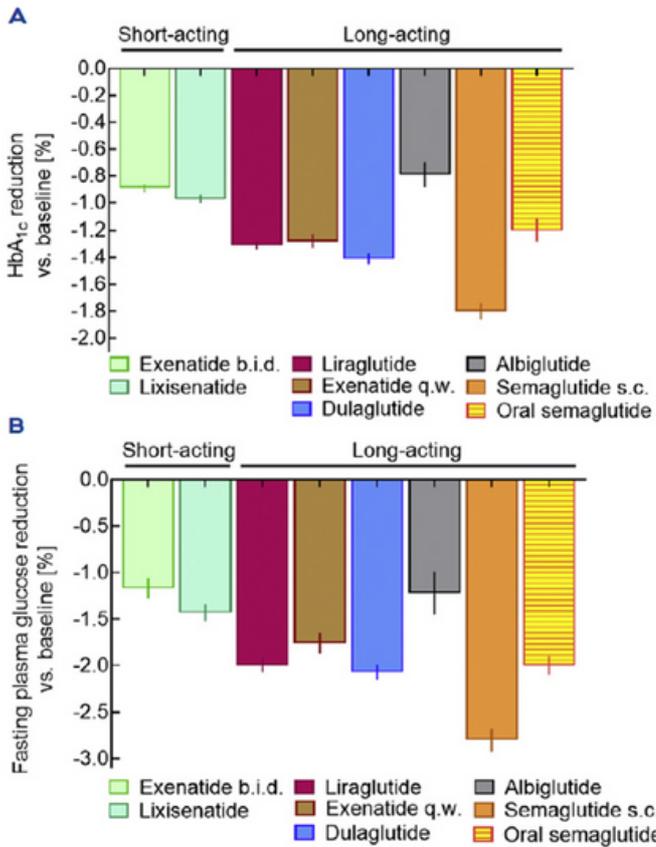
**MRC:** malattia renale cronica; **IRC:** insufficienza renale cronica

**Figura 5:** Utilizzo dei farmaci per il diabete in base alla funzionalità renale

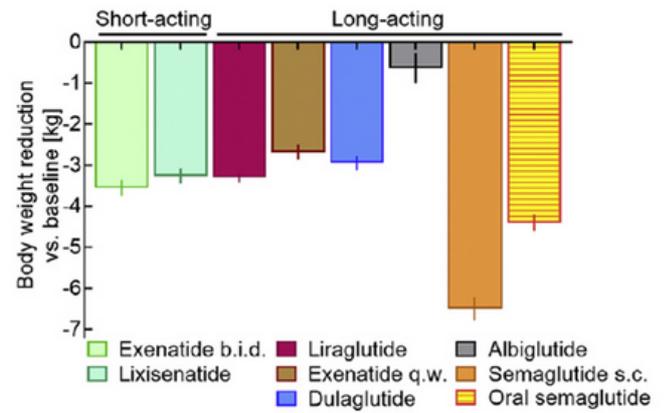
VFG fino a (ml/min*1.73 m <sup>2</sup> )	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
<b>Acarbosio<sup>a</sup></b>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
<b>DPP4i</b>										
Alogliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Linagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Saxagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Sitagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Vildagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
<b>GLP1-RA</b>										
Dulaglutide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Exenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red
Exenatide LAR	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Liraglutide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Lixisenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Semaglutide s.c.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Semaglutide orale	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
<b>Insulina umana/analoghi dell'insulina</b>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<b>Metformina</b>	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
<b>Pioglitazone</b>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
<b>Repaglinide</b>	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
<b>SGLT2i</b>										
Canagliflozin <sup>b</sup>	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Dapagliflozin <sup>c</sup>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Empagliflozin <sup>d</sup>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red
Ertugliflozin <sup>e</sup>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
<b>Sulfaniluree</b>										
Glibenclamide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Gliclazide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Glimepiride	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Glipizide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Gliquidone	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose  
 Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi  
 Rosso: controindicato

**Figura 6:** Effetti dei GLP-1 RA short e long acting su Hb glicata (A) e sulla glicemia a digiuno (B)



**Figura 7:** Effetti dei GLP-1 RA short e long acting sul peso corporeo



Nauck MA et al. Mol Metab 2021

**Figura 8:** Effetti benefici dei diversi farmaci per il diabete

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Riduzione HbA <sub>1c</sub> a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA <sub>1c</sub> a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA <sub>1c</sub> a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	+++ <sup>a</sup>	+++ <sup>b</sup>	-	++	-	-	-

\* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. \*\* A parità di obiettivo glicemico perseguito. <sup>a</sup> Per liraglutide e semaglutide. <sup>b</sup> Per empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbilità. ND: dato non disponibile.

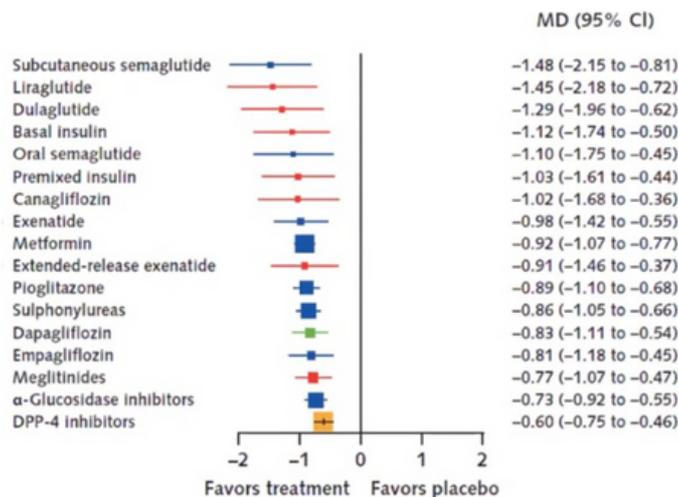
Linee guida AMD e SID 2022

La valutazione della potenza ipoglicemizzante è uno degli elementi importanti e decisivi nella scelta della terapia più appropriata, in dipendenza della situazione clinica e metabolica di partenza di ogni singola persona affetta da diabete mellito tipo 2, per assegnare il farmaco più adatto per produrre i migliori effetti clinici.

Tanto più la situazione iniziale di partenza ha caratteri di scompenso glicemico, tanto più dovremo prendere in considerazione farmaci con maggiore capacità di controllo glicemico, come indicato nelle figure 9 e 10.

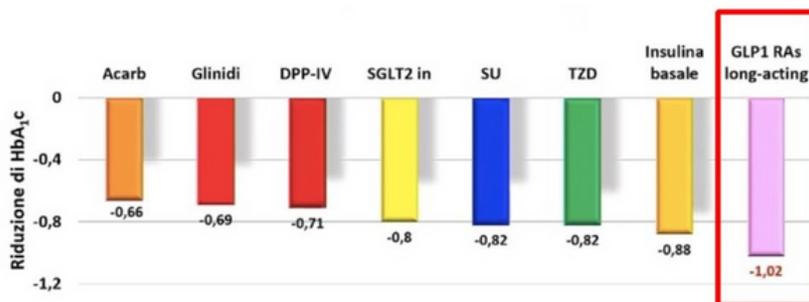
In particolare, la diminuzione ottenuta con le incretine (GLP1-RA) è dello 0.5-1%, con le gliflozine (SGLT2i) dello 0.4-0.8%, con le gliptine (DPP4i) dello 0.5-0.6%.

**Figura 9: Differente potenza di riduzione dell'Hb glicata dei farmaci antidiabetici**



Tsapas A et al. Ann.Intern.Med 2020

**Figura 10: Efficacia delle varie classi di farmaci nella riduzione della Hb1Ac**



Liu S-C et al; Diabetes Obes e Metab 14: 812-820, 2012

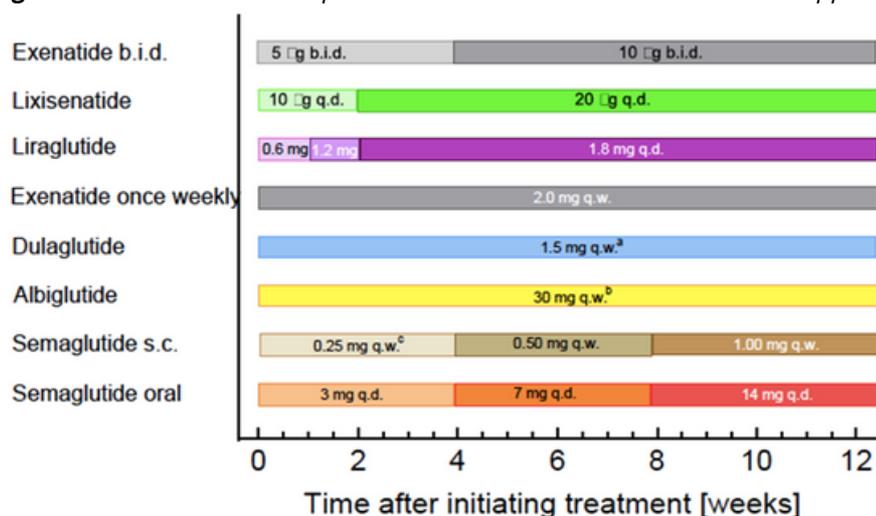


## ALCUNI SUGGERIMENTI PRATICI DI GESTIONE DEI NUOVI FARMACI

### LE INCRETINE (AGONISTI RECETTORIALI GLP1)

- Scegliere e approfondire un farmaco per categoria.
- Nell'uso dei GLP1-RA deve sempre essere attuata la titolazione.
- Si attua inserendo modifiche ogni 4 settimane (dulaglutide, semaglutide sottocute e orale).
- È importante perché con la titolazione e la gradualità: si evitano i sintomi gastro-intestinali che sono legati all'eccessivo introito alimentare.
- Da considerare che i GLP1-RA esplicano il loro massimo effetto a 4 - 6 mesi dall'inizio.
- Da considerare inoltre che liraglutide e semaglutide hanno un effetto additivo sul calo del peso corporeo particolarmente efficace.

**Figura 11:** Raccomandazioni per la titolazione dei GLP1-RA attualmente approvati



Nauck MA et al. Mol Metab 2021

## LE GLIFLOZINE (SGLT2i)

- Verificare la scheda tecnica del farmaco scelto: i vari SGLT2i hanno indicazioni diverse.
- Le gliflozine esplicano un effetto anche sulla perdita di peso per l'aumentata escrezione renale di glucosio.
- Prestare attenzione alle interazioni: l'associazione di SGLT2i e diuretici dell'ansa potenziano l'effetto ipotensivizzante per deplezione di volume.
- Sorvegliare e suggerire un'attenta igiene intima, specie nei maschi.



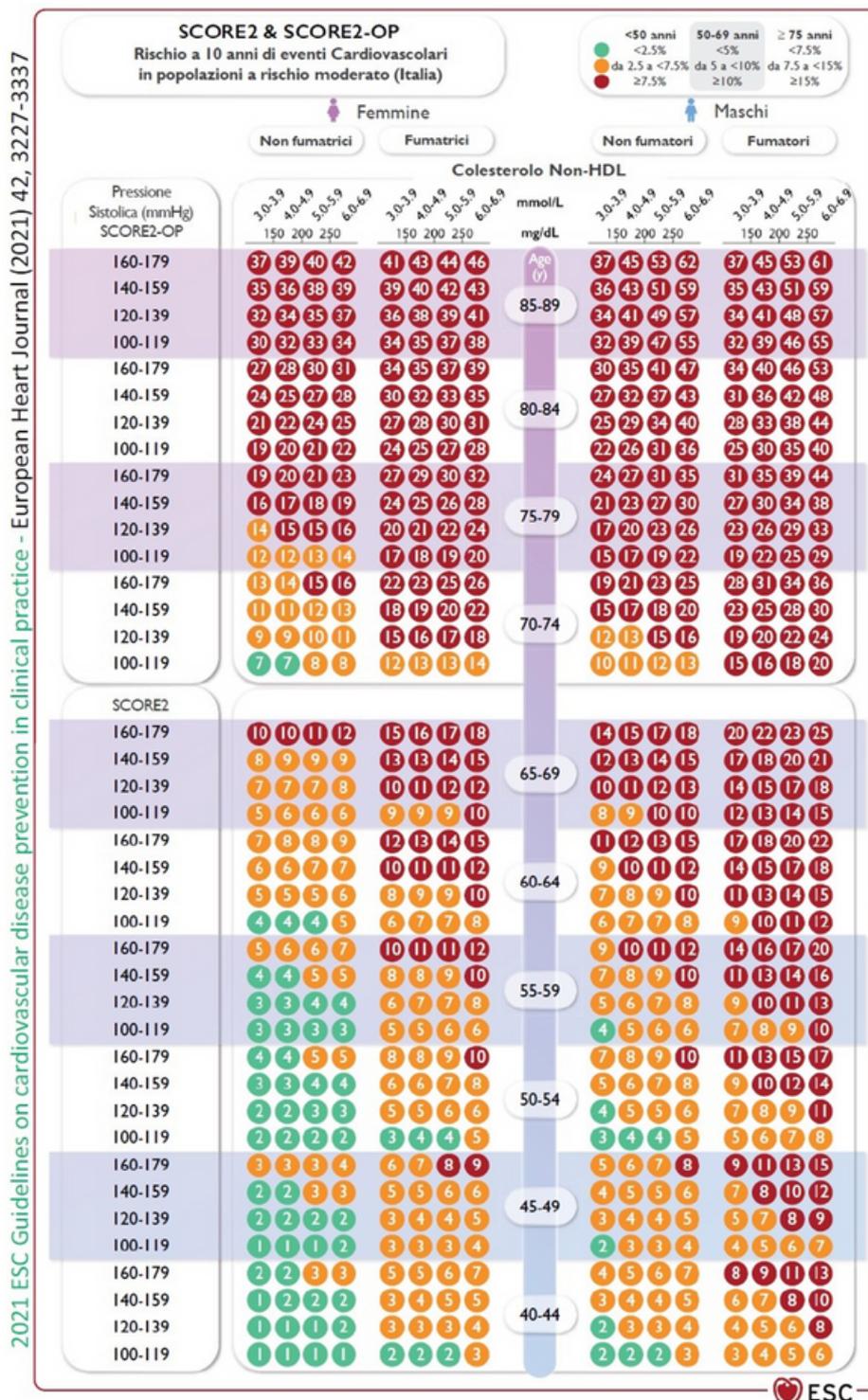
### MONITORAGGIO DELLA TERAPIA SECONDO NOTA 100

- Monitorare periodicamente la funzionalità renale (con frequenze variabili in base al filtrato glomerulare).
- Monitorare l'emoglobina glicata almeno 2 volte l'anno, VFG e microalbuminuria ogni anno se normali o due volte l'anno se patologici.
- Verificare il rischio di ipovolemia/ipotensione, specie per associazioni glifozine-diuretici
  - Mantenere un adeguato apporto idrico.
  - Particolare attenzione negli anziani per disidratazione (vomito, diarrea, diuretici).
  - Monitorare periodicamente pressione arteriosa, ematocrito ed elettroliti.
- Sorvegliare il paziente per eventuali eventi avversi: titolare i GLP1-RA per evitare nausea e vomito e sorvegliare l'eventuale insorgenza di infezioni genitali da SGLT2i.

## Bibliografia essenziale:

1. <https://www.aifa.gov.it/nota100> (ultimo accesso il 20/11/2023)
2. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes; European Heart Journal (2023) 00, 1-98
3. Carte Europee del Rischio Cardiovascolare, Linee Guida ESC 2023-valutazione complessiva del rischio cardiovascolare-SCORE 2 e SCORE2-OP; settembre 2023
4. Linea guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD): La terapia del diabete mellito di tipo 2, I.S.S. dicembre 2022
5. R. Candido; Evoluzione del ruolo dei GLP-1 agonisti recettoriali nel nuovo paradigma del diabete mellito tipo 2; JAMD, Vol.24/2-105/115
6. SIMG: G. Medea, C. Crisafulli, T. Iraci, C. Cricelli; Guida pratica all'uso dei farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella nota AIFA (SGLT2-i, GLP-1ra, DPP4-i), Vers.2. marzo 2022
7. Liu S-C et al; Diabetes Obes e Metab 14: 812-820, 2012
8. Tsapas A, Avgerinos I, et al; Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes; Ann.Intern.Med 2020; 173: 278-286, doi: 10.7326/M20-0864
9. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab 2021 Apr;46:101102. doi:10.1016/j.mol-met.2020.101102.

**Allegato 1. CARTE EUROPEE PER IL CALCOLO DELLO-SCORE2 E SCORE2-OP (SYSTEMATIC CORONARY RISK EVALUATION) del rischio cardiovascolare a 10 anni in soggetti diabetici, non cardiopatici, senza insufficienza renale.**



**Come usare le carte europee per calcolare lo SCORE2-Diabete?**

1. in base a **SESSO** ed **abitudine al FUMO** identificare la macrocolonna di interesse.
2. in base al **COLESTEROLO non HDL** identificare una delle 4 colonne numeriche:  
I inferiore a 150mg/dl - II tra 150 e 200 mg/dl - III tra 200 e 250 mg/dl - IV superiore a 250mg/dl
3. in base all'**ETA'** nella colonna centrale, identificare la macroriga.
4. in base alla **PRESSIONE SISTOLICA**, identificare la riga specifica.
5. all'incrocio tra questa riga e la colonna precedentemente identificata è riportato il valore di rischio.

## 6. La presa in carico del paziente diabetico nella Medicina Generale

### 6.1 L'ESPERIENZA DELL'AGGREGAZIONE FUNZIONALE DI CEEA: PROPOSTE E SUGGERIMENTI

M. Burazor - Medico di Medicina Generale, Verona  
C. Tambalo - Medico di Medicina Generale, Verona

La medicina territoriale sta diventando una realtà sempre più complessa. Ai medici di medicina generale e agli infermieri del territorio viene richiesto un elevato numero di competenze, a fronte dei bisogni sempre maggiori da parte della popolazione, correlati all'invecchiamento e all'incremento della prevalenza delle patologie croniche (diabete mellito, BPCO, scompenso cardiaco, etc.). In queste pagine vorremo condividere il nostro modello di gestione del paziente affetto da diabete mellito e fare delle riflessioni più ampie in merito alla Medicina Territoriale futura e al ruolo assegnato al Medico di Medicina Generale.



