

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 1

GENNAIO-MARZO 2024



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT

WWW.AULSS6.VENETO.IT

InfoFarma è membro di:

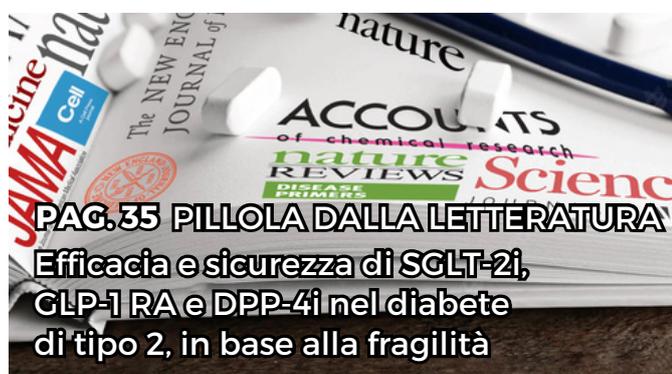


INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

PAG. 4 DOSSIER

Il dolore cronico non oncologico:
luci e ombre



PAG. 35 PILLOLA DALLA LETTERATURA
Efficacia e sicurezza di SGLT-2i,
GLP-1 RA e DPP-4i nel diabete
di tipo 2, in base alla fragilità



PAG. 40 NOVITA' DALL'EMA
Istituito l'elenco dell'UE dei farmaci
critici in caso di carenza



PAG. 41 APPROFONDIMENTO
Trial clinici importanti per il progresso
della medicina da seguire nel 2024



AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 46 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 15 dicembre 2023 al 15 marzo 2024

PAG. 51 Nuove Indicazioni (NI)
dal 16 dicembre 2023 al 15 marzo 2024

PAG. 54 Lista farmaci L. 648/96
dal 16 dicembre 2023 al 17 marzo 2024

EDITORIALE

Care Lettrici
Cari Lettori

Il dossier del primo numero dell'anno 2024 di InfoFarma è dedicato alla gestione del dolore cronico non oncologico. Quando il dolore persiste per un periodo prolungato può diventare un problema clinico unico e predominante, tale da definirsi come una vera e propria patologia.

Nel primo articolo del dossier viene fornita una sua definizione, le principali categorie e condizioni di dolore, le possibili cause e i criteri di scelta delle terapie più indicate.

Il secondo articolo affronta, più specificatamente, alcune patologie frequenti nel setting delle cure primarie, quali l'osteoartrite, la lombalgia e il dolore neuropatico. È interessante evidenziare come l'attività fisica o le terapie cognitivo-comportamentali possano rappresentare efficaci alternative alle terapie farmacologiche in una gestione personalizzata che tenga conto della tipologia di dolore e delle caratteristiche anagrafiche e cliniche del paziente.

Attraverso l'utilizzo delle banche-dati delle prescrizioni farmaceutiche, disponibili presso le ULSS 6 e 9, è stato possibile stimare, a livello locale, la prevalenza dei pazienti con sintomatologia severa e/o di lunga durata e la tipologia di farmaci analgesici utilizzati da questa popolazione. L'analisi dei dati del network MilleinRete della medicina generale, oltre a confermare e approfondire i dati epidemiologici dei Servizi Farmaceutici delle due Aziende Sanitarie, ha evidenziato un consumo maggiore di farmaci ipnotico-sedativi e un più alto ricorso a consulenze psicologiche e psichiatriche nei pazienti con dolore cronico, correlato ad una diminuzione del livello di QoL (*Quality of Life*) rispetto ai pazienti esenti da dolore. Si è, inoltre, osservato, coerentemente con i dati presenti in letteratura, una prevalenza maggiore del dolore cronico tra i soggetti appartenenti alle classi sociali più disagiate e tra quelli residenti in aree rurali.

Come già nei numeri precedenti, il dossier riporta le ultime novità in tema di farmacovigilanza; in questo caso sono stati evidenziati i potenziali rischi delle terapie impiegate nel dolore, riferiti dalle Agenzie regolatorie, e sono state analizzate e descritte le reazioni avverse ai farmaci antalgici, segnalate negli ultimi cinque anni nella Regione Veneto. Infine, un'analisi dei farmaci oppiacei, che rappresentano un trattamento di seconda o terza scelta nel trattamento del dolore cronico non oncologico, ha evidenziato la necessità della loro somministrazione a seguito di una specifica valutazione da parte del terapeuta antalgico. Infatti, il loro uso inappropriato può causare fenomeni di dipendenza e abuso, in particolare il Disturbo da Uso di Sostanze (*Substance Use Disorder*), già molto diffusi nei Paesi anglosassoni, dove rappresentano già una e vera propria emergenza sociale.