#### Medicina di Gruppo Integrata di Cerea

Ambito territoriale di circa 23.000 abitanti

Composta da:

- 13 medici di medicina generale
- 10 addetti alla segreteria
- 4 laureate in scienze infermieristiche

#### Cosa significa far parte di una Medicina di Gruppo Integrata (MGI): compiti delegati dal contratto di esercizio

##### Contratto di esercizio:

*Le medicine di gruppo integrate funzionano attraverso "contratti di esercizio" stipulati tra medici e azienda unità sanitaria locale socio sanitaria (AULSS), garantendo erogazione di prestazioni sanitarie prestabilite*

Lavorare in una medicina di gruppo integrata implica avere degli obiettivi riguardanti diverse aree, che vengono esplicitati nel contratto di esercizio: la prevenzione (registrazione dei dati antropometrici, inserimento di informazioni in merito agli stili di vita, supporto all'adesione della popolazione alle campagne di screening e vaccinali), partecipazione ad audit ed incontri formativi aziendali, l'assistenza ai malati cronici per quanto riguarda le principali cronicità: diabete mellito, scompenso cardiaco, BPCO, pazienti in terapia anticoagulante orale.

Per quanto riguarda il diabete mellito è prevista la presa in carico del 70% dei pazienti non scompensati (emoglobina glicata < 9%) e non trattati con i farmaci ATC A10 A (insulina e analoghi) nella seguente maniera:

- 1) Almeno due visite all'anno, con prescrizione e visione degli esami ematochimici ed impostazione della terapia
- 2) Registrazione annuale di BMI, assetto lipidico, esame urine completo, microalbuminuria, creatinina, abitudine tabagica, attività fisica svolta, ispezione del piede
- 3) Registrazione due volte all'anno della pressione arteriosa, della glicemia e dell'emoglobina glicata.
- 4) Registrazione del fundus oculi ogni due anni o secondo indicazione oculistica
- 5) Esame del piede annuale

#### Epidemiologia del diabete

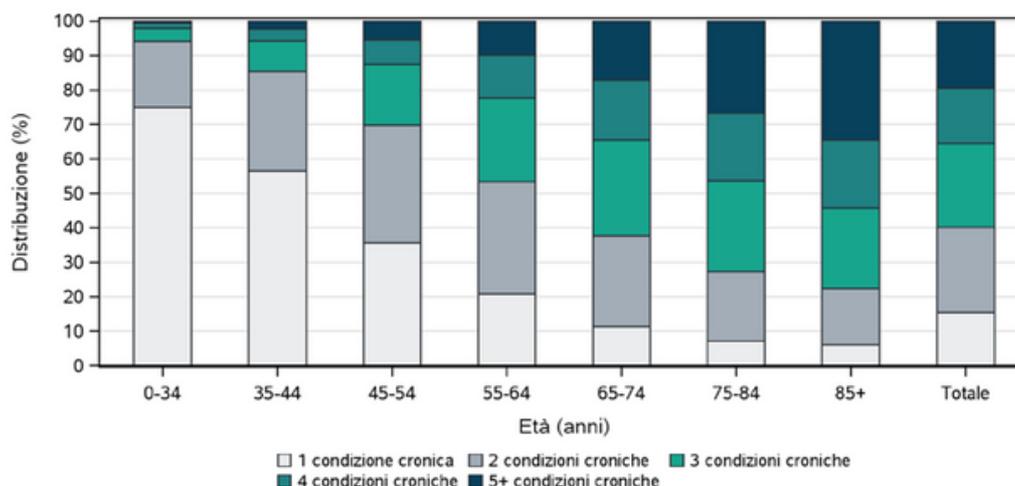
Il diabete rappresenta una delle principali patologie croniche all'interno della popolazione generale: 5,9% (3,5 milioni di persone) su base nazionale, di cui circa 300 mila residenti in Veneto. Colpisce il 21% degli over 75 e circa 1.500 pazienti diabetici afferiscono alla nostra medicina di gruppo integrata.

Abbiamo verificato la prevalenza della malattia all'interno del campione rappresentato da una consistente fetta di pazienti (17.200 su circa 22.000 totali) che accedono alla Medicina di Gruppo Integrata di Cerea. Analizzando le cartelle cliniche di 11 dei 13 colleghi che lavorano presso la nostra realtà abbiamo osservato una prevalenza media del 7% (ds 1.5%), indicativo di buone capacità di intercettazione della patologia all'interno del pool medico.

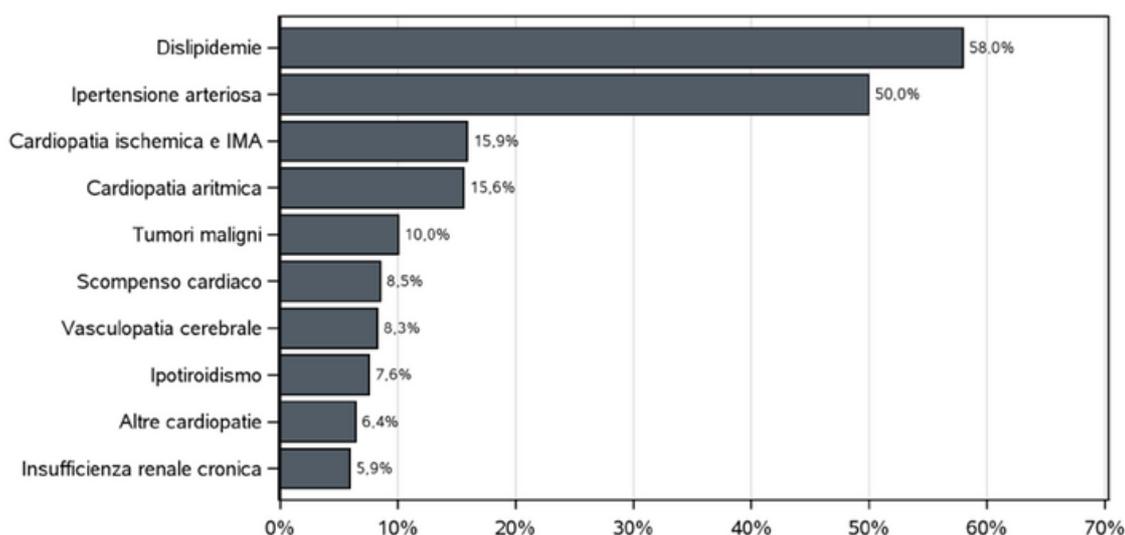
#### Comorbidità: necessità di approccio olistico

Il paziente diabetico è un paziente con un elevato rischio di sviluppare un gran numero di complicanze macrovascolari (infarto miocardico, ictus, arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori) e microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia). Ma è anche un paziente che spesso presenta altre comorbidità: se-condo la Relazione Socio Sanitaria della Regione Veneto, tra i 45 e i 54 anni più del 60% è affetto da almeno un'altra condizione cronica, oltre al diabete, e, all'aumentare dell'età, aumenta il numero delle comorbidità presenti. Tra queste condizioni, quelle più frequenti sono le dislipidemie (58%), l'ipertensione arteriosa (50%), la cardiopatia ischemica e le aritmie (15,6%).

**Figura 1:** Assistiti con diabete per numero di condizioni croniche (%) e classi di età. Veneto, anno 2022



**Figura 2:** Assistiti con diabete. Prevalenza delle principali comorbidity. Popolazione totale, Veneto, anno 2022



Da questi dati emerge che il paziente diabetico è un paziente complesso e polimorbido e che il MMG (medico di medicina generale) si colloca in una posizione privilegiata ed unica nella gestione del diabete e, in generale, delle patologie croniche. E' in virtù di questo fatto che il MMG deve essere il punto di riferimento principale nella gestione della patologia in quanto, da un lato ha una conoscenza a 360 gradi del paziente e, dall'altro, si avvale di un approccio olistico (che considera il paziente nella sua totale complessità). Tali aspetti non possono essere sempre garantiti da chi ha un approccio super-specialistico e centrato sull'offerta ospedaliera. Il MMG è il garante della continuità di cura ospedale-territorio e soddisfa il bisogno di una medicina di prossimità che non escluda le fasce di

popolazione più deboli e fragili. Motivo per cui il medico di medicina generale deve restare sempre al centro delle cure, avvalendosi, quando necessario, del supporto delle altre figure mediche e/o sanitarie.

### Gestione del diabete nella Medicina di Gruppo Integrata: importanza del PDTA e punti di forza

È proprio la complessità del paziente e la presenza di diverse figure (MMG, medico diabetologo, infermiere, dietista, medico dello sport, chirurgo vascolare, ecc.), che interagiscono nella cura del paziente con diabete, che ha reso necessaria l'elaborazione di un PDTA (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale), la cui ultima edizione è stata pubblicata pochi mesi fa.

Lo scopo del PDTA è quello di integrare le diverse figure sopracitate, con l'obiettivo di favorire una gestione omogenea in termini di educazione, prevenzione, presa in carico e riabilitazione del paziente con diabete.

Conoscere il PDTA è quindi fondamentale per capire quanto può e deve essere fatto a livello territoriale e quando è utile una gestione condivisa.

All'interno della nostra realtà svolgiamo quanto previsto dal PDTA, aggiungendo prestazioni strumentali eseguite direttamente dall'equipe che si occupa dell'ambulatorio diabetologico. Il nostro lavoro è diviso tra attività medica ed infermieristica. L'infermiere, formato ed aggiornato, ha un ruolo fondamentale nella presa in carico del paziente con diabete in termini di educazione, prevenzione e nel favorire l'aderenza allo stile di vita e alla terapia medica.

Nello specifico l'infermiere:

- Contatta i pazienti e fissa gli appuntamenti ogni sei mesi per il monitoraggio periodico;
- A ciascun appuntamento semestrale esegue counselling breve su stile di vita (alimentazione, fumo, alcool e attività fisica), raccoglie e registra i parametri (PA, FC, SpO2, peso e altezza, circonferenza vita e calcola il BMI), visiona e segnala tempestivamente al MMG le variazioni significative;
- Svolge un colloquio motivazionale per favorire la consapevolezza e il senso di autoefficacia nel controllo della patologia
- Una volta l'anno esegue un ECG ed un esame ABI (Ankle Brachial Index test che indica il grado di stenosi e/o occlusione delle arterie agli arti inferiori) in ambulatorio, gli esami sono refertati dal MMG;
- Una volta l'anno esegue l'esame di screening del piede che prevede: esame obiettivo con ispezione, valutazione dei polsi periferici, riflessi, sensibilità tattile/vibratoria/termica;
- Consegna le impegnative preparate dal MMG per esami ematochimici, ed eventuali altri accertamenti necessari (ad esempio fundus oculi, eco TSA, etc.);
- Consegna ed illustra eventuali opuscoli informativi.

Il medico invece si occupa principalmente di:

- Ottimizzazione della terapia;
- Anamnesi, Esame Obiettivo del paziente e valutazione degli esami ematochimici e strumentali prescritti, volti all'individuazione di possibili complicanze (piede diabetico, insorgenza di FA, IRC, dislipidemia, IPA, etc.);
- Refertazione ECG eseguito in ambulatorio;
- Refertazione ABI eseguito in ambulatorio;
- Individuazione in modo tempestivo di un eventuale peggioramento del compenso glicemico, complicanze o altro e programmazione di accertamenti di secondo livello e, se necessario, invio al Centro Anti Diabetico (CAD);
- Valutazione del paziente diabetico a 360° con particolare

attenzione alle comorbidità e azioni volte al trattamento delle stesse per ottenere una prognosi migliore;

- Attuazione di progetti atti a coinvolgere la comunità (es. creazione di opuscoli informativi da distribuire ai pazienti e ai caregiver, conferenze rivolte alla comunità di riferimento) con lo scopo di migliorare, nel paziente diabetico, la consapevolezza di sé e il controllo delle proprie scelte ed azioni (empowerment).

## L'impatto della telemedicina

La telemedicina ha, e avrà, un ruolo sempre maggiore nella cura del paziente affetto da una patologia cronica. Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, prevede la dotazione di un miliardo di euro per la realizzazione della Telemedicina. Nelle sue declinazioni, la Telemedicina (Televisita, Teleconsulto, Teleconsulenza medico-sanitaria, Teleassistenza, Telemonitoraggio, Telecontrollo e la Teleriabilitazione) potrebbe diventare una importante risorsa nella gestione del diabete e nell'evitare l'emarginazione di fasce di popolazione fragile. A tale scopo, attraverso una Tesi di Specializzazione in Medicina Generale, abbiamo sondato queste possibilità, sperimentando un momento educativo di gruppo rivolto ai pazienti diabetici. Il riscontro da parte dei diabetici partecipanti è stato positivo. Siamo consci che l'evento, una volta calato nella realtà, incontrerà difficoltà e complessità maggiori di quelle sperimentate. L'offerta del servizio richiede, in un contesto in cui i bisogni della popolazione sono in crescita e le risorse (umane ed economiche) limitate, l'ottimizzazione di quanto si ha a disposizione. Tale ottimizzazione, oltre a riguardare un adeguato coinvolgimento del personale infermieristico e di supporto, passa anche attraverso la telemedicina. Nello specifico la collaborazione tra strutture territoriali complesse (medicines di gruppo integrate e le future case della comunità) e i centri specialistici di riferimento favorisce l'utilizzo di strumenti fondamentali quali il teleconsulto. Il teleconsulto, inteso fra MMG e specialista d'area, oppure tra MMG e diversi specialisti di aree diverse, oppure ancora tra MMG e figure professionali non mediche (Teleassistenza medico-sanitaria), potrebbe diventare una carta vincente nella gestione del paziente diabetico evitando accessi inutili ai servizi e ai reparti ospedalieri. Nell'ambito della nostra struttura abbiamo individuato un'area dove abbiamo realizzato più postazioni con le quali stiamo sperimentando la Telemedicina.

## Necessità di una formazione integrata

Come già sottolineato, le esigenze della popolazione sono sempre maggiori e il territorio acquista un ruolo centrale nella gestione delle patologie croniche (vedi Nota 97, Nota 99, Nota 100, Nota 101). In tale contesto, la formazione di

qualità risulta essere imprescindibile. Nella nostra Medicina di Gruppo Integrata, organizziamo momenti di autoformazione, momenti di formazione e confronto con i colleghi specialisti, in modo tale da trasferire l'esperienza specialistica, data dall'utilizzo quotidiano di determinate classi farmacologiche (scelta del farmaco, gestione delle reazioni avverse - ADR) ai medici del territorio e fornire skills per l'interpretazione di esami diagnostici e l'utilizzo di strumentazione tecnologica (lettura spirometrie, ECG, emogas, esecuzione di eco office in un determinato distretto, etc.). Alla formazione partecipa anche il gruppo infermieristico, il cui contributo viene valorizzato e incoraggiato. Alcuni eventi formativi sono realizzati direttamente da quest'ultimo. Infine, sono condotti audit collettivi per migliorare i servizi offerti alla popolazione. Pertanto, unicamente attraverso un'adeguata formazione e una reale collaborazione ospedale-territorio è possibile alzare l'asticella del proprio lavoro e rispondere ai bisogni di salute della comunità.

### **La figura del medico di medicina generale d'area diabetologica**

Le Medicine di Gruppo Integrate sono realtà complesse e le Case della Comunità lo saranno ancora di più. Per chi lavora in queste organizzazioni sarà necessario avere un livello adeguato di conoscenza sulla cura e la gestione delle principali cronicità. Tuttavia, avere una conoscenza approfondita di ciascuna di queste patologie risulta essere molto difficile per la vastità di ogni singola disciplina. È questo il motivo per cui potrebbe essere interessante

introdurre la figura del MMG d'area: si tratta di un collega, all'interno del gruppo, che possiede una particolare propensione verso una determinata disciplina (diabetologia, pneumologia, cardiologia, reumatologia, etc.) e che si pone come punto di riferimento per l'interazione con gli specialisti di riferimento (consulti, richiesta di formazione, condivisione di casi complessi), per aiutare gli altri colleghi nella gestione di casi più difficili che non necessitano ancora di una presa in carico di secondo livello.

### **L'importanza del team: il ruolo dell'infermiere del territorio**

Oltre al MMG preparato nella gestione a 360 gradi delle principali cronicità, attraverso l'utilizzo di un approccio olistico e in grado di interagire con gli specialisti di riferimento, è fondamentale essere supportati da personale infermieristico qualificato ed aggiornato rispetto alle esigenze del paziente territoriale. L'infermiere del territorio deve possedere competenze in termini di educazione sanitaria e prevenzione delle patologie croniche, deve saper gestire medicazioni di complessità diverse, avere confidenza con la strumentazione tecnologica di base (spirometro, elettrocardiografo, etc.) e favorire, assieme al medico, l'aderenza alle terapie e agli stili di vita da parte del paziente.

La medicina territoriale rappresenta per tutti una sfida complessa ma allo stesso tempo affascinante e crediamo che il modello da noi proposto possa permetterci di viverla da protagonisti.



### **Bibliografia essenziale:**

- PDTA Diabete Regione Veneto (2023)
- Relazione Socio Sanitaria della Regione Veneto (2023)
- Linee guida SID (2022)

## 6.2 L'ESPERIENZA DEL PATTO AZIENDALE PER I MEDICI SINGOLI O IN RETE E PER LE MEDICINE DI GRUPPO SEMPLICI.

*S. Zenari - Medico di Medicina Generale, Verona*  
*G. Rigon - Medico di Medicina Generale, Verona*

Il Diabete Mellito rappresenta il paradigma della patologia cronica, complessa, ad alta prevalenza, dell'8% (dato Health Search 2021) con un importante impatto sociale, con complicanze molto gravi ma anche ampiamente prevenibili. Sulla scorta delle esperienze statunitensi ed europee, anche in Italia sono stati fatti dei tentativi per organizzare un modello di gestione del Diabete, secondo il Chronic Care Model (CCM), che prevedesse una gestione integrata tra MMG, Specialista e Infermiere e inoltre una presa in carico proattiva del paziente, secondo un modello di medicina d'iniziativa.

L'applicazione di tale modello è chiaramente condizionata dal setting organizzativo della medicina generale, ed è fondamentale tener conto che attualmente in Regione Veneto sono presenti diversi gradi di organizzazione lavorativa dei medici di medicina generale:

- per il 51% medici singoli o in rete che in genere lavorano senza personale amministrativo/infermieristico;
- per il 37% medici in medicina di gruppo semplice che in genere lavorano con personale amministrativo/infermieristico;
- per l'11% medici che lavorano in organizzazioni complesse come le Medicine di gruppo integrate (dati Fimmg al 31.12.2022).