Il n. 1 di InfoFarma include l'ormai consueta rubrica "Pillola dalla letteratura" che analizza uno studio di coorte retrospettivo, condotto utilizzando i dati del database *Medicare* e pubblicato su *Diabetes Care* a novembre 2023. Il quesito, a cui cercano di rispondere gli autori, è di grande interesse per la pratica clinica e riguarda l'efficacia e sicurezza degli inibitori SGLT-2, degli antagonisti del recettore GLP-1 e degli inibitori dei DPP-4 nei pazienti diabetici anziani, in base al loro grado di fragilità.

Rimanendo in tema di ricerca clinica, la rubrica "Approfondimenti" è dedicata agli 11 trial clinici che, secondo la rivista *Nature Medicine*, potrebbero fornire risultati importanti per il progresso della medicina nel corso del 2024.

Sul fronte regolatorio, la rivista riporta le ultime novità dell'EMA rispetto all'istituzione di un elenco europeo dei farmaci critici in caso di carenza.

Concludono questo primo numero dell'anno 2024 la rubrica "Aggiornamento sui farmaci": Nuove Entità Terapeutiche, Nuove Indicazioni e Novità nell'elenco di farmaci inclusi nella L.648/96.

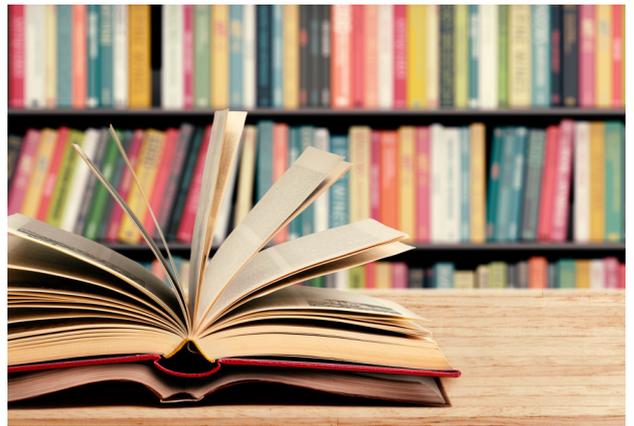
Auguriamo una buona lettura e una buona Pasqua!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Roberta Joppi



Il dolore cronico non oncologico: luci e ombre

1. Dolore cronico: una patologia a sè stante

I. Andretta - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova
E. Trivellato - UOC Cure Palliative, Ulss 9 Scaligera



COS'È IL DOLORE CRONICO?

Per dolore cronico si intende una condizione dolorosa che ha una durata di almeno 3 mesi. A differenza del dolore acuto, che funge da allerta in presenza di un danno tissutale e/o organico, il dolore cronico è una vera e propria patologia, a cui va dedicato un approccio di trattamento multidimensionale: farmacoterapia, terapia fisica e psicologica e trattamenti di modificazione comportamentale.

DATI EPIDEMIOLOGICI

Le stime sulla prevalenza del dolore cronico oscillano tra il 10 e il 30% nella popolazione adulta. Tenendo in considerazione solamente il dolore cronico non oncologico, tre sono i gruppi di condizioni più rappresentativi: osteoartrite e artrite reumatoide (40%), lesioni e danni post-chirurgici (25%) e problemi del sistema nervoso centrale (20%).

IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA

Il dolore cronico influisce negativamente sulla qualità di vita su più aspetti:

- **FISICO:** problemi biomeccanici e disabilità, uso o abuso di medicinali
- **PSICOLOGICO:** depressione, ansia, ridotta concentrazione
- **SOCIALE:** ridotta volontà di socializzare, isolamento e perdita dell'attività lavorativa

IMPATTO ECONOMICO

Il dolore cronico ha anche ripercussioni a livello economico, sia per l'utilizzo di risorse sanitarie e assistenziali, ma anche in termini di giorni lavorativi persi

“BARRIERE” CHE OSTACOLANO IL TRATTAMENTO

- Mancanza di consapevolezza e conoscenza su questo tema
- Difficile inquadramento diagnostico dei meccanismi fisiopatologici
- Underprescribing di medicinali analgesici
- Costo delle terapie



“Il dolore è un’esperienza personale, dal punto di vista sensoriale ed emozionale, influenzata a vari livelli da fattori biologici, psicologici e sociali”

Il modello biopsicosociale

Con la definizione sopra riportata, l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) ha convalidato l'attuale “modello biopsicosociale”.