Alla luce di tali considerazioni, si evidenzia la necessità di progettare PDTA che tengano in conto l'enorme variabilità del setting della medicina generale, almeno per il 50% notevolmente destrutturata.

In particolare, nell'ULSS 9, dal 2016 ad oggi, i medici di famiglia aventi modalità organizzative diverse dalle medicine di gruppo integrate (che invece hanno un contratto di esercizio specifico) sottoscrivono annualmente un patto sperimentale con l'obiettivo di migliorare la gestione del paziente diabetico.

Inizialmente il progetto prevedeva: 1) mettere a punto una modalità organizzativa che permettesse di attuare sul territorio una presa in carico dei pazienti diabetici da parte del MMG aggregato in associazioni funzionali territoriali (AFT), attraverso tecniche di medicina d'iniziativa e con la collaborazione di personale infermieristico adeguatamente formato; 2) implementare nell'intera categoria dei MMG un progetto di applicazione del PDTA Diabete, già condiviso fra MMG e Specialisti, per sviluppare una migliore integrazione tra ospedale e territorio.

Le peculiarità del patto del 2016-2017 sono state quindi la presenza di un'infermiera e di una Centrale Operativa (COP). L'infermiera con il ruolo di raccogliere informazioni

informazioni anamnestiche utili alla presa in carico e al monitoraggio del paziente (abitudini alimentari, fumo, attività fisica), controllare i parametri di funzionalità clinica di competenza (peso, altezza, pressione arteriosa), raccogliere i dati laboratoristici, effettuare l'esame obiettivo del piede, fornire consigli dietetici, sullo stile di vita e di aderenza alla terapia (aumentando la capacità di self-management del paziente), segnalare al medico problemi rilevanti all'interno di un rapporto sinergico, continuo e collaborativo.

La COP con il compito di chiamare attivamente i pazienti nella fase di reclutamento e successivamente per la prenotazione delle visite a cadenza semestrale o secondo necessità, di gestire in maniera proattiva il processo in stretta sinergia con MMG e infermiera e di predisporre i report di monitoraggio rispetto all'andamento degli obiettivi da raggiungere.

I compiti del medico di famiglia infine erano quelli di individuare gli assistiti con diabete mellito in categorie di differente complessità, di effettuare una valutazione clinico-laboratoristica del paziente per un eventuale adeguamento della terapia, prescrizione di esami o visite specialistiche ed invio quando necessario al Servizio di Diabetologia, di registrare correttamente i dati in cartella.

Nel 2015 e 2016-17, hanno aderito al patto annuale più dell'80% dei MMG, per un totale di pazienti coinvolti di 12795 e 8977 rispettivamente.

Il progetto sperimentale del 2016-17 ha evidenziato che la creazione di un team, composto da MMG, infermiera e personale amministrativo della Centrale Operativa è una modalità vantaggiosa, e tale da consentire la messa in atto di una vera medicina d'iniziativa.

Inoltre si è visto come la figura infermieristica possa dare un contributo rilevante nel rinforzare la presa in carico, migliorare la qualità del monitoraggio clinico-laboratoristico, migliorare la raccolta dati ed aumentare la consapevolezza di patologia da parte del paziente diabetico.

In una tesi di diploma in medicina generale del 12° Corso Triennale 2016-2019, dal titolo: "Un progetto sperimentale aziendale di gestione integrata del diabete mellito tipo 2", della Dott.ssa Serena Formenti, che analizzava la percentuale di registrazione per un dataset di indicatori di cura, si dimostrava che l'attività dell'infermiera nel 2016-17 otteneva un impatto notevole in particolare su alcuni indicatori (fumo, attività fisica, ispezione del piede).

Attualmente il patto aziendale rimane prorogato di anno in

anno, seppur privato delle potenzialità applicative che il supporto infermieristico/amministrativo potrebbe dare.

Gli obiettivi, dichiarati nel patto, che si intendono perseguire promuovendo la presa in carico dei pazienti diabetici di tipo 2 da parte del medico di medicina generale, sono:

- incrementare i livelli assistenziali rivolti alla popolazione diabetica di tutta l'Usls 9 attraverso una diagnosi precoce e un intervento assistenziale proattivo verso questi pazienti;
- migliorare la collaborazione con i servizi di diabetologia presenti sul territorio dell'Usls9;
- migliorare l'appropriatezza diagnostica e prescrittiva al fine di ridurre i ricoveri per complicanze e il ricorso alla specialistica (impatto positivo su obiettivi di governance);
- dare continuità ai percorsi assistenziali intrapresi negli anni scorsi che hanno coinvolto la maggioranza dei medici di assistenza primaria.

I criteri di inclusione/esclusione per i pazienti con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 sono:

- Esclusi i pazienti con diabete insulino-trattato e/o complicato; i pazienti che avessero espresso la volontà di essere seguiti esclusivamente dal servizio di Diabetologia, i pazienti psichiatrici, i non deambulabili, non residenti o ricoverati in struttura residenziale, le pazienti con diabete gestazionale.

- Inclusi tutti gli altri.

Suddivisione che, nella pratica clinica, non è così netta, perché spesso il medico di medicina generale risulta il punto di più immediato accesso per la gestione di maggiore o minore complessità clinica, a prescindere dalla tipologia di terapia in atto o al grado di complicanze presenti.

Si evidenzia in tal modo la necessità di stabilire una stratificazione di complessità dei pazienti, che guidi l'appropriatezza dell'invio al CAD di riferimento.

Gli indicatori di presa in carico considerati sono i seguenti: terapia in atto, BMI, circonferenza addominale, attività fisica, fumo, rilevazione della pressione arteriosa, esame del piede, fundus oculi, glicemia ed HbA1c, assetto lipidico, microalbuminuria, creatinemia, esame urine, attività di counselling, presenza di complicanze (retinopatia, angina, IMA, TIA, ICTUS).

Per i pazienti presi in carico sono in genere necessarie almeno due valutazioni semestrali, o eventuale rivalutazione più ravvicinata secondo criteri di priorità su base clinica-laboratoristica (clinica o  $HbA1c \geq 7,5\%$ ). È richiesta la presa in carico di almeno il 55% dei pazienti includibili.

I Patti Aziendali con un sistema incentivante il miglioramento della performance sono solo uno dei possibili strumenti utilizzabili, e considerando che una patologia cronica come il diabete, a così alta prevalenza, porta ad un carico notevolissimo sia per i medici di medicina generale che per i Centri Diabetologici, vanno ri-

cercate soluzioni nel miglioramento della gestione integrata dei pazienti.

Va tenuto presente tuttavia che la gestione integrata del diabete richiede di essere progettata in maniera specifica nei diversi setting organizzativi della medicina generale (complessi e meno complessi) e sembra essere caratterizzata da problematiche comuni, quali la difficoltà di collaborazione ospedale – territorio e la mancanza di formazione comune di tutte le figure coinvolte nel PDTA del paziente diabetico.

Ne deriva la necessità di progettare dei PDTA che contribuiscano ad una ridefinizione dei compiti dei professionisti coinvolti per favorirne le modalità di collaborazione; che poi vengano implementati con una formazione comune, con lo scopo finale di riuscire a dare un'assistenza il più uniforme possibile ai pazienti.

Alcune proposte per migliorare la gestione integrata del paziente diabetico:

- in ottica di gestione integrata, in ambito di PDTA predefiniti, dovrebbe essere prevista la possibilità di prenotazione preferenziale per le prestazioni necessarie al follow-up del diabetico sia per i pazienti seguiti dal medico di medicina generale che per quelli seguiti dal CAD;
- la consegna dei presidi di monitoraggio dovrebbe essere egualmente facilitata sia in ospedale che sul territorio, prevedendo un servizio di consegna ai pazienti dei glucometri una volta redatto dal medico il piano di fornitura dei presidi;
- maggior collaborazione tra CAD e medici di medicina generale, per definire i criteri secondo cui far accedere in maniera prioritaria i pazienti scompensati o che necessitano di valutazione specialistica in tempi brevi;
- semplificazione del rilascio dell'esenzione per i diabetici che non necessitano di accesso al CAD per motivi clinici;
- maggior scambio di informazioni per la definizione delle certificazioni per il rilascio delle patenti di guida;
- implementazione di servizi di teleconsulto per supportare la gestione a livello territoriale di pazienti complicati;
- programmazione di aggiornamento continuo condiviso multiprofessionale per chi gestisce il paziente ai diversi livelli.



## **7. Governance dei farmaci antidiabetici: quali strategie possono essere condivise?**

*F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea*

*F. Mannucci - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea*

*R. Joppi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera*

### **Premessa**

La finalità dell'assistenza farmaceutica è quella di garantire ai cittadini i medicinali con il miglior profilo beneficio-rischio, assicurando che la spesa farmaceutica si mantenga nell'ambito dei finanziamenti programmati.

Se da un lato la ricerca farmacologica rende disponibili nuovi medicinali sempre più "personalizzabili", con possibili importanti risultati in termini di salute, dall'altro è necessario, trovare un bilanciamento tra sostenibilità economica e un equo accesso ai farmaci per tutti i pazienti, a causa delle limitate risorse finanziarie.

Il diabete rappresenta, come molte altre patologie croniche, una sfida per il sistema sanitario, dato il significativo impatto sia in termini epidemiologici-assistenziali sia economici. Da qui nasce l'esigenza da parte di Enti regolatori e Aziende Sanitarie di avviare iniziative di appropriatezza prescrittiva che garantiscano la giusta terapia al paziente e che consentano il contenimento della spesa farmaceutica all'interno di limiti prefissati nell'ambito di strategie statali e regionali.

Gli strumenti di governance sono numerosi, da quelli di valenza scientifico-culturale, che implicano approfondimenti delle evidenze scientifiche per valutazioni di costo-efficacia all'interno di categorie farmacologiche omogenee, a quelli di natura prettamente economica, quali, ad esempio, l'assegnazione di tetti/budget ai prescrittori o la realizzazione di gare d'appalto che permettano di negoziare una scontistica sui prezzi al pubblico [1].

In tale contesto il monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche, attività da sempre propria dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, rappresenta un'opportunità importante di governance. Infatti, la descrizione e l'analisi del profilo prescrittivo costituiscono una buona strategia per lo sviluppo di programmi volti a migliorare la qualità e la sostenibilità delle cure, oltre ad offrire la possibilità di concretizzare misure di contenimento della spesa, di cui vedremo di seguito alcuni esempi pratici.

### **Obiettivi ed indicatori di processo sui farmaci a brevetto scaduto**

L'introduzione sul mercato dei medicinali biosimilari/equivalenti rappresenta un vantaggio per la governance della spesa farmaceutica. Appurato, infatti, che le attuali conoscenze scientifiche sono tali da garantire

la sovrapposibilità, in termini di efficacia e sicurezza, tra farmaci originatori/brand e biosimilari/equivalenti, privilegiare la prescrizione di quest'ultimi può permettere rilevanti risparmi per il SSN e la possibilità di ri-allocare risorse per farmaci innovativi [2].

Se consideriamo l'ambito delle terapie per il diabete, è necessario promuovere l'utilizzo di farmaci biosimilari, o a minor costo. Questo è il caso delle insuline lente/ultralente, di quelle rapide e dei DPP4i, il cui monitoraggio, attraverso specifici indicatori, consente di verificare eventuali target prescrittivi e formulare stime di risparmi (Box 1).

Gli ultimi due indicatori sono stati assegnati per l'anno 2023 alle Aziende Sanitarie del Veneto come indicatori target nell'ambito delle aree di risparmio - spesa farmaceutica acquisti diretti - canale distribuzione per conto - DPC [3].

Negli anni stiamo assistendo ad una diminuzione della spesa per i farmaci antidiabetici orali di fascia A (metformina, sulfoniluree, associazioni) a favore di nuovi farmaci, a più alto costo (gliptine, gliflozine e relative associazioni), erogati attraverso il canale della DPC.

Questo fenomeno risulta ancor più evidente a partire da Gennaio 2022, a seguito dell'introduzione della nota AIFA 100, che prevede l'uso in elezione, anche in prima linea, dei farmaci GLP1-RA e SGLT2i in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e/o con patologia renale.

A fronte di tale incremento d'utilizzo, risulta rilevante sensibilizzare i medici alla prescrizione dei prodotti generici aggiudicati dalla gara regionale e disponibili nella piattaforma DPC. Questo è il caso dei DPP4i, da soli o in associazione con metformina, a brevetto scaduto. Pertanto, per questi farmaci è determinante che il medico, ove possibile, non riporti nella prescrizione la dicitura "non sostituibile", al fine di consentire al farmacista l'erogazione del prodotto equivalente a minor costo.

### **Reportistica e costi terapie**

La produzione di specifica e periodica reportistica personalizzata per singolo prescrittore, per area distrettuale o centro specialistico riguardo gli andamenti delle prescrizioni e dei consumi rispetto ai target assegnati, consente di effettuare valutazioni di benchmark ed evidenziare eventuali difformità negli approcci terapeutici.

### **Box 1. Esempi di indicatori di appropriatezza e di governo della spesa per farmaci antidiabetici**

- *Nr Trattati con insulina glargine biosimilare e/o insulina glargina R.P. sul totale di pazienti trattati con insuline basali*
- *Nr Trattati con insulina lispro biosimilare sul totale di pazienti trattati con insuline rapide*
- *Nr di trattati con associazioni precostituite basali/ GLP1-RA sul totale dei pazienti trattati con insulina basale e GLP1-RA*
- *Consumi di sitagliptin e sitagliptin/metformina nella formulazione a minor costo sul totale*
- *Consumi di vildagliptin e vildagliptin/metformina nella formulazione a minor costo sul totale*

Contestualmente alle analisi dei consumi e ai profili prescrittivi, per un utile self-audit da parte dei prescrittori, è importante rendere loro disponibili i costi-terapia per categoria terapeutica (ATC IV livello), quali ad esempio quelli di insuline basali o rapide, inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1 e inibitori del DPP4, da soli o in associazione.

Conoscere tali informazioni offre l'opportunità al medico di confrontare i principi attivi appartenenti allo stesso gruppo terapeutico o i gruppi terapeutici tra loro e poter fare, quindi, scelte terapeutiche che risultino costo/efficaci.

### **Altre linee di intervento che supportano la governance del sistema**

#### **Il Prontuario Terapeutico Aziendale**

Inserire nel Prontuario Terapeutico Aziendale i principi attivi che, nell'ambito delle categorie omogenee presentano il prezzo al pubblico più vantaggioso, rendendoli disponibili nei setting di cura ospedalieri e territoriali, può risultare utile per facilitare l'avvio di terapie sostenibili [4]. Nell'ambito della continuità terapeutica ospedale-territorio, la distribuzione diretta, a seguito di visita specialistica, dei farmaci antidiabetici biosimilari, generici, o comunque equivalenti a minor costo, può ulteriormente contribuire a favorire la continuità con terapie croniche costo/efficaci [3].

#### **I Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali - PDTA**

Gli interventi descritti finora presentano i limiti di una "logica a silos", che non considera l'impatto delle nuove tecnologie sull'intero percorso di gestione del paziente con diabete e non confronta complessivamente tutti i costi sanitari e gli esiti clinici. Al contrario, la definizione e realizzazione di un PDTA rappresenta un'occasione di governance culturale che comprende tutte le tappe del processo dalla diagnosi, al trattamento, all'assistenza.

La sua realizzazione, con il coinvolgimento di tutti i professionisti sanitari interessati, è uno strumento utile anche per la valutazione della qualità delle cure e dell'uniformità dell'assistenza, a fronte dell'elaborazione di adeguati indicatori di processo e di esito che consentano di monitorare appropriatezza prescrittiva, risultati clinici, equità e impatto economico [5].

### **Considerazioni conclusive**

Sulla base dell'esperienza maturata, le proposte sopra illustrate, per risultare efficaci, devono essere condivise attraverso incontri di audit che vedano coinvolti sia i medici di medicina generale sia gli specialisti ospedalieri ed universitari. In tal modo è possibile creare una rete di professionisti che hanno in carico la gestione di pazienti, soprattutto quelli cronici (vedi i soggetti diabetici), adottando messaggi comuni e uniformi per un uso appropriato degli interventi diagnostico-terapeutici. Inoltre, una prospettiva di "messa in rete" dei diversi professionisti sanitari, favorisce un aggiornamento continuo, basato su informazioni e valutazioni indipendenti, finalizzato all'acquisizione di conoscenze sull'efficacia comparativa, sugli effetti avversi dei farmaci e alla promozione dell'appropriatezza d'uso. In questo senso, rimanendo nell'ambito della patologia diabetica, l'introduzione della nota AIFA 100 ha richiesto, e continua a richiedere, l'organizzazione di eventi formativi rivolti ai medici di medicina generale che consentano di fare il punto rispetto alla scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente in rapporto alle sue caratteristiche, al quadro clinico generale e agli eventuali fattori di rischio, rispetto ad opzioni farmacologiche (inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1 e inibitori del DPP4) che, in precedenza, erano di esclusiva pertinenza degli specialisti. In conclusione il tema della sostenibilità, anche in ambito farmaceutico, deve essere affrontato per preservare l'aspetto universalistico del nostro sistema sanitario e la concertazione tra decisori, comunità scientifica, prescrittori, pazienti e aziende produttrici deve trovare le corrette soluzioni per riconoscere gli interessi e i bisogni della collettività.

#### **Bibliografia:**

1. M. De Rosa et al. Gli elementi della governance farmaceutica: i risultati della survey. [www.slowpharmacy.it/joomla30/index.php/pubblicazioni/gli-editoriali](http://www.slowpharmacy.it/joomla30/index.php/pubblicazioni/gli-editoriali) disponibile all'indirizzo
2. Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari [disponibile all'indirizzo www.aifa.gov.it/farmaci-biosimilari](http://www.aifa.gov.it/farmaci-biosimilari)
3. Decreto della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto n. 23 del 21 luglio 2023
4. Decreto del Direttore Generale di Sanità e Sociale della Regione Veneto n.17 del 27/2/2023
5. Diabete Valutazione del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale- [disponibile all'indirizzo www.salute.gov.it/portale/lea/documenti/pdta/Metodologia\\_valutazione\\_PDTA\\_Diabete.pdf](http://www.salute.gov.it/portale/lea/documenti/pdta/Metodologia_valutazione_PDTA_Diabete.pdf)

## 8. Aggiornamenti di Farmacovigilanza sui “nuovi” farmaci antidiabetici

E. Draghi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea  
S. Opri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera



### COSA DICONO LE AGENZIE REGOLATORIE E I DATI DI LETTERATURA?



#### GLP1-RA e rischio di pensieri suicidari e di pensieri di autolesionismo

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 recettoriali del GLP1, tra cui semaglutide e liraglutide.

La revisione è stata avviata dall'agenzia dei medicinali islandese a seguito di segnalazioni di pensieri suicidari e autolesionismo in soggetti che utilizzavano medicinali a base di liraglutide e semaglutide. Le autorità hanno acquisito finora circa 150 segnalazioni di possibili casi di autolesionismo e pensieri suicidari. La revisione è iniziata il 3 luglio 2023 ed è stata estesa anche agli altri agonisti del recettore GLP1 [1].

Il 28 novembre 2023 EMA ha pubblicato l'Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 27-30 novembre 2023 in cui vengono richiesti, per gli agonisti del recettore del GLP1, ulteriori chiarimenti ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Il PRAC discuterà di nuovo questo argomento nell'ambito della riunione di aprile 2024. L'EMA darà ulteriori comunicazioni nel momento in cui saranno disponibili maggiori informazioni per i medicinali a base di dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide e semaglutide [2].

#### Associazione tra GLP1-RA e tumori

Uno studio pubblicato ad ottobre 2022 [3] indica che l'esposizione a farmaci agonisti del GLP1 sembra associarsi a rari casi di neoplasie tiroidee benigne e maligne, neoplasie pancreatiche maligne e apudomi.

L'analisi di disproporzionalità, condotta sulle segnalazioni raccolte tra il 2004 e il 2021 dal FAERS (il database della FDA con le segnalazioni delle reazioni avverse), indagava l'associazione tra GLP1-RA e diverse forme tumorali dopo che recenti studi avevano sollevato l'attenzione sul tema con conclusioni discordanti.

Dallo studio emergerebbe che i GLP1-RA non si associano a un aumento della segnalazione di neoplasie.

Tuttavia, è stato riscontrato un tasso di segnalazione

significativamente elevato di alcuni tumori, tra cui carcinoma midollare (Rapporto proporzionale di segnalazione - PRR 27,43) e papillare della tiroide (PRR 8,68), neoplasie pancreatiche maligne (PRR 9,86) e apudomi (PRR 2,86) associato a questi farmaci.

Recentemente, il Comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso che le evidenze disponibili non supportano un'associazione causale tra gli agonisti del recettore GLP1: exenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide, lixisenatide e il cancro della tiroide [4]. Il comitato ha esaminato le evidenze tratte dalla letteratura pubblicata, compresi gli studi osservazionali [5-8] nonché i dati cumulativi presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che comprendevano dati non clinici, clinici e post-marketing. Al momento, il PRAC, ritiene che, sulla base dei dati disponibili, non siano necessari aggiornamenti alle informazioni di prodotto di questi medicinali. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti liraglutide (Victoza, Saxenda, Xultophy), semaglutide (Ozempic, Rybelsus, Wegovy), exenatide (Bydureon, Byetta), dulaglutide (Trulicity) e lixisenatide (Lyxumia, Suliqua) devono continuare a monitorare attentamente questi eventi, comprese eventuali nuove pubblicazioni, come parte delle loro attività di farmacovigilanza e segnalare eventuali nuove evidenze nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

#### Usi off-label dei GLP1-RA per la perdita del peso: problemi di sicurezza e stato di carenza

Ozempic® (semaglutide), in Italia, è indicato esclusivamente per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Ogni altro utilizzo, inclusa la gestione del peso, rappresenta un uso off-label e attualmente mette a rischio la disponibilità del farmaco per la popolazione indicata [9]. Inoltre, in un recente studio di coorte [10] è emerso che l'assunzione di farmaci GLP1-RA come off-label per la perdita del peso si associa ad un aumento del rischio di pancreatite, gastroparesi e ostruzione intestinale rispetto ai pazienti che assumono la

combinazione bupropione-naltrexone autorizzata a scopo dimagrante. Lo scorso marzo, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha segnalato che l'aumento della domanda di Ozempic® ha portato a carenze che si prevede continueranno per tutto il 2024 [9]. A novembre, AIFA ribadisce lo stato di carenza di Ozempic® e definisce che l'aumento della domanda complessiva dei farmaci agonisti iniettabili del recettore del GLP1 estende la carenza anche a Victoza® (liraglutide) che continuerà almeno fino al secondo trimestre nel 2024. I prodotti disponibili dovranno essere utilizzati solo per continuare il trattamento dei pazienti attualmente già in terapia [11].

### **Trattamenti di medicina estetica e prodotti per il diabete: in aumento le segnalazioni di prodotti pericolosi acquistati da canali non autorizzati**

Sulla base delle segnalazioni e delle informazioni che le Agenzie Regolatorie hanno ricevuto da cittadini, associazioni, aziende e altre autorità nazionali e internazionali riguardanti casi di vendita di medicinali da canali illegali come i siti web non autorizzati, è stato possibile rilevare alcune casistiche emergenti che riguardano, in particolare, i prodotti utilizzati nei trattamenti di medicina estetica e i farmaci a base di semaglutide, indicati per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2. Un aumento della domanda di semaglutide da parte dei pazienti avrebbe determinato da un lato stati di carenza e, dall'altro, un aumento dell'offerta

illegale sul web del prodotto non originale come di recente riportato in una informativa diffusa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Threat Assessment 2/2023 - giugno 2023) e condivisa con le Autorità Regolatorie nazionali, nella quale l'OMS ha evidenziato l'incremento registrato nelle segnalazioni riguardanti il rinvenimento di versioni falsificate di farmaci contenenti semaglutide, allertando rispetto alla possibilità che versioni falsificate siano vendute attraverso canali non autorizzati, incluse le piattaforme dei social media. Anche le autorità nazionali, non solo europee, hanno condiviso alert su questi prodotti [12].

### **Inibitori di SGLT2 e rischio di fratture ossee: non ci sono evidenze**

Secondo uno studio di coorte [13], nelle donne in menopausa con diabete di tipo 2 la terapia con inibitori di SGLT2 (le gliflozine) non si associa a un aumento del rischio di fratture ossee rispetto agli inibitori di DPP4 e ai GLP1-RA. Lo studio, condotto in Corea tra il 2013 e il 2020 su quasi 500.000 utilizzatrici di questi farmaci, ha confrontato il rischio di fratture ossee associato agli inibitori di SGLT2 rispetto agli altri due regimi antidiabetici. L'obiettivo era chiarire il profilo di sicurezza di questi farmaci alla luce della loro capacità di influire sull'omeostasi del calcio e del fosfato e dunque sulla densità minerale ossea. Secondo quanto emerso, l'uso di inibitori di SGLT2 non si associa a un aumento del rischio di fratture rispetto agli inibitori di DPP4.

### **Bibliografia:**

1. <https://www.aifa.gov.it/-/dichiarazione-dell-ema-sulla-revisione-in-corso-degli-agonisti-del-recettore-del-glp-1>
2. <https://www.aifa.gov.it/-/estratto-degli-highlights-della-riunione-del-prac-del-27-30-novembre-2023>
3. Yang Z, Lv Y, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: a real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS. *Front Pharmacol* 2022; DOI:10.3389/fphar.2022.925377.
4. EMA. Estratto degli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 23-28 ottobre 2023.
5. Bezin et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Bezin et al. 2022 Diabetes Care*. 2022 Nov 10; dc221148. doi: 10.2337/dc22-1148.
6. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Nov;98(2):271-84. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.008. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23010561.
7. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W, Zhang J, Zhao Q, Li X, Liu J. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 11;13:927859. doi: 10.3389/fendo.2022.927859. PMID: 35898463; PMCID: PMC9309474.

8. Bea S, Son H, Bae JH, Cho SW, Shin JY, Cho YM. Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Sep 21. doi: 10.1111/dom.15292. Epub ahead of print. PMID: 37735822
9. <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-ozempic%C2%AE-semaglutide->
10. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. *JAMA* 2023; DOI:10.1001/jama.2023.19574.
11. <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-ozempic-semaglutide-e-victoza-liraglutide>
12. <https://www.aifa.gov.it/-/trattamenti-estetici-e-per-il-diabete-in-aumento-acquisti-canali-illegali>
13. Ko H, Bea S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs incretin-based drugs and risk of fractures for type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2023; DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.35797.

# PILLOLE DALLA LETTERATURA

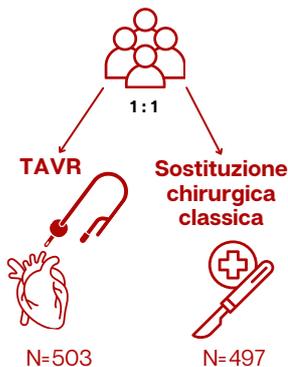
## Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years

Mack MJ et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1949-1960.

Nei pazienti a basso rischio chirurgico, qual è l'efficacia e la sicurezza della sostituzione valvolare aortica per via trans-catetere (TAVR) rispetto a quella chirurgica dopo cinque anni di follow-up?



### Materiali & Metodi



**Criteri di inclusione:**  
Pazienti con stenosi aortica grave e sintomatica, a basso rischio chirurgico, eleggibili alla TAVR per via femorale

**Trial design:**  
Studio prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato; condotto presso 71 centri (USA, Canada, Australia, Giappone)

**Due outcome co-primari composti:**

#### ENDPOINT NON GERARCHICO (1)

- morte per qualsiasi causa
- ictus invalidante e non
- ri-ospedalizzazione per procedure legate all'intervento valvolare o per insufficienza cardiaca

#### ENDPOINT GERARCHICO (2)

In ordine di rango:

- morte da qualsiasi causa
- ictus senza conseguenze disabilitanti
- ictus con conseguenze disabilitanti
- giorni di ri-ospedalizzazione per procedure legate all'intervento valvolare o per insufficienza cardiaca

- Studio iniziale: prevista durata di **1 anno**, analisi tarata su ipotesi di **non inferiorità**.
- Successivamente: prolungamento del periodo di osservazione del campione fino a **5 anni**, analisi tarata su ipotesi di **superiorità**.

### Risultati

#### Popolazione inclusa, analisi e follow-up:

- Età media di 73 anni, sesso maschile 69.3%
- 30% diabetici (TAVR 31.3% vs chirurgia 30.2%), 17% storia di fibrillazione atriale (TAVR 15.7% vs chirurgia 18.8%), 27% scompenso cardiaco grave (TAVR 31.2% vs chirurgia 23.8%)



- Analisi **As-Treated**: inclusi tutti i pazienti che avevano almeno iniziato la procedura assegnata dalla randomizzazione (496 gruppo TAVR e 454 gruppo chirurgico)
- 91% dei pazienti (870/950) ha completato il follow-up a 5 anni (94.6% nel gruppo TAVR vs 88.3% quello chirurgico)

#### Endpoint:

- Nel corso dei 5 anni di follow-up, non si è osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi in studio, né per quanto riguarda il primo endpoint co-primario nel complesso [TAVR n=111 (22.8%); chirurgia n=117 (27.2%); HR, IC 95%: 0.79, 0.91-1.02], né per l'incidenza degli eventi che lo componevano
- Anche per il secondo endpoint co-primario (gerarchico), non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i due approcci (Win Ratio: 22.1/19.1=1.17, IC 0.90-1.51, p=0.25).



#### Sicurezza:

- Infarto del miocardio, rivascolarizzazione, intervento di bypass aorto-coronarico e impianto di pacemaker hanno avuto un'incidenza "simile" tra i due gruppi
- Rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia, nel gruppo TAVR è stata riportata una minor incidenza di sanguinamenti gravi [TAVR n=49 (10.2%); chirurgia n=64 (14.8%); HR, IC 95%: 0.65, 0.45-0.95].

### Conclusione degli autori

Nei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica, a basso rischio chirurgico, sottoposti a TAVR o a sostituzione valvolare chirurgica, l'incidenza di eventi per i due endpoint composti co-primari è risultata "simile" nei due gruppi dopo un follow-up di 5 anni



### Commenti ai risultati

#### Vantaggi

- Allocation concealment**  
L'attribuzione di ciascun paziente all'uno o all'altro gruppo in studio è stata garantita utilizzando una randomizzazione centralizzata
- Conflitti di interesse**  
L'articolo riporta con assoluta trasparenza che il protocollo dello studio è stato disegnato dallo sponsor e che quest'ultimo ha finanziato tutte le attività associate alla conduzione del trial e all'analisi dei dati

Vs

#### Limiti

- Disegno dello studio**  
Per le sue caratteristiche, lo studio non poteva essere che "in aperto", tuttavia, avrebbe dovuto prevedere almeno una valutazione in cieco dei risultati
- Randomizzazione**  
Sono presenti importanti sbilanciamenti tra i due gruppi nelle condizioni basali
- Le dimensioni campionarie**  
Il campione era stato inizialmente tarato su una ipotesi di non inferiorità (1° anno). Lo stesso campione è stato poi utilizzato per l'analisi dei dati relativi al follow-up di 5 anni, basandosi su una ipotesi di superiorità. Il calcolo della numerosità campionaria, nel caso di un'ipotesi di superiorità, è condizionato anche dalla definizione della differenza di rischio che ci si dovrebbe attendere se l'ipotesi risultasse soddisfatta e, poiché in questo caso tale differenza non è stata definita, resta incerta l'interpretazione dei risultati
- Analisi dei risultati**  
I risultati sono stati analizzati con approccio 'As Treated', tuttavia, in un trial basato su una ipotesi di superiorità, come quello in oggetto, l'approccio raccomandato è l'analisi 'Intention To Treat'
- Come sono stati espressi gli endpoint**  
Il primo endpoint co-primario è stato valutato esprimendo i risultati in Hazard Ratio, mentre il secondo esprimendo i risultati in Win ratio, rendendoli non matematicamente confrontabili

**Autori: Battaglia A.<sup>1</sup>, Baviera M.<sup>2</sup>, Joppi R.<sup>3</sup>**

# Sostituzione valvolare aortica per via trans-catetere



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

November 23, 2023

N Engl J Med 2023; 389:1949-1960

DOI: 10.1056/NEJMoa2307447

## Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years

Michael J. Mack, M.D., Martin B. Leon, M.D., Vinod H. Thourani, M.D., Philippe Pibarot, D.V.M., Ph.D., Rebecca T. Hahn, M.D., Philippe Genereux, M.D., Susheel K. Kodali, M.D., Samir R. Kapadia, M.D., David J. Cohen, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., Michael Lu, Ph.D., Roseann White, Ph.D., et al., for the PARTNER 3 Investigators\*

*Autori: A. Battaggia<sup>1</sup>, M. Baviera<sup>2</sup>, R. Joppi<sup>3</sup>*

*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

Nei pazienti a basso rischio chirurgico, qual è l'efficacia e la sicurezza della sostituzione valvolare aortica per via trans-catetere (TAVR) rispetto a quella chirurgica dopo cinque anni di follow-up?

### Disegno dello studio, popolazione e setting

Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza della sostituzione della valvola aortica per via trans-catetere (TAVR), rispetto alla sostituzione chirurgica classica, in pazienti con stenosi aortica grave e sintomatica, a basso rischio chirurgico (ovvero con un rischio di mortalità chirurgica <2%, valutato dal punto di vista clinico e anatomico), eleggibili alla TAVR per via femorale. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 alla TAVR o alla chirurgia. Lo studio è stato condotto in 71 centri (USA, Canada, Australia, Giappone)

Lo studio iniziale - della durata di un anno - era tarato su una ipotesi di non inferiorità. Successivamente gli autori hanno prolungato il periodo di osservazione del campione fino a cinque anni. In questa seconda fase l'analisi è stata tarata su una ipotesi di superiorità. Gli autori si sono concentrati su due gruppi di risultati: quelli relativi all'intero follow-up (dal tempo zero a cinque anni) e quelli rilevati nel periodo compreso dal primo anno al quinto anno.

Sono stati valutati due endpoint, entrambi composti, definiti "co-primari": 1) endpoint non gerarchico (morte per qualsiasi causa, ictus invalidante e non, ri-ospedalizzazione

per procedure legate all'intervento valvolare o per insufficienza cardiaca); 2) endpoint gerarchico (in ordine di rango: morte da qualsiasi causa, ictus senza conseguenze disabilitanti, ictus con conseguenze disabilitanti, giorni di ri-ospedalizzazione per procedure legate all'intervento valvolare o per insufficienza cardiaca).

### Device in studio

Il device utilizzato è il Sistema Transcatheter Heart Valve Edwards SAPIEN 3 (Modello 9600 TFX - 20, 23, 26 and 29 mm), associato ad un sistema di posizionamento trans-femorale.

### Risultati principali del trial

Complessivamente sono stati randomizzati 1.000 pazienti, 503 al gruppo TAVR e 497 al gruppo chirurgico. È stata condotta l'analisi As-treated (considerando tutti i pazienti che avevano almeno iniziato la procedura assegnata dalla randomizzazione), includendo 496 e 454 pazienti, rispettivamente nei gruppi TAVR e in quello chirurgico.

Il 91% dei pazienti (870/950) ha completato il follow-up a cinque anni, con una percentuale maggiore nel gruppo TAVR (94.6%) vs. quello chirurgico (88.3%).

L'età media della popolazione studiata era di 73 anni, il 69.3% erano maschi (TAVR 67.5 aa vs chirurgia 71.1 aa), il 30% diabetici (TAVR 31.3% vs chirurgia 30.2%), il 17% aveva una storia di fibrillazione atriale (TAVR 15.7% vs chirurgia 18.8%) e il 27% di scompenso cardiaco grave (TAVR 31.2% vs chirurgia 23.8%).

Complessivamente, nel corso dei 5 anni di follow-up, per il primo "endpoint co-primario", non si è osservata alcuna

differenza significativa tra i due gruppi [TAVR n=111 (22.8%); chirurgia n=117 (27.2%); HR, IC 95%: 0.79, 0.91-1.02], così come per l'incidenza degli eventi che componevano tale endpoint.

Relativamente ad altri eventi clinici, si è osservato un rischio inferiore di fibrillazione atriale nel gruppo TAVR vs. il braccio chirurgico [TAVR n=55 (13.7%); chirurgia n=155 (42.4%); HR, IC 95%: 0.25, 0.19-0.34], mentre i pazienti sottoposti a TAVR hanno avuto un rischio più elevato per quanto riguarda la trombosi valvolare [TAVR n=12 (2.5%); chirurgia n=1 (0.2%); HR, IC 95%: 10.52, 1.37-89.93].