Il modello biopsicosociale descrive il dolore cronico e la conseguente disabilità come un'interazione multidimensionale e dinamica tra fattori biologici, psicologici e sociali (cosiddetta “triade”) che si influenzano a vicenda, dando luogo a sindromi dolorose croniche e complesse.

Di fatto, è risaputo che uno stato di dolore cronico può portare a depressione, ansia, insonnia e isolamento sociale, ma è generalmente meno noto che questi fattori psico-sociali possono agire in direzione opposta, predisponendo l'individuo al dolore cronico. In letteratura esistono numerose prove del fatto che i sintomi di depressione, ansia e disagio emotivo contribuiscono fortemente (addirittura più fortemente dell'intensità del dolore stesso, secondo diversi studi) a determinare gli outcome a lungo termine del dolore persistente, quali la disabilità fisica, l'invalidità lavorativa, i costi sanitari, la mortalità ed il suicidio.

In fase di diagnosi “biologica”, pertanto, risulta fondamentale tenere in considerazione il contesto sociale ed l'aspetto psicologico della persona, che giocano un ruolo come potenziali fattori di rischio o fattori protettivi e rappresentano delle variabili in grado di influenzare il maniera dinamica il dolore cronico.

La classificazione del dolore cronico

Il dolore acuto compare in risposta a traumi tissutali e processi infiammatori, giocando un ruolo nella guarigione. Se si protrae nel tempo, tuttavia, il dolore perde il suo significato evolutivo, divenendo da sintomo una vera e propria condizione patologica debilitante. In genere viene stabilita una soglia temporale di tre mesi, oltre la quale il

dolore diventa cronico e rappresenta una patologia.

Il dolore cronico può essere classificato in tre principali categorie: nocicettivo, neuropatico e nociplastico (Figura 1), di seguito descritte.

Il dolore **nocicettivo**, che rappresenta la forma di dolore cronico più comune, deriva dall'attività delle vie neurali in seguito alla presenza di stimoli dovuti ad un reale danno tissutale o stimoli che potrebbero potenzialmente danneggiare i tessuti. Il dolore nocicettivo comprende ad esempio il dolore ad ossa, articolazioni, muscoli e cute, ma anche il dolore a livello viscerale come quello associato a ulcera peptica, calcolosi renale o biliare, ed il dolore conseguente a ischemia (es. angina).

Il dolore **neuropatico**, che rappresenta circa il 15-25% del dolore cronico, è causato da un danno al sistema nervoso somatosensoriale centrale o periferico. Ad esempio, tra le condizioni associate a dolore neuropatico vi sono le lesioni del midollo spinale, patologie neurodegenerative (es. malattia di Parkinson), lesioni ischemiche del sistema nervoso (inclusa la neuropatia diabetica), compressione di una fibra nervosa (es. sindrome del tunnel carpale), nevralgia post-erpetica e sindrome di Guillain-Barré.

Il dolore **nociplastico** deriva da un'alterazione dell'elaborazione del *signaling* del dolore, in assenza di un'evidenza di danno tissutale o di una patologia che coinvolge il sistema nervoso sensoriale. Tra le condizioni riconducibili a dolore cronico nociplastico si ritrovano la fibromialgia, la sindrome dell'intestino irritabile e dolore pelvico.

Nonostante la classificazione sopra descritta, va tenuto presente che vi è una crescente consapevolezza del fatto che non sempre una condizione di dolore rientra esattamente in una singola categoria.

Al contrario, esistono condizioni che hanno un fenotipo misto di dolore, in cui caratteristiche di classi diverse si sovrappongono. Pertanto, ad oggi, molti esperti considerano la classificazione del dolore come un *continuum*.