Analizzando gli endpoint dal 1° al 5° anno, il rischio di trombosi valvolare è rimasto sempre più elevato nei pazienti sottoposti a TAVR rispetto a quelli del braccio chirurgico [TAVR n=10 (2.1%); chirurgia n=1 (0.2%); HR, IC 95%: 8.72; 1.12-68.12].

Per il secondo endpoint co-primario, gerarchico, non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i due approcci (Win Ratio: 22.1/19.1=1.17, IC 0.90-1.51, p=0.25).

Per quanto riguarda gli aspetti legati alla sicurezza, questo studio ha considerato, sostanzialmente, l'incidenza di altre complicanze cardiache, al di là dei sanguinamenti che rientrano tra gli endpoint secondari.

Per quanto riguarda gli altri eventi cardiovascolari, quali infarto del miocardio, rivascularizzazione, intervento di bypass aorto-coronarico e impianto di pacemaker si è osservata un'incidenza "simile" tra i due gruppi. Rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia, in quelli nel gruppo TAVR è stata riportata una minor incidenza di sanguinamenti gravi [TAVR n=49 (10.2%); chirurgia n=64 (14.8%); HR, IC 95%: 0.65, 0.45-0.95].

### **Conclusioni degli autori**

Gli autori concludono che nei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica, a basso rischio chirurgico, sottoposti a TAVR o a sostituzione valvolare chirurgica, l'incidenza di eventi per i due co-primari endpoint compositi è risultata "simile" nei due gruppi, a seguito di un follow-up di cinque anni.

### **Finanziamento dello studio**

Lo studio è stato finanziato da Edwards Lifesciences.

## **Commento ai risultati**

### ***Vantaggi dello studio***

#### 1. Allocation concealment

L'attribuzione di ciascun paziente all'uno o all'altro gruppo è stata garantita, correttamente, utilizzando una randomizzazione centralizzata.

#### 2. Conflitti di interesse

L'articolo riporta con assoluta trasparenza che il protocollo dello studio è stato disegnato dallo sponsor, che quest'ultimo ha finanziato tutte le attività associate alla conduzione del trial, che lo sponsor ha partecipato alla selezione dei 71 centri coinvolti, alla raccolta dei dati, al monitoraggio dei risultati e all'analisi statistica.

### **Limiti dello studio**

#### 1. Disegno dello studio

Lo studio, per le sue caratteristiche non poteva essere che "in aperto". Tuttavia, per evitare almeno in parte il rischio di bias legato all'impossibilità di un mascheramento, lo studio avrebbe dovuto prevedere almeno una valutazione in cieco dei risultati.

#### 2. Randomizzazione

Nonostante una randomizzazione centralizzata, sono presenti, come evidenziato nella Tabella S2, importanti sbilanciamenti tra i due gruppi nelle condizioni basali. Probabilmente, gli autori hanno eseguito una randomizzazione "semplice", anziché prevedere una randomizzazione stratificata e la correzione di eventuali sbilanciamenti basali attraverso una analisi multivariata.

Per esempio, la percentuale di pazienti con scompenso cardiaco grave nel braccio assegnato a TAVR è circa un terzo in più rispetto al braccio chirurgico. Tale differenza, ai livelli abituali di confidenza, sarebbe considerata "significativa" [31.2% vs 23.8% RR= 1.31 p=0.0103]. Tutto ciò potrebbe aver causato, nel tempo, una riduzione della mortalità postoperatoria nel braccio di controllo contribuendo all'attenuazione della differenza tra i due bracci rilevata dagli autori a cinque anni.

#### 3. Le dimensioni campionarie

Il campione era stato tarato sul rischio dell'endpoint composito primario non gerarchico e su una ipotesi di non inferiorità [1]. La definizione di non inferiorità era basata su un approccio clinico: nel follow-up di un anno si sarebbe definito "non inferiore" un rischio di endpoint nel braccio di intervento non superiore al 35% rispetto al rischio osservato nel braccio di controllo. Nel calcolo della numerosità campionaria la quantità massima tollerata di falsi positivi (errore alfa) era del 5% e la quantità massima tollerata di falsi negativi (errore beta) era del 15%.

Lo stesso campione è stato poi utilizzato per analizzare i dati relativi ad un follow-up di cinque anni relativi a due endpoint co-primari e tarando, in questo caso, l'analisi su una ipotesi di superiorità. Il paradigma è stato quindi rovesciato in quanto la ricerca mirava ad accertare – nel lungo periodo – non una "non inferiorità", bensì una eventuale "superiorità" del TAVR nel ridurre l'incidenza dell'endpoint vs. l'approccio chirurgico classico.

Si ricorda che il calcolo della numerosità campionaria, nel caso di un'ipotesi di superiorità, è condizionato dagli errori alfa e beta programmati (vedi sopra) ma anche dalla definizione della differenza di rischio che ci si dovrebbe aspettare nel caso in cui l'ipotesi di superiorità risultasse soddisfatta. Poiché in questo caso tale differenza non è stata definita, resta incerta l'interpretazione dei risultati finali.

#### 4. Analisi dei risultati

I risultati sono stati analizzati utilizzando un approccio 'as treated' (AT), ovvero sono stati analizzati unicamente i pazienti che avevano iniziato la procedura assegnata dalla randomizzazione. In realtà, in un trial basato su una ipotesi di superiorità, come quello in oggetto, l'approccio raccomandato è l'analisi Intention To Treat (ITT). In una analisi ITT il denominatore per il calcolo dei rischi è rappresentato dal numero dei pazienti randomizzati ai singoli bracci (e non dal numero dei pazienti che hanno ricevuto in modo parziale o completo il trattamento assegnato dalla randomizzazione).

Un problema importante associato a questo approccio potrebbe consistere in diversità di prognosi tra i pazienti randomizzati inclusi e rispettivamente esclusi dall'analisi (attrition bias). In base ai dati riportati nell'articolo, il numero dei pazienti esclusi dall'analisi, rappresenta il 13% dei soggetti randomizzati. Solitamente perdite inferiori al 5% dei randomizzati si considerano trascurabili mentre perdite superiori al 20% si considerano estremamente gravi ma è da ribadire che anche perdite al follow-up modeste possono provocare a volte gravi distorsioni [2]. Vale la pena in questa sede sottolineare che la quantità di pazienti esclusi dall'analisi è risultata tripla nel braccio

assegnato a terapia chirurgica (controlli) rispetto a quella registrata nel braccio di intervento.

L'esclusione di pazienti gravi tra i controlli potrebbe aver favorito una distorsione dei risultati, riducendo la mortalità in questo braccio (sottocomponente dell'endpoint primario) e tendendo a favorire le conclusioni di "similitudine tra i due bracci" riportate dagli autori nella discussione.

#### 5. Come sono stati espressi gli endpoint

Il primo endpoint co-primario è stato valutato esprimendo i risultati in Hazard Ratio; il secondo esprimendo i risultati in Win ratio [3]. Quest'ultima è una procedura statistica solitamente poco utilizzata e destinata unicamente ad analisi di endpoint compositi. L'obiettivo principale del Win Ratio è valorizzare clinicamente i risultati pertinenti ai sottocomponenti dell'endpoint composito attribuendo loro un rango di importanza. L'analisi si svolge seguendo una procedura gerarchica, a partire dal sottocomponente dell'endpoint clinicamente più importante per finire col sottocomponente dell'endpoint clinicamente meno importante.

L'analisi viene condotta per ciascun sottocomponente accoppiando tutti i pazienti del braccio di intervento con tutti i pazienti del braccio di controllo. Il risultato finale è espresso da un rapporto tra vincite e perdite. In altre parole, ad ogni confronto un paziente nel braccio di intervento vince se non subisce l'evento o se lo subisce più tardivamente rispetto al paziente nel braccio di controllo; al contrario perde nelle condizioni opposte.

Un risultato espresso in Win ratio non è matematicamente confrontabile con un risultato espresso in modo usuale (ad es.: sotto forma di Rischio Relativo o di Hazard Ratio).

#### **Bibliografia:**

1. Hahn S. Understanding noninferiority trials. Korean J Pediatr v.55(11); 2012 Nov. PMC3510268 doi: 10.3345/kjp.2012.55.11.403]
2. Dettori J. R. Loss to follow-up. Evid Based Spine Care J. 2011 Feb; 2(1): 7-10. doi: 10.1055/s-0030-1267080 PMID: 22956930
3. Pocock SJ et al. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities European Heart Journal (2012) 33, 176-182. doi:10.1093/eurheartj/ehr352



# DARIDOREXANT

## L'AVVENTO DI UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'INSONNIA

I. Andretta - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

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

**QUVIVIQ®<sup>1</sup>:** compresse rivestite 25 mg, 50 mg

**Prezzo<sup>1</sup>:** 99€\*

**Titolare AIC<sup>1</sup>:** Idorsia Pharmaceuticals

**Classe di rimborsabilità<sup>2, 3</sup>:** C(nn)

**Regime di fornitura<sup>4</sup>:** RRL – Ricetta Ripetibile Limitativa - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno individuati dalle regioni o di specialisti - neurologo, psichiatra

**Data autorizzazione europea<sup>5</sup>:** 29/04/2022

**Data AIC in Italia<sup>1, 2</sup>:** 12/07/2022

**INDICAZIONE<sup>6</sup>:** QUVIVIQ® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da insonnia caratterizzata da sintomi presenti da almeno tre mesi e con un considerevole impatto sulla funzionalità durante il giorno

**POSOLOGIA<sup>6</sup>:** La dose raccomandata per gli adulti è di una compressa da 50 mg per notte, assunta per via orale la sera entro 30 minuti prima di coricarsi. Sulla base della valutazione clinica, alcuni pazienti potrebbero dover assumere una dose di 25 mg per notte. La dose massima giornaliera è 50 mg.

\*riferito al prezzo al pubblico per la confezione da 30 compresse (25 mg o 50 mg);

### Background

L'insonnia è un disturbo caratterizzato dalla difficoltà di indurre o mantenere il sonno, che causa di conseguenza un'alterazione del benessere psicofisico anche durante il giorno. Un sonno inadeguato risulta infatti associato a sonnolenza, difficoltà attentive e un generale peggioramento dell'umore, oltre a predisporre ad un aumentato rischio di sviluppare patologie come depressione e morbo di Alzheimer [7]. L'insonnia è il più frequente tra i disturbi neuropsichiatrici, interessando nella forma cronica dal 10 al 13% della popolazione italiana e nelle forme acute e transitorie fino al 60% [8].

La terapia cognitivo-comportamentale rappresenta il trattamento di prima linea per l'insonnia cronica negli adulti e, nel complesso, l'evidenza a favore è più forte che per i farmaci. La farmacoterapia non dovrebbe essere l'unico trattamento per l'insonnia e, pertanto, anche quando gli interventi cognitivo-comportamentale si rivelano insufficienti e risulta opportuno introdurre dei medicinali, questi dovrebbero essere sempre accompagnati da abitudini sane e terapia cognitivo-comportamentale.

L'obiettivo è dunque quello di costruire un approccio integrato che includa, oltre ai farmaci, gli interventi comportamentali ed il trattamento delle comorbidità rilevanti [9].

Le terapie farmacologiche che trovano attualmente un impiego nel trattamento dell'insonnia sono principalmente i farmaci che agiscono sui recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), ovvero le benzodiazepine e i farmaci Z (es. zolpidem, zopiclone). Questi medicinali, agendo da modulatori allosterici sul complesso recettoriale GABA-A, potenziano l'azione inibitoria del GABA, favorendo un aumento degli ioni cloruro entranti nella cellula e promuovendo così la sedazione. I farmaci Z, rispetto alle benzodiazepine, sembrano avere una maggiore selettività per alcuni sottotipi di subunità recettoriali, il che può limitare la gamma di effetti collaterali. Ad ogni modo, i farmaci appartenenti a entrambe le classi sono stati associati al rischio di comparsa di tolleranza, dipendenza e insonnia rebound alla sospensione, e possono causare sonnolenza e ridotta vigilanza al mattino successivo.

Inoltre, poiché possono deprimere la funzione respiratoria, potrebbero peggiorare un quadro di apnea ostruttiva notturna [7,9].

Di recente è stata introdotta una nuova classe farmacologica per il trattamento dell'insonnia, caratterizzata da un meccanismo d'azione completamente diverso: i doppi antagonisti del recettore dell'orexina (dual orexin receptor antagonist, DORAs) [10]. Le orexine (orexina A e orexina B) sono neuropeptidi che agiscono sui propri recettori per stimolare lo stato di veglia. I doppi antagonisti del recettore dell'orexina, pertanto, andando a contrastare l'attivazione dei recettori dell'orexina 1 e dell'orexina 2, riducono il segnale di veglia, favorendo il sonno [6]. Il daridorexant è un nuovo farmaco appartenente alla classe dei DORAs, che ha ricevuto il parere positivo dal comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA nell'aprile 2022 [5]. Successivamente, il farmaco ha ottenuto l'AIC in Italia e risulta attualmente collocato in classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità [2,3]. Il daridorexant è prescrivibile solamente da parte dei centri specializzati nei disturbi del sonno individuati dalle Regioni o dagli specialisti neurologo o psichiatra.

## **Efficacia clinica**

L'efficacia di daridorexant nell'insonnia è stata valutata mediante due studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (Studio 1, NCT03545191; Studio 2, NCT03575104) [7].

Entrambi gli studi consistevano in un iniziale periodo di screening ed un periodo di run-in con placebo in singolo cieco. Nel periodo di run-in (13-24 giorni) sono stati effettuati esami di polisonnografia per due notti consecutive, in modo da definire i valori al baseline. In seguito, i partecipanti eleggibili sono stati randomizzati 1:1:1 per ricevere placebo oppure due differenti dosaggi di daridorexant (Studio 1: 25 mg, 50 mg; Studio 2: 10 mg, 25 mg). Il trattamento assegnato è stato somministrato una volta al giorno per 3 mesi, in doppio cieco. Infine, dopo un periodo di 7 giorni di run-out con placebo in singolo cieco, i partecipanti hanno potuto optare per la partecipazione ad uno studio di estensione della durata di 9 mesi (NCT03679884). In alternativa, sono stati seguiti per un periodo di follow-up per la valutazione della sicurezza di 23 giorni.

Gli studi hanno arruolato pazienti adulti che presentavano un disturbo di insonnia di intensità moderata o grave allo screening. Gli endpoint primari dello studio erano il cambiamento al mese 1 e al mese 3, rispetto al baseline, del tempo di veglia dopo l'inizio del sonno (wake time after sleep onset, WASO) e della latenza al sonno persistente (latency to persistent sleep, LPS), misurati mediante polisonnografia.

Gli endpoint secondari erano il cambiamento al mese 1 e al mese 3, rispetto al baseline, del tempo totale di sonno e del punteggio ottenuto nel dominio sonnolenza del questionario IDSIQ (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire), riportati dal paziente stesso mediante compilazione di un diario digitale.

3326 soggetti sono stati selezionati per l'inclusione nello Studio 1, di cui 930 sono stati randomizzati a ricevere daridorexant 25 mg (n=310), daridorexant 50 mg (n=310) o placebo (n=310). Nello Studio 2 sono stati selezionati 3683 partecipanti, di cui 924 sono poi stati assegnati a ricevere daridorexant 10 mg (n=307), daridorexant 25 mg (n=309) o placebo (n=308). Tra le ragioni più comuni che hanno portato al fallimento dello screening vi era la presenza di apnea/ipopnea, che rappresentava un criterio di esclusione. Sono stati inoltre esclusi i partecipanti che non hanno raggiunto i criteri previsti di sonno riferito tramite diario o di sonno valutato oggettivamente mediante polisonnografia durante il periodo di run-in.

Dei 930 partecipanti randomizzati nello Studio 1 e dei 924 nello Studio 2, rispettivamente 853 (92%) e 856 (93%) hanno completato il trattamento in doppio cieco. Nello Studio 1, sia il WASO sia la LPS si sono dimostrati significativamente ridotti dal baseline sia nel gruppo trattato con daridorexant 50 mg sia in quello trattato con daridorexant 25 mg, rispetto al gruppo placebo, a entrambe le tempistiche rilevate (mese 1 e mese 3). Nello Studio 2, il WASO è risultato significativamente ridotto tra i partecipanti al gruppo con daridorexant 25 mg rispetto al gruppo placebo, ma non sono state osservate differenze significative nella LPS. Inoltre, non sono emerse differenze statisticamente significative né per il WASO né per la LPS per il gruppo trattato con daridorexant 10 mg. I risultati relativi agli outcome primari sono riportati in dettaglio nella Tabella 1. Per quanto riguarda gli outcome secondari, nello Studio 1 il tempo totale di sonno riferito dal paziente è risultato significativamente aumentato rispetto al baseline nel gruppo daridorexant 50 mg se confrontato con placebo, sia al mese 1 sia al mese 3. Allo stesso modo, anche il punteggio del dominio sonnolenza dell'IDSIQ si è significativamente ridotto rispetto al baseline a entrambe le tempistiche rispetto al placebo. Risultati simili sono emersi per il gruppo trattato con daridorexant 25 mg per quanto riguarda il tempo totale di sonno, significativamente aumentato, ma non per lo score del dominio sonnolenza dell'IDSIQ, che non ha presentato differenze significative né al mese 1 né al mese 3. Analogamente, nello Studio 2, il tempo di sonno totale era significativamente aumentato per il gruppo daridorexant 25 mg rispetto al placebo sia al mese 1 sia al mese 3, mentre il punteggio del dominio sonnolenza dell'IDSIQ non ha dimostrato cambiamenti significativi. Per il gruppo trattato con daridorexant 10 mg non sono invece state osservate differenze significative per nessuno dei due outcome secondari rispetto al placebo.

**Tabella 1:** Riassunto dei risultati relativi agli endpoint primari (least squares mean, intervallo di confidenza 95%).

	Studio 1			Studio 2		
	Daridorexant 50 mg (N=310)	Daridorexant 25 mg (N=310)	Placebo (N=310)	Daridorexant 25 mg (N=309)	Daridorexant 10 mg (N=307)	Placebo (N=308)
<b>WASO al mese 1 (minuti)</b>						
Differenza dal baseline (95%CI)	-29.0 (-32.7, -25.3)	-18.4 (-22.1, -14.7)	-6.2 (-9.9, -2.5)	-24.2 (-28.5, -19.9)	-15.3 (-19.5, -11.1)	-12.6 (-16.8, -8.3)
Differenza rispetto a placebo (95%CI)	-22.8 (-28.0, -17.6)	-12.2 (-17.4, -7.0)	-	-11.6 (-17.6, -5.6)	-2.7 (-8.7, 3.2)	-
p value	p<0.0001	p<0.0001	-	p=0.0001	p=0.37	-
<b>WASO al mese 3 (minuti)</b>						
Differenza dal baseline (95%CI)	-29.4 (-33.4, -25.4)	-23.0 (-27.0, -19.0)	-11.1 (-15.1, -7.1)	-24.3 (-29.0, -19.5)	-16.0 (-20.7, -11.2)	-14.0 (-18.8, -9.2)
Differenza rispetto a placebo (95%CI)	-18.3 (-23.9, -12.7)	-11.9 (-17.5, -6.2)	-	-10.3 (-17.0, -3.5)	-2.0 (-8.7, 4.8)	-
p value	p<0.0001	p<0.0001	-	p=0.0028	p=0.57	-
<b>LPS al mese 1 (minuti)</b>						
Differenza dal baseline (95%CI)	-31.2 (-34.5, -27.9)	-28.2 (-31.5, -24.8)	-19.9 (-23.2, -16.5)	-26.5 (-30.6, -22.3)	-22.6 (-26.7, -18.5)	-20.0 (-24.1, -15.9)
Differenza rispetto a placebo (95%CI)	-11.4 (-16.0, -6.7)	-8.3 (-13.0, -3.6)	-	-6.5 (-12.3, -0.6)	-2.6 (-8.4, 3.2)	-
p value	p<0.0001	p=0.0005	-	p=0.030	p=0.38	-
<b>LPS al mese 3 (minuti)</b>						
Differenza dal baseline (95%CI)	-34.8 (-38.1, -31.5)	-30.7 (-34.0, -27.4)	-23.1 (-26.5, -19.8)	-28.9 (-33.4, -24.4)	-23.1 (-27.6, -18.6)	-19.9 (-24.4, -15.4)
Differenza rispetto a placebo (95%CI)	-11.7 (-16.3, -7.0)	-7.6 (-12.3, -2.9)	-	-9.0 (-15.3, -2.7)	-3.2 (-9.5, 3.1)	-
p value	p<0.0001	p=0.0015	-	p=0.0053	p=0.32	-

Dai due studi clinici registrativi è emerso dunque che il dosaggio di daridorexant 10 mg non ha efficacia nel trattamento dell'insonnia, la dose di 25 mg ha mostrato prove di efficacia solo sulle variabili relative al sonno, mentre

la dose più alta (50 mg) è risultata efficace sia su induzione, mantenimento e qualità sonno, sia sul miglioramento dei sintomi diurni, misurati mediante il punteggio del dominio sonnolenza del questionario IDSIQ [7].

## Sicurezza

Gli endpoint di sicurezza includevano, oltre agli eventi avversi segnalati, gli effetti sedativi residui al mattino successivo e, all'interruzione del trattamento, l'insonnia rebound e i sintomi di astinenza. L'insonnia rebound è stata valutata come cambiamento di WASO e LPS dal baseline alla prima notte del periodo di run-out con placebo e variazione del tempo totale di sonno riferito dal paziente dal baseline rispetto alla media di una settimana di run-out. I sintomi di astinenza sono stati invece rilevati mediante Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire, dall'ultima valutazione durante il trattamento in doppio cieco fino alla fine del periodo di run-out, ed il verificarsi di eventi avversi rilevanti.

Gli eventi avversi si sono verificati con prevalenza simile in entrambi gli studi registrativi e la frequenza di eventi avversi gravi è stata bassa e comparabile tra tutti i gruppi di trattamento. Gli eventi avversi più comuni sono stati rinofaringite e cefalea, mentre gli eventi associati ad eccessiva sonnolenza diurna sono stati riportati in meno dell'1% dei partecipanti. Le variazioni dei valori di WASO, LPS e tempo totale di sonno riferito indicano un'assenza di insonnia rebound, sebbene non siano stati confrontati statisticamente, e non si sono verificati sintomi associati ad astinenza. I dati di sicurezza rilevati nei due studi sono riportati in Tabella 2 [7].

**Tabella 2: Eventi avversi (numero, percentuale).**

	Studio 1			Studio 2		
	Daridorexant 50 mg (N=308)	Daridorexant 25 mg (N=310)	Placebo (N=309)	Daridorexant 25 mg (N=308)	Daridorexant 10 mg (N=306)	Placebo (N=306)
Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento	3 (1%)	7 (2%)	10 (3%)	4 (1%)	6 (2%)	7 (2%)
Nasofaringite	20 (6%)	21 (7%)	20 (6%)	13 (4%)	32 (10%)	16 (5%)
Cefalea	19 (6%)	16 (5%)	12 (4%)	15 (5%)	12 (4%)	11 (4%)
Fatigue	7 (2%)	7 (2%)	2 (1%)	11 (4%)	7 (2%)	2 (1%)
Vertigini	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)	6 (2%)	4 (1%)	4 (1%)
Sonnolenza	5 (2%)	11 (4%)	6 (2%)	10 (3%)	6 (2%)	4 (1%)
Caduta	1 (<1%)	1 (<1%)	8 (3%)	3 (1%)	4 (1%)	3 (1%)
Sonnolenza diurna eccessiva	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)



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

## Visto dagli altri:

### **NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)<sup>11</sup>**

Daridorexant è raccomandato per il trattamento dell'insonnia negli adulti affetti da sintomi che durano per 3 notti o più a settimana per almeno 3 mesi, e il cui funzionamento diurno risulta sensibilmente compromesso, solo se la terapia cognitivo comportamentale per l'insonnia è stata provata ma non ha funzionato, o se non è disponibile, o non è adatta per il paziente.

### **HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)<sup>12</sup>**

Parere favorevole al rimborso per l'utilizzo negli adulti per il trattamento dell'insonnia caratterizzata da sintomi presenti da almeno 3 mesi e con impatto significativo sul funzionamento durante il giorno.

### **INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG)<sup>13</sup>**

Poiché non è disponibile alcuno studio di rilievo per la valutazione del beneficio aggiuntivo, non è dimostrato alcun vantaggio aggiuntivo del daridorexant rispetto alla terapia comparativa adeguata.

## In conclusione

Il daridorexant è un farmaco appartenente alla nuova classe farmacologica dei DORAs. A differenza delle benzodiazepine, che agiscono inducendo una sedazione globale, il daridorexant agisce andando a inibire il signaling di neuropeptidi che promuovono la veglia. Questo consente di favorire il sonno senza alterare la proporzione delle fasi del sonno, come valutato mediante polisonnografia nei pazienti che soffrono di insonnia [6,7]. Inoltre, il profilo farmacocinetico del daridorexant risulta adatto al trattamento dell'insonnia, in quanto circa l'80% del farmaco viene eliminato entro le prime 8 ore dalla somministrazione e non vi è accumulo rilevante dopo somministrazioni ripetute. In questo modo si minimizza la presenza di effetti sedativi residui al mattino e, al contrario, la miglior qualità del sonno consente un miglioramento del-

le prestazioni psicofisiche durante il giorno [7].

Negli studi clinici, il daridorexant ha dimostrato un buon profilo di sicurezza ed un'assenza di insonnia rebound e sintomi di astinenza indicativi di una dipendenza fisica dopo l'interruzione del trattamento. A differenza dei farmaci modulatori del recettore del GABA, il trattamento con daridorexant può essere interrotto senza una riduzione graduale della dose [6]. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e l'opportunità di proseguire la terapia deve essere valutata entro 3 mesi dall'inizio e, successivamente, con cadenza periodica [6]. In conclusione, sembra che daridorexant possa diventare un'opzione terapeutica alternativa a quelle presenti nel panorama odierno per migliorare la qualità di vita dei pazienti che soffrono dall'insonnia [14].

## Bibliografia:

1. <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>
2. GU Serie Generale n.160 del 11-07-2022
3. GU Serie Generale n.176 del 29-07-2023
4. GU Serie Generale n.13 del 17-01-2023
5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq>
6. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Quviviq, disponibile al link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_it.pdf)
7. Mignot E et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol.* 2022 Feb;21(2):125-139. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00436-1.
8. Palagini L et al. Valutazione e trattamento dell'insonnia nella pratica clinica e ai tempi di CoViD-19 in Italia: raccomandazioni del panel di esperti e della task-force integrata di cinque società scientifiche. *Riv Psichiatr* 2020;55(6):337-341. doi 10.1708/3503.34891
9. <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults>
10. Roch C et al. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Oct;238(10):2693-2708. doi: 10.1007/s00213-021-05954-0.
11. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta922/resources/daridorexant-for-treating-longterm-insomnia-pdf-82615544244421>
12. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3443615/fr/quviviq-daridorexant-insomnie-chronique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3443615/fr/quviviq-daridorexant-insomnie-chronique)
13. [https://www.iqwig.de/download/a22-123\\_daridorexant\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-123_daridorexant_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
14. Ziemichód W et al. A Comprehensive Review of Daridorexant, a Dual-Orexin Receptor Antagonist as New Approach for the Treatment of Insomnia. *Molecules*. 2022 Sep 16;27(18):6041. doi: 10.3390/molecules27186041



# Rischi e benefici della cannabis: una grande revisione critica del British Medical Journal



L. Bozzini - Farmacista, fondatore della rivista *Dialogo sui Farmaci* e collaboratore di *InfoFarma*  
I. Andretta - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova  
G. Brazzale - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, ULSS9 Scaligera

## Background

La *Cannabis sativa* L. contiene un elevato numero di cannabinoidi, di cui quelli più rilevanti da un punto di vista clinico sono il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (THC) ed il cannabidiolo (CBD), che sono in grado di interagire con i recettori per i cannabinoidi, CB1 e CB2. I recettori CB1 sono espressi su diversi organi e tessuti periferici, tuttavia il principale sito di localizzazione è rappresentato dalle cellule del sistema nervoso centrale, e gli effetti psicoattivi della cannabis derivano proprio dalla stimolazione dei recettori CB1 a questo livello. I recettori CB2 sono invece espressi maggiormente sulle cellule immunocompetenti, dove sono coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria, ma sono presenti anche sui neuroni, seppur in misura inferiore rispetto ai CB1 [1,2]. Il THC è un agonista parziale dei recettori dei cannabinoidi CB1 e CB2 e rappresenta il principale agente psicotropo della cannabis. Esso si è dimostrato infatti in grado di modulare, tramite il legame con i recettori CB1, la trasmissione dopaminergica a livello del nucleus accumbens, generando una sensazione di piacere. Diversamente, il CBD non presenta un'attività psicotropa rilevabile e agisce da debole antagonista sui recettori dei cannabinoidi, andando a ridurre gli effetti psicoattivi del THC. [1-3] Entrambi i composti possiedono tuttavia proprietà terapeutiche e, proprio in virtù dei molteplici effetti dimostrati, l'utilizzo a scopo medico della cannabis trova luogo in molte indicazioni, tra cui ad esempio la riduzione della spasticità nella sclerosi multipla, l'azione analgesica nel trattamento del dolore neurogeno, l'effetto antiemetico contro nausea e vomito, la stimolazione dell'appetito nei pazienti cachettici, il trattamento di ansia, insonnia ed epilessia [2,4-6].

Ad oggi, in Italia sono disponibili in commercio due specialità medicinali a base di cannabinoidi: Sativex® ed Epidyolex® [7]. Il primo, la cui composizione include estratti di foglie e fiori di cannabis, contiene sia il THC sia il CBD ed è indicato nel trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità moderata - grave dovuta alla sclerosi multipla [8]. Il secondo contiene invece solamente il CBD e viene impiegato nel trattamento di crisi epilettiche associate a patologie quali la sindrome di Lennox-Gastaut, la sindrome di Dravet o la sclerosi tuberosa complessa [9]. Sono reperibili poi alcuni tipi di sostanze di origine vegetale contenenti cannabinoidi, ad esempio le infiorescenze di

cannabis di produzione nazionale Cannabis FM1 e FM2 prodotte dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze e le infiorescenze di cannabis che vengono importate in Italia provenienti dall'Office of medicinal cannabis olandese in diverse varietà vegetali, come Bedrocan, Bediol e Bedica [7, 10]. Queste possono essere utilizzate nella preparazione di galenici magistrali, come capsule, cartine, o estratto oleoso. Inoltre, sono disponibili in commercio estratti di cannabis industriali, titolati, destinati alla preparazione di galenici magistrali [7].

## Problema clinico

Un numero crescente di Paesi consente l'uso della cannabis per scopi medicali e, sempre di più, anche ricreativi, e in molte parti del mondo soggetti malati e sani possono disporre di prodotti a base di cannabis o derivati. Tuttavia, nonostante queste facilitazioni all'accesso, resta aperto il dibattito sui potenziali rischi della cannabis. Poiché i tassi di consumo continuano costantemente a salire, si ha un progressivo accumulo di dati sui benefici e rischi conseguenti. Di recente, il British Medical Journal ha pubblicato una grande revisione della letteratura disponibile sull'utilizzo di cannabis [1].

## Caratteristiche della revisione

Ha partecipato allo studio un team internazionale di esperti di 32 centri: Australia, Canada, Corea del Sud, Germania, Grecia, Italia, Spagna, Svezia, UK, USA. Notevole il contributo di centri italiani, 10, di cui 4 veneti: Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova; Dipartimento di Salute Mentale, AULSS 3 Serenissima, Mestre; Dipartimento di Salute Mentale, AULSS 7 Pedemontana; Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona (prof. Corrado Barbui). Lo studio si presenta come una revisione ad ombrello (umbrella review), ovvero una metanalisi di metanalisi. Si tratta cioè di un'indagine che prende in esame precedenti revisioni in materia e, sulla base dei risultati di studi controllati randomizzati (RCT) e di studi osservazionali (caso-controllo e di coorte) si è posta l'obiettivo di valutare sistematicamente l'attendibilità e la certezza della connessione tra cannabis, cannabinoidi e medicinali a base di cannabis e la salute delle persone.

## Metanalisi esaminate

Nella revisione finale sono state valutate un totale di 101 pubblicazioni, di cui 50 metanalisi di studi osservazionali e 51 di RCT. Gli studi, in cui sono stati valutati gli effetti sulla salute di diverse combinazioni di cannabis, cannabinoidi e medicinali a base di cannabis, sono apparsi in letteratura tra il 2008 e il 2022. Quando due o più metanalisi esaminavano la stessa associazione, solo quella che includeva il maggior numero di studi veniva presa in considerazione per la revisione. Nelle metanalisi di RCT, gli outcome primari erano la sicurezza e l'efficacia dei cannabinoidi sui sintomi target (ad es. le convulsioni nell'epilessia). Gli outcome secondari erano tutti gli outcome riportati nelle metanalisi degli studi osservazionali. I ricercatori hanno valutato la qualità delle evidenze classificando le metanalisi di RCT come ad attendibilità alta, moderata, bassa o criticamente bassa secondo il metodo GRADE, mentre i risultati ottenuti da studi osservazionali sono stati classificati in cinque livelli a seconda della forza delle prove di potenziale rischio o fattori protettivi: convincente, altamente suggestivo, suggestivo, debole e non significativo. Il CBD è stato valutato specificamente in sette metanalisi, mentre altre hanno considerato diverse combinazioni di cannabis, cannabinoidi, THC e medicinali tra cui nabiximols, dronabinol, nabilone, levonantradol e CT3. Particolare attenzione è stata riservata ai risultati convergenti da diversi disegni di studio.

## Potenziati rischi legati all'uso di cannabis

Tra tutte le associazioni metanalitiche, supportate da dati almeno suggestivi ottenuti da studi osservazionali e da una certezza moderata dagli RCT, è emerso che l'uso di cannabis e derivati appare associato ad un rischio più elevato di psicosi nella popolazione generale, in particolare negli adolescenti (quando lo sviluppo del cervello è ancora

in corso) e di recidive nei pazienti con pregresse psicosi. Inoltre, l'uso di cannabis può essere associato alla comparsa di altri sintomi psichiatrici, tra cui depressione e mania, nonché deficit di memoria e apprendimento, ritardo nel ricordo visivo e verbale. Ciò che desta particolare preoccupazione è il fatto che l'età di insorgenza dei disturbi legati all'uso di cannabis coincide con l'età di picco di esordio della maggior parte dei disturbi di salute mentale, ad esempio la schizofrenia. L'evidenza suggerisce anche che l'uso di cannabis e derivati sia correlato ad un maggior rischio di incidenti automobilistici, che potrebbe essere spiegato dalla comparsa di sonnolenza, capogiri, vertigini, disturbi visivi e disorientamento.

Se assunta durante la gravidanza, la cannabis può avere anche effetti dannosi sulla prole e causare un parto pretermine o basso peso alla nascita.

## Potenziale terapeutico della cannabis

Dai dati emersi dalla revisione delle metanalisi si evince che il CBD è in grado di ridurre le crisi convulsive in alcune forme di epilessia in bambini e adulti, tra cui la sindrome di Lennox-Gastaut e la sindrome di Dravet. Inoltre, i medicinali a base di cannabis si sono dimostrati utili nel trattamento del dolore e della spasticità della sclerosi multipla, del dolore cronico associato a varie condizioni e nelle cure palliative. Infine, la cannabis e i suoi derivati possono essere utili in presenza di nausea e vomito in persone con condizioni cliniche miste e di insonnia in pazienti con cancro. Tuttavia, la rilevanza clinica deve essere considerata prima di una possibile incorporazione di cannabis e derivati in linee guida cliniche. Sono ad esempio da calcolare gli NNT per ottenere benefici, il rapporto rischio/beneficio e l'efficacia e la sicurezza comparative con opzioni terapeutiche alternative.



### FOCUS SUL CANNABIDIOLIO

Il CBD non possiede attività psicotropa, e ciò lo rende meno incline ad essere impiegato in modo non appropriato. Inoltre, sembra essere sicuro per quanto riguarda l'insorgenza di sintomi psichiatrici e, al contrario, se somministrato assieme al THC può ridurre gli effetti psicotropi dati da quest'ultimo. [1,3,11]. Come già anticipato, in Italia, il CBD viene commercializzato come specialità medicinale sotto forma di soluzione orale (Epidyolex®), indicato nei pazienti a partire da 2 anni di età come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut o a sindrome di Dravet e, a seguito dell'estensione di indicazione autorizzata lo scorso anno, anche come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa [7,9,12]. Il CBD è inoltre prescrivibile come preparato galenico magistrale, ad esempio sotto forma di estratto oleoso, che si ottiene a partire da infiorescenze caratterizzate da un contenuto molto basso di THC, come Bedrolite (THC<0,4%, CBD 9%) e Pedanios 1/9 (THC<1%, CBD 9%).

Numerosi studi hanno esaminato le proprietà del CBD per diverse indicazioni terapeutiche, tra cui ad esempio il trattamento di ansia, schizofrenia, fibromialgia e morbo di Crohn. Tuttavia, le prove più convincenti a sostegno dell'uso terapeutico del CBD riguardano il trattamento dell'epilessia [11]. Gli studi di farmacodinamica del CBD hanno portato alla luce una moltitudine di bersagli molecolari. Oltre all'attività sui recettori dei cannabinoidi, il CBD è infatti in grado di interagire anche con molti altri target, tra cui ad esempio il recettore vanilloide a potenziale transitorio (TRPV), il recettore della serotonina (5-HT1A) e il recettore 55 accoppiato alla proteina G (GPR55) [11]. I meccanismi con cui il CBD esercita i suoi effetti anticonvulsivanti non sono noti con precisione, tuttavia, non risulta esserci un'interazione con i recettori dei cannabinoidi. Il CBD agisce riducendo l'ipereccitabilità neuronale mediante la modulazione del calcio intracellulare tramite l'interazione con GPR55 e TRPV1, e la modulazione della trasduzione del segnale mediata dall'adenosina [9].

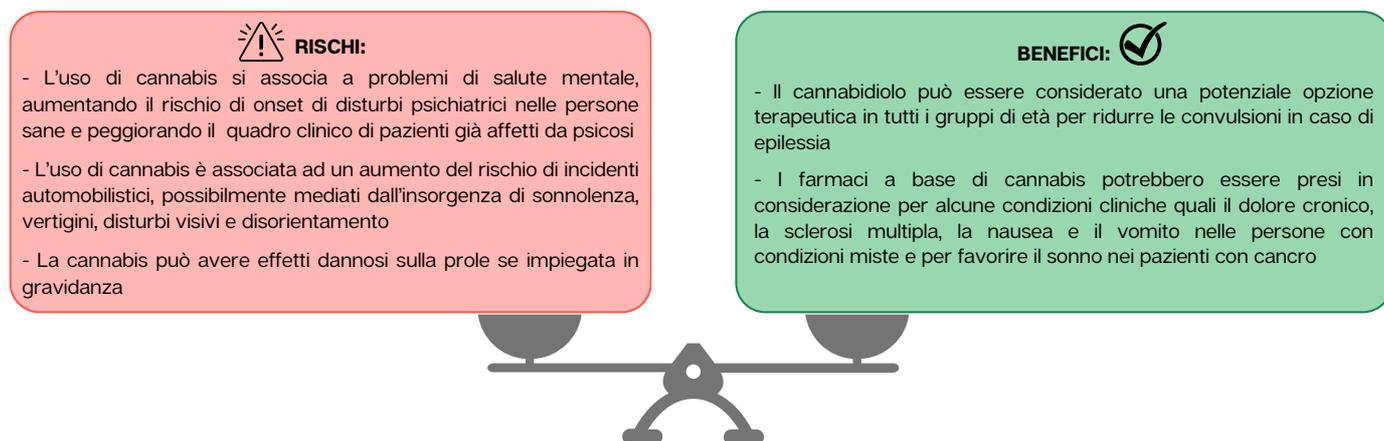
## Conclusioni

Dalla revisione del British Medical Journal emergono prove a supporto del fatto che l'uso di cannabis si associa a problemi di salute mentale e cognitiva. Poiché l'evidenza suggerisce tale correlazione, la cannabis dovrebbe essere evitata negli adolescenti e nei giovani adulti, in quanto lo sviluppo cerebrale è ancora in corso e in questa fascia di età è fondamentale favorire una buona capacità cognitiva per ottimizzare il rendimento scolastico e l'apprendimento. Inoltre, la cannabis andrebbe evitata nei soggetti che guidano e nelle donne in gravidanza.

Al contrario, dati favorevoli emergono soprattutto per l'uso di cannabidiolo, che non possiede attività psicotropa e rappresenta un'opzione terapeutica in alcune forme di epilessia.

Infine, i farmaci a base di cannabis possono essere presi in considerazione per il trattamento di alcune condizioni quali dolore cronico, spasticità nella sclerosi multipla, nausea, vomito e insonnia [1]. Occorre tuttavia tenere presente che la letteratura scientifica sull'impiego di cannabis a scopo medico è da ritenersi ancora inconclusiva e ulteriori ricerche sono necessarie per ottenere evidenze definitive. Pertanto, la cannabis non può essere considerata una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali [4].

**Figura 1:** Rischi e benefici di cannabis e derivati secondo le conclusioni della revisione del British Medical Journal [1]



## Bibliografia:

1. Solmi M et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2023 Aug 30;382:e072348. doi: 10.1136/bmj-2022-072348.
2. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008 Jan;153(2):199-215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442.
3. Hudson R et al. Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of Δ-9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation. *J Neurosci*. 2019 Oct 30;39(44):8762-8777. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0708-19.2019.
4. Decreto 9 novembre 2015. "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972". GU n. 279 del 30 novembre 2015.
5. Legge 172 del 4 dicembre 2017, articolo 18-quater. "Produzione e trasformazione di Cannabis per uso medico". GU n. 284 del 5 dicembre 2017.
6. Delibera della Giunta Regionale n. 750 del 4.6.2019. "Aggiornamento della disciplina relativa all'erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche in attuazione alle disposizioni introdotte dal decreto legge 16 ottobre 2017, n.148, convertito con modificazioni dalla legge 4 dicembre 2017, n.17. Revisione delle indicazioni di rimborsabilità". BUR n. 65 del 18 giugno 2019

7. <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>
8. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Sativex®
9. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Epidyolex®
10. SIFO. Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR. Disponibile al link: [https://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/medicinali-cannabinoidi/Linee\\_di\\_indirizzo\\_per\\_l'utilizzo\\_dei\\_medicinali\\_a\\_base\\_di\\_cannabinoidi\\_a\\_carico\\_del\\_SSR.pdf](https://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/medicinali-cannabinoidi/Linee_di_indirizzo_per_l'utilizzo_dei_medicinali_a_base_di_cannabinoidi_a_carico_del_SSR.pdf)
11. Britch SC et al. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jan;238(1):9-28. doi: 10.1007/s00213-020-05712-8.
12. GU Serie Generale n.215 del 14-09-2022
13. VigiBase, database globale dell'OMS sulle sospette reazioni avverse da farmaci, sviluppato e mantenuto dall'Uppsala Monitoring Centre (UMC). 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.



# La nascita della Common Sense Oncology



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

È stato istituito un nuovo movimento nella comunità oncologica internazionale, il cui obiettivo è quello di garantire che la cura del cancro sia incentrata sui pazienti e sugli outcome che davvero contano per loro.

L'oncologia si ritrova infatti ad affrontare diverse problematiche a livello globale. In primis, l'oncologia dovrebbe adottare un approccio terapeutico che dà priorità alle esigenze dei pazienti, promuovendo i trattamenti che migliorano la sopravvivenza e la qualità della vita. Ciò potrebbe sembrare un'ovvietà, eppure, molti dei nuovi trattamenti approvati non offrono grandi benefici clinici e, al contrario, causano importanti effetti collaterali e rappresentano tempo perso per i pazienti, trascorso in ospedale anziché con i propri cari.

Tale problematica viene ulteriormente aggravata dall'inequità che, ancora oggi, si riscontra nella cura del cancro a livello internazionale. Si assiste infatti ad un paradosso per cui, da un lato, in alcune circostanze si ricorre ad un uso eccessivo di trattamenti associati a benefici clinici molto esigui, dall'altro, invece, molti pazienti in diverse parti del mondo non hanno accesso non solo a quei trattamenti che potrebbero fare la differenza sul decorso della malattia, ma neanche ad adeguate terapie antidolorifiche e cure palliative.

Spesso, ciò che guida la ricerca sul cancro sono gli interessi commerciali, piuttosto che quelli dei pazienti. Ad esempio, la maggior parte dei finanziamenti si concentra sulla ricerca di nuovi farmaci antitumorali a scapito di nuovi approcci di chirurgia o radioterapia, le quali curano complessivamente molti più pazienti rispetto alle terapie farmacologiche.

Inoltre, un importante fattore da considerare è l'assenza di una comunicazione chiara al paziente sull'entità di benefici e rischi associati alle terapie. È necessario garantire che i pazienti siano informati sulle scelte terapeutiche.

Per risolvere questi problemi è necessario intervenire apportando dei cambiamenti su più fronti e, a tale scopo, nasce il movimento Common Sense Oncology (CSO). Il movimento, che mira allo sviluppo di un approccio in oncologia incentrato sul paziente, è supportato da oncologi, accademici e pazienti di tutto il mondo. La mission, la vision ed i principi che guidano tale iniziativa vengono riportati nel Box a fianco.

## **Mission**

Garantire che la cura del cancro si concentri sugli outcome che contano per i pazienti.

## **Vision**

I pazienti hanno accesso ai trattamenti che comportano miglioramenti significativi sugli outcome che contano, indipendentemente da dove vivono o dal loro sistema sanitario. Per realizzare ciò, la CSO mira ai seguenti punti:

- gli outcome importanti per i pazienti devono essere al centro di ogni trial registrativo di farmaci e dovrebbero rappresentare lo standard anche nelle decisioni del mondo regolatorio
- i risultati dei trial vanno riportati in maniera trasparente e con un linguaggio che può essere compreso chiaramente sia dagli oncologi sia dai pazienti
- ai pazienti vengono comunicate chiaramente le opzioni terapeutiche affinché possano prendere decisioni informate, in linea coi propri obiettivi e valori
- gli unici trattamenti registrati, rimborsati e raccomandati sono quelli che migliorano significativamente la vita dei pazienti
- la CSO, fondata sull'evidence-based medicine e sulla valutazione critica della letteratura, diventa componente curriculare fondamentale per i programmi di formazione in oncologia
- i sistemi sanitari investono sia nello sviluppo di nuovi trattamenti sia nel garantire che i pazienti abbiano accesso a trattamenti di comprovata efficacia

## **Principi guida**

1. L'accesso a cure oncologiche di qualità è un diritto umano fondamentale: a nessuno dovrebbe essere negato l'accesso a una terapia efficace e nessuno deve essere costretto alla rovina finanziaria per accedere a un trattamento oncologico.
2. Le esigenze dei pazienti e della società dovrebbero guidare la ricerca in oncologia e l'erogazione delle cure.
3. Il coinvolgimento del paziente e del pubblico è essenziale quando si prendono decisioni politiche.
4. I pazienti dovrebbero aspettarsi che i trattamenti antitumorali raccomandati migliorino significativamente la loro sopravvivenza o la qualità della vita.
5. Il processo decisionale condiviso tra pazienti e oncologi dovrebbe essere basato sui valori del paziente e fondato sull'evidence-based medicine e sulla valutazione critica della letteratura.
6. I trattamenti antitumorali dovrebbero avere un prezzo equo e adatto al contesto in cui vengono utilizzati.
7. L'equità nell'accesso a cure di alta qualità dovrebbe essere prioritaria tanto quanto l'innovazione e la ricerca di nuovi trattamenti.
8. Un'assistenza oncologica globale e incentrata sul paziente deve includere l'integrazione tempestiva degli aspetti psicosociale e cure palliative.

## **Bibliografia:**

Booth CM et al. Common Sense Oncology: outcomes that matter. *Lancet Oncol.* 2023 Aug;24(8):833-835. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00319-4.

## NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 20 settembre 2023 al 15 dicembre 2023

A cura di: Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

### NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Ramipril/ Bisoprololo</b>	Ramilolo® Sandoz 30 cps <b>2,5 mg + 1,25 mg</b> (€ 4,89) 30 cps <b>2,5 mg + 2,5 mg</b> (€ 4,81) 30 cps <b>5 mg + 2,5 mg</b> (€ 5,03) 30 cps <b>5 mg + 5 mg</b> (€ 6,65) 30 cps <b>10 mg + 5 mg</b> (€ 8,73) 30 cps <b>10 mg + 10 mg</b> (€ 9,09)  Classe: A Ricetta: RR	<u>Dosaggio da 2,5 + 2,5, 5 + 2,5 mg, 5 + 5 mg, 10 + 5 mg, 10 + 10 mg</u> Terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o dell'ipertensione con coesistente sindrome cronica coronarica: - in pazienti con malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (storia di coronaropatia o ictus o malattia vascolare periferica) oppure - diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare e/o scompenso cardiaco con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dalla fase acuta di infarto miocardico in pazienti con segni clinici di scompenso cardiaco, quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto). In pazienti adulti adeguatamente controllati con ramipril e bisoprololo somministrati contemporaneamente allo stesso livello di dose.  <u>Dosaggio da 2,5 mg + 1,25 mg</u> Terapia sostitutiva per il trattamento della sindrome coronarica cronica (in pazienti con una storia di infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione) e/o insufficienza cardiaca cronica con ridotta funzionalità sistolica ventricolare sinistra in pazienti adulti adeguatamente controllati con ramipril e bisoprololo somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.
<b>Vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)</b>	Qdenga® Takeda Italia Sc 0,5 ml 1 flaconcino + 1 sir preimpilata (€ 176,00)  Classe: C Ricetta: RR	Prevenzione della malattia di Dengue nei soggetti a partire dai 4 anni di età. L'uso del vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

### NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Fattore X di coagulazione</b>	Coagadex® BPL Bioproducts ev 100 UI/ml 1 fl polv + 1 fl solv 2, 5ml (€ 1.225,00) ev 100 UI/ml 1 fl polv + 1 fl solv 5 ml (€ 2.450,00) prezzo ex factory  Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo)	Trattamento e la profilassi di episodi emorragici e per la gestione perioperatoria dei pazienti con deficit congenito del fattore X.

<p><b>Evinacumab</b></p>	<p>Evkeeza® Ultragenyx  ev <b>150 mg/ml</b> 2,3 ml (€ 6.833,75)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: RNRL  <i>Individuazione dei Centri Prescrittori:  Decreto n.179 del 20.12.2023</i></p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p> <p>Innovazione terapeutica condizionata</p>	<p>In aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b>  Evinacumab è rimborsato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) con mutazione null/null e/o che non risultino a target di LDL-C dopo il trattamento con evolocumab oppure non risultino a target di LDL-C o non abbiano tollerato il trattamento con lomitapide.</p>
<p><b>Lenacapavir</b></p>	<p>Sunlenca® Gilead Sciences  5 cpr riv <b>300 mg</b> (€ 3.041,43)  sc 2 flaconcini <b>309 mg/ml</b> 1,5 ml + 2 siringhe + 2 aghi  (€ 18.250,04)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: RNRL  prescrizione di centri ospedalieri o specialisti  (infettivologo)</p>	<p>In associazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo.</p>
<p><b>Maralixibat</b></p>	<p>Livmarli® Mirum Pharmaceutical  Soluz orale <b>9,5 mg/ml</b> 1 fl 30 ml + 3 siringhe  (€ 31.768,00)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: RRL  prescrizione di centri ospedalieri o specialisti – centri individuati dalle Regioni</p>	<p>Trattamento del prurito colestatico in pazienti affetti da sindrome di Alagille (ALGS) di età ≥ 2 mesi.</p>
<p><b>Mosunetuzumab</b></p>	<p>Lunsumio® Roche  ev <b>1 mg/ml</b> 1 fl 1 ml (€ 229,86)  ev <b>1 mg/ml</b> 1 fl 30 ml (€ 6.895,63)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: OSP  Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.</p>
<p><b>Olipudasi alfa</b></p>	<p>Xenpозyme® Sanofi  ev <b>20 mg</b> polv per infusione 1 fl  (€ 3.375,00)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: RRL  prescrizione di centri ospedalieri o specialisti  individuati dalle Regioni</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p> <p>Innovazione terapeutica</p>	<p>Come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche del deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) di tipo A/B o B in pazienti pediatriche e adulti</p>

<p><b>Delafloxacin</b></p>	<p>Quofenix® Menarini 10 cpr <b>450 mg</b> polv (€ 660,00, prezzo ex factory) ev <b>300 mg</b> 10 fl (€ 660,00, prezzo ex factory)</p> <p>Classe: A PHT (compresse) RNRL Classe: H (soluzione ev) OSP</p> <p>La prescrivibilità è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO)</p> <p>Scheda di appropriatezza prescrittiva</p> <p>Erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta (compresse)</p>	<p>Trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) negli adulti quando si considera inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b></p> <p>Trattamento delle infezioni ABSSSI gravi ospedalizzate al momento dell'inizio della terapia, con identificazione batterica al basale (trattamento mirato), esclusivamente nei casi in cui sia considerato inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni, in particolare per ragioni legate a resistenza, sicurezza, allergia o metodo di somministrazione.</p>
<p><b>Irinotecan</b></p>	<p>Onivyde® Servier Italia ev <b>4,3 mg/ml</b> (€ 803,23)</p> <p>prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento dell'adenocarcinoma metastatico del pancreas, in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorin (LV), in pazienti adulti in progressione dopo una terapia a base di gemcitabina.</p> <p>Temporanea carenza fino al 31/05/2024 per problemi produttivi</p>

## NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p><b>Citisiniclina</b></p>	<p>Defucitan® Aflofarm Farmacia Polska 100 cpr <b>1,5 mg</b> (€ 99,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Smettere di fumare e ridurre il desiderio di nicotina nei fumatori che hanno intenzione di smettere di fumare.</p> <p>L'obiettivo del trattamento con il farmaco è l'interruzione definitiva dell'uso di prodotti contenenti nicotina.</p>
<p><b>Calcifediolo</b></p>	<p>Rayaldee® Vifor Fresenius 30 cps RP <b>30 mcg</b> (€ 168,42)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento di iperparatiroidismo secondario (SHPT) negli adulti con malattia renale cronica (MRC) di stadio 3 o 4 e insufficienza o carenza di vitamina D.</p>
<p><b>Ittrio-90Y citrato colloide</b></p>	<p>Ittrio Citrato Curium® intraarticolare <b>200 MBQ/ml</b> intraarticolare <b>235 MBQ/ml</b> intraarticolare <b>280 MBQ/ml</b> intraarticolare <b>336 MBQ/ml</b></p> <p>prezzo in definizione</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Irradiazione terapeutica dell'ipertrofia sinoviale delle articolazioni del ginocchio (sinoviectomia radioisotopica) principalmente per mono o oligoartrite del reumatismo cronico infiammatorio, in particolare artrite reumatoide.</p> <p>Il medicinale è indicato negli adulti.</p>

<p><b>Vaccino anti COVID-19 sottovariante Omicron XBB. 1.5</b></p>	<p>Comirnaty Omic XBB 1.5® Pfizer im 3 µg/dose (6 mesi - 4 anni) im 10 µg/dose (5-11 anni) im 30 µg/dose (≥ 12 anni)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in adulti e bambini di età superiore a 6 mesi.</p> <p>I bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni possono ricevere una singola dose oppure un ciclo di tre dosi, in relazione al fatto se abbiano già completato il ciclo di vaccinazione primaria o contratto l'infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>Gli adulti e i bambini di età ≥ 5 anni devono invece ricevere un'unica dose, a prescindere da un eventuale precedente ciclo vaccinale contro COVID-19.</p>
<p><b>Vaccino anti COVID-19 sottovariante Omicron XBB. 1.5</b></p>	<p>Nuvaxovid XBB 1.5® Novavaxr im 5 µg/0,5 ml 5 dosi</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2 in soggetti di età ≥ 12 anni.</p> <p>I soggetti devono ricevere un'unica dose, a prescindere da un eventuale precedente ciclo vaccinale contro COVID-19.</p>
<p><b>Vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV)</b></p>	<p>Arexvy® Glaxosmithkline im 0,5 ml polv + 1 fl sosp</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore (LRTD) provocata dal virus respiratorio sinciziale negli adulti di età ≥ 60 anni.</p> <p>L'impiego di questo vaccino si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.</p>

## Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p><b>RANOLAZINA</b></p> <p><b>Terapia cardiaca C01EB18</b></p>	<p>Ranolazina Bruno Farmaceutici®</p> <p>60 cpr RP <b>375 mg</b> 60 cpr RP <b>500 mg</b> 60 cpr RP <b>750 mg</b></p> <p>Classe A RR PT Aifa</p>	<p>€ 15,20</p> <p>- 60% rispetto a Ranexa® il cui costo è di € 37,99. Il medicinale equivalente Ranozek® presenta il medesimo costo di Ranolazina Bruno Farmaceutici®</p>	<p>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.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b></p> <p>Terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico di pazienti con angina pectoris cronica stabile non adeguatamente controllati o intolleranti alle terapie antianginose massimale.</p>

## Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p><b>BUDESONIDE/ FORMOTEROLO</b></p> <p><b>Adrenergici per aerosol R03AK07</b></p>	<p>Budesonide e Formoterolo Sandoz®</p> <p>Polv inal <b>160 + 4,5 µg/inal</b> 60 dosi</p> <p>Classe A RR, Nota AIFA 99 (per BPCO)</p>	<p>€ 46,67</p> <p>- 6 % rispetto a Symbicort® il cui costo è di € 49,51</p>	<p><u>Asma</u></p> <p>Negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni in su), per il regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β2-adrenorecettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β2-adrenorecettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno"</li> <li>- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con β2-adrenorecettori agonisti a lunga durata d'azione</li> </ul> <p><u>Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)</u></p> <p>Negli adulti di età ≥ 18 anni, per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) &lt; 70% del valore normale previsto (post broncodilatatorio) ed una storia di riacutizzazioni, nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.</p>
<p><b>NOREPINEFRINA</b></p> <p><b>Adrenergici e dopaminergici C01CA03</b></p>	<p>Norepinefrina Kalceks®</p> <p>ev 10 fiale <b>1 mg/ml</b> 1 ml</p> <p>Classe C OSP</p>	<p>€ 4,13 (prezzo ex- factory)</p>	<p>Negli adulti come misura di emergenza per il ripristino della pressione arteriosa in caso di ipotensione acuta.</p>
<p><b>COLECALCIFEROLO</b></p> <p><b>Vitamina D ed analoghi A11CC05</b></p>	<p>Colecalciferolo Sandoz®</p> <p>5 cps 20.000 UI 1 ml</p> <p>Colecalciferolo Doc® Sandoz®</p> <p>2 cps 25.000 UI 1 ml</p> <p>Classe A RR Nota AIFA 96</p>	<p>€ 6,32</p> <p>€ 3,59</p> <p>5 cps da 20.000: il costo di Nodigap® è di € 6,32, mentre il costo di Fedivelle® è di € 7,18</p> <p>2 cps da 25.000: Vitralia e Vitenson è sempre di € 3,59</p>	<p>Trattamento iniziale della carenza di vitamina D clinicamente rilevante negli adulti (valori sierici &lt; 25 nmol/L (&lt; 10 ng/ml)).</p>

## Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p><b>ATORVASTATINA</b></p> <p><b>Sostanze modificatrici dei lipidi</b></p> <p><b>C10AA05</b></p>	<p>Torastin®</p> <p>60 cpr riv <b>10 mg</b> 60 cpr riv <b>20 mg</b> 60 cpr riv <b>40 mg</b></p> <p>Classe A RR, Nota Aifa 13</p>	<p>€ 6,97 € 12,75 € 15,30</p> <p>Il costo delle confezioni da 30 cpr è rispettivamente di: € 4,35 (dosaggio 10 mg) € 7,96 (dosaggio 20 mg) € 9,56 (dosaggio 40 mg)</p>	<p>In aggiunta alla dieta per <u>ridurre i livelli elevati di colesterolo totale (C-totale), colesterolo LDL (C-LDL), apolipoproteina B e trigliceridi</u> in adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 10 anni affetti da ipercolesterolemia primaria inclusa ipercolesterolemia familiare (variante eterozigote) o iperlipemia combinata (mista) (corrispondente ai Tipi IIa e IIb della classificazione di Fredrickson) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.</p> <p>Il farmaco è anche indicato per ridurre il C-totale ed il C-LDL in adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio, LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.</p> <p><u>Prevenzione degli eventi cardiovascolari</u> in pazienti adulti considerati ad alto rischio di un primo evento cardiovascolare in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.</p>
<p><b>BETAINA</b></p> <p><b>Farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo</b></p> <p><b>A16AA06</b></p>	<p>Amversio®</p> <p>1 fl orale <b>180 g</b> + 3 cucchiaini</p> <p>Classe A PHT RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, pediatra, epatologo, nefrologo)</p> <p>In regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>€ 249,05 (prezzo ex-factory)</p> <p>- 38% rispetto a Cystadane® il cui costo è di € 404,32</p>	<p>Trattamento aggiuntivo dell'omocistinuria, che comporta deficit o difetti di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cistationina beta-sintetasi (CBS);</li> <li>• 5,10-metilentetraidrofolato reductasi (MTHFR)</li> <li>• metabolismo del cofattore cobalamina (cbl).</li> </ul> <p>Amversio deve essere usato come integratore di altre terapie, quali vitamina B6 (piridossina), vitamina B12 (cobalamina), folato e di una dieta specifica.</p>
<p><b>SITAGLIPTIN/ METFORMINA</b></p> <p><b>Associazioni di ipoglicemizzanti orali</b></p> <p><b>A10BD07</b></p>	<p>Diesmit®</p> <p>56 cpr ril mod <b>50 + 1.000 mg</b></p> <p>Classe A RR Nota AIFA 100 PHT</p>	<p>€ 16,83</p> <p>Il costo dei generici Sitagliptin+ metformina 50 + 1.000 mg cpr riv è di € 26,15</p> <p>Sono entrati in commercio anche due dosaggi non in commercio precedentemente: 56 cpr ril mod 100 + 1.000 mg (€ 26,55) 56 cpr ril mod 50 + 500 mg (€ 16,83)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina;</li> <li>• in associazione con una sulfonilurea (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la dose massima tollerata di metformina e una sulfonilurea;</li> <li>• come triplice terapia di associazione con un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARγ) (per es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPARγ;</li> <li>• come terapia aggiuntiva all'insulina (per es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando una dose stabile di insulina e metformina da sola non forniscono un adeguato controllo glicemico.</li> </ul>

<b>TAPENTADOLO</b>  <b>Oppioidi</b> <b>N02AX06</b>	Tadomon®  30 cpr RP <b>25 mg</b>  Classe C RNR  (nome, cognome, documento riconoscimento dell'acquirente su ricetta privata, da conservare per 2 anni)	€ 4,80  Il costo di Palexia® 40 cpr 25 mg RP è di € 12,77 ed è in Classe A	Trattamento negli adulti del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.
---	---	--	---

## Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>TECLISTIMAB</b>  <b>Citostatici</b> <b>L01FX24</b>	Tecvaily® Janssen Cilag sc <b>10 mg/ml</b> 3 ml 1 fl sc <b>90 mg/ml</b> 1,7 ml 1 fl  Classe: C Ricetta: OSP	€ 1.990,96 € 10.153,84	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano evidenziato progressione della malattia durante l'ultima terapia
<b>FARICIMAB</b>  <b>Oftalmologici</b> <b>S01LA09</b>	Vabysmo® Roche intravitreale <b>120 mg/ml</b> 1 flac 0,24 ml  Classe: H Ricetta: OSP Nota Aifa 98  Scheda di monitoraggio AIFA	€ 631,92 (prezzo ex-factory)	Trattamento di pazienti adulti con: <ul style="list-style-type: none"> <li>· degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD);</li> <li>· compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (DME).</li> </ul>

# NUOVE INDICAZIONI (NI)

## Dal 1 settembre 2023 al 15 dicembre 2023

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

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil</b>	<p>Emtricitabina e Tenofovir Disoproxil EG ® EG Spa Emtricitabina e Tenofovir Disoproxil Teva ® Teva</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 100 del 18.7.2023</i></p>	<p>Indicato in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in adulti e adolescenti ad alto rischio.</p>
<b>Risankizumab</b>	<p>Skyrizi ® Abbvie ev 1 fl <b>600 mg</b> (€ 4.080,00) sc <b>150 mg/ml 2.4 ml</b> (€ 4.080,00) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Centri ospedalieri o di specialisti (gastroenterologo, internista)</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 140 del 17.10.2023</i></p>	<p>Indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza alla terapia convenzionale o a una terapia biologica.</p>
<b>Brivaracetam</b>	<p>Nubriveo ® UCB Pharma 1 fl <b>10 mg/ml 300 ml</b> (€ 128,40)</p> <p>14 cpr <b>10 mg</b>; 14 cpr <b>25 mg</b>; 14 cpr <b>50 mg</b>; 14 cpr <b>75 mg</b>; 14 cpr <b>100 mg</b> (€ 29,96)</p> <p>56 cpr <b>25 mg</b>; 56 cpr <b>50 mg</b>; 56 cpr <b>75 mg</b>; 56 cpr <b>100 mg</b> (€ 119,84) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RR</p> <p>Piano Terapeutico AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 159 del 8.11.2023</i></p>	<p>Indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti ed adolescenti a partire dai 2 anni di età con epilessia.</p>
<b>Pimecrolimus</b>	<p>Elidel® Viatrix Crema <b>1% 30 mg</b> (€ 26,41) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)</p>	<p>Trattamento dei pazienti con dermatite atopica lieve o moderata dai tre mesi di età in su quando il trattamento con corticosteroidi topici non è raccomandabile o non è possibile. Ciò può includere: intolleranza ai corticosteroidi topici; mancanza di efficacia dei corticosteroidi topici; utilizzo sul volto e sul collo quando il trattamento intermittente a lungo termine con corticosteroidi topici può essere inappropriato.</p>

<b>Zanubrutinib</b>	<p>Brukina® BeiGene 120 cps <b>80 mg</b> (€ 6.066,15) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo)</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 174 del 14.12.2023</i></p>	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20.</p>
	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC)</p>	
<b>Olaparib</b>	<p>Lynparza® AstraZeneca 56 cpr <b>150 mg</b> (€ 2.704,78) 56 cpr <b>100 mg</b> (€ 2.704,78) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Centri ospedalieri o di specialisti (oncologo)</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 175 del 14.12.2023</i></p>	<p>Indicato in monoterapia, o in associazione con la terapia endocrina, per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante.</p>
<b>Blinatumomab</b>	<p>Blinxyto® Amgen ev 1 fl <b>38,5 mcg 10 ml</b> (€ 2.826,08) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per CD19. I pazienti con LLA da precursori delle cellule B positiva per il cromosoma Philadelphia devono non aver risposto al trattamento con almeno 2 inibitori della tirosin chinasi (TKI) e non devono avere opzioni di trattamento alternative.</p>
<b>Lipefilgrastim</b>	<p>Lonquex® Teva B.V. sc 1 fl <b>6 mg</b> 0,6 ml (€ 5.454,00) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL Centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo)</p> <p>Piano terapeutico</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nel trattamento nei bambini di età pari e superiore a due anni per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica per il trattamento di neoplasie maligne (ad eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).</p>
<b>Pertuzumab</b>	<p>Perjeta® Roche Spa ev 1 fl <b>420 mg</b> 14 ml (€ 3.037,82) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia nel trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva.</p>

<p><b>Axicabtagene ciloleucel</b></p>	<p>Yescarta® Gilead Sciences Srl  <b>CAR-T (€ 327.000,00)</b>  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: OSP</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica</p> <hr/> <p>Indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma a cellule B ad alto grado refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro dodici mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea.</p>
<p><b>Vedolizumab</b></p>	<p>Entyvio® Takeda Italia Spa  ev 1 fl <b>300 mg 20 ml</b> (€ 2.256,00)  sc 1 sir/pen <b>108 mg 0,68 ml</b> (€ 812,16)  sc 2 sir/pen <b>108 mg 0,68 ml</b> (€1.624,32)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: RRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (internista, gastroenterologo)</p> <p>Scheda di prescrizione AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per il trattamento di pazienti adulti con pouchite cronica attiva da moderata a severa che sono stati sottoposti a proctocolectomia e anastomosi ileo-ale con confezionamento di pouch ileale per la colite ulcerosa e che hanno manifestato una risposta inadeguata o hanno avuto una perdita di risposta alla terapia antibiotica.</p>
<p><b>Lorlatinib</b></p>	<p>Lorviqua® Pfizer Srl  30 cpr <b>100 mg</b> (€ 4.986,15)  90 cpr <b>25 mg</b> (€ 4.986,15)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: RNRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, pneumologo, internista)</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) non trattati in precedenza con un inibitore di ALK.</p>
<p><b>Brexucabtagene autoleucel</b></p>	<p>Tecartus® Gilead Sciences Srl  <b>CAR-T (€ 360.000,00)</b>  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H  Ricetta: OSP</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a ventisei anni con leucemia linfoblastica acuta (ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.</p>
<p><b>Tegafur, associazioni</b></p>	<p>Tesyuno® Nordic Group BV  42 cps <b>15 mg/4,35mg/11,8 mg</b> (€ 134,19)  42 cps <b>20 mg/5,8 mg/15,8 mg</b> (€ 178,91)  prezzo ex-factory</p> <p>Classe: A/PHT  Ricetta:RNRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (internista, oncologo)</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato negli adulti come monoterapia o in combinazione con oxaliplatino o irinotecan, con o senza bevacizumab, per il trattamento di pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico per i quali non è possibile proseguire il trattamento con un'altra fluoropirimidina a causa di sindrome mano-piede o di tossicità cardiovascolare sviluppate in contesto adiuvante o metastatico.</p>

# NUOVI FARMACI OFF-LABEL INCLUSI NELLA L.648/96

## Dal 16 settembre 2023 al 15 dicembre 2023

A cura di: Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
<b>Confidex®, Pronativ®, Proplex® (Fattori IX, II, VII e X in associazione)</b>	Trattamento di pazienti adulti trattati con anticoagulanti orali inibitori diretti del fattore Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) nei casi in cui si renda necessaria l'inattivazione rapida dell'effetto anticoagulante: interventi chirurgici o manovre invasive ad alto rischio di sanguinamento da eseguire in urgenza, con tempistiche non compatibili con la sola sospensione dell'anticoagulante; sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.	SOSPENSIONE della determina AIFA n. 20012 del 15.02.2023 pubblicata in G.U. n. 54 del 04.03.2023 di INSERIMENTO dei medicinali in questione nella Legge 648/96	21/09/2023	Comunicato del 21/09/2023 pubblicato in G.U. n. 221 del 21/09/2023
<b>Dostarlimab</b>	Trattamento dell'adenocarcinoma localmente avanzato del retto (LARC) (stadio II-III) con MSI-H.	INSERIMENTO	28/10/2023	Determina del 23/10/2023 pubblicata in G.U. n. 252 del 27/10/23
<b>Pembrolizumab e Lenvatinib</b>	Trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, in progressione durante o dopo trattamento con terapia contenente platino.	ESCLUSIONE per definizione del regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche (carcinoma dell'endometrio) del medicinale Lenvima® (lenvatinib)	07/11/2023	Determina del 31/10/2023 pubblicata in G.U. n. 259 del 06/11/2023
<b>Sumatriptan</b>	Trattamento della crisi di emicrania	ESCLUSIONE dall'Allegato P8 relativo ai farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie del sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico (ambito pediatrico)	07/11/2023	Determina del 31/10/2023 pubblicata in G.U. n. 259 del 06/11/2023
<b>Bevacizumab per uso intravitreale</b>	Degenerazione maculare correlata all'età (AMD); Trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40; Come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica proliferante in cui non è presente edema maculare (emovitreo e/o distacco trattivo).	INSERIMENTO	18/11/2023	Determina del 13/11/2023 pubblicata in G.U. n. 269 del 17/11/2023

REGIONE DEL VENETO



**ULSS9**  
SCALIGERA

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

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ [farmaceutico@aulss9.veneto.it](mailto:farmaceutico@aulss9.veneto.it)

🌐 [www.aulss9.veneto.it](http://www.aulss9.veneto.it)

REGIONE DEL VENETO



**ULSS6**  
EUGANEA

📍 Via Berchet, 10  
35131 Padova

☎ 049 8215101-049 8215119

✉ [serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it](mailto:serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it)

🌐 [www.aulss6.veneto.it](http://www.aulss6.veneto.it)

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

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



Pubblicato il 29/12/2023