Il percorso diagnostico e l'approccio al trattamento

Il dolore cronico persiste o ricompare per un periodo > 3 mesi. Può essere classificato come:

- **Primario**: è associato a evidenti aspetti emotivi della sofferenza (ansia, paure, frustrazione, depressione) o a evidente disabilità funzionale (interferenza nelle attività quotidiane della vita e ruolo sociale). I sintomi non possono essere spiegati da altre diagnosi. Viene definito anche come “dolore malattia”.

Figura 1: Classificazione del dolore cronico ed esempi



• Secondario: e' associato ad una patologia sottostante, di cui rappresenta un sintomo.

La scelta di una terapia razionale è facilitata da una corretta diagnosi del tipo e dei meccanismi del dolore nonché dall'identificazione dei punti di partenza o di modificazione degli impulsi dolorosi (c.d. "pain generators"). L'identificazione del sito di origine del dolore, unitamente alla valutazione della sua intensità, sarà di guida all'appropriatezza della scelta terapeutica. Nella misurazione dell'intensità del dolore vengono impiegate le scale "unidimensionali", che permettono di valutare il dolore percepito dal paziente in una sola dimensione:

- Scala numerica , **NRS** (numerical rating scale): 0 nessun dolore - 10 il peggior dolore possibile
- Scala analogica visiva, **VAS** (visual analogic scale): misura l'ampiezza con una linea di 10 cm
- Scala quantitativa verbale, **VRS** (verbal rating scale): nessun dolore, molto lieve, lieve-moderato, forte, molto forte. Va tenuto presente che il dolore "moderato-severo" è un fattore di rischio per lo sviluppo del dolore cronico.

Il percorso diagnostico va sempre considerato come "binario", in quanto da un lato si occupa della malattia e dall'altro esamina segni e sintomi che stanno alla base del processo fisiopatologico che genera il dolore.

In fase di diagnosi occorre ricercare:

1. da dove originano gli impulsi nocicettivi, ovvero quale tessuto del corpo è leso
2. con quale meccanismo si originano gli impulsi nocicettivi
3. la presenza di fattori di stimolazione
4. valutare se gli impulsi, lungo il percorso dalla periferia ai centri superiori, sono modulati oppure potenziati
5. comprendere quali aspetti psico-sociali possono influire sull'elaborazione degli impulsi e quale interferenza con la vita è causata dal dolore e dalla sofferenza.

Nel dolore **nocicettivo**, gli impulsi nascono nei nocicettori periferici, posti nei vari tessuti somatici o viscerali del corpo.

Nel dolore **neuropatico**, gli impulsi nascono dal sistema somatosensoriale, a causa di modificazioni o lesioni che lo colpiscono. La diagnosi è suggerita da un dolore sproporzionato rispetto al danno tissutale, dalle disestesie

(ad es.: bruciore, intorpidimento) e da segni di lesione nervosa rilevati all'esame neurologico. Talora le cause possono essere evidenti, ad es. amputazione, diabete, compressione. Ulteriori valutazioni comprendono l'esame neurologico, gli studi elettrofisiologici, le indagini neuroradiologiche, il blocco del simpatico migliorativo del dolore. Diverse classi di farmaci sono efficaci ma il completo sollievo è improbabile, ed è importante stabilire aspettative realistiche.

Il dolore **nociplastico** ha origine nei circuiti neurali centrali, senza la presenza di danni tissutali di qualsiv-

glia sede o origine di impulsi afferenti.

L'identificazione dei meccanismi patogenetici attraverso la visita medica è fondamentale per la scelta dei farmaci da associare nella terapia combinata. Il moderno approccio al trattamento del dolore non può ignorare che la combinazione di farmaci a diverso meccanismo d'azione può essere la strategia atta a coniugare efficacia di trattamento, bassi dosaggi dei principi attivi, limitazione degli effetti collaterali e delle interazioni.

Nel Box di seguito vengono riassunti i principali criteri nell'orientamento della terapia.

PRINCIPALI CRITERI PER LA SCELTA DELLA TERAPIA

1. Se possibile utilizzare inizialmente solo un tipo di farmaco adatto al tipo di dolore (v. anche pag. 8). Se è necessario utilizzare più molecole, queste devono avere meccanismi d'azione diversi in modo da agire con sinergia; in alcuni casi di dolore refrattario, può essere razionale associare un farmaco ad azione periferica (es. FANS, steroide, coxib) con uno ad azione centrale (es. paracetamolo, oppioidi)

2. Scegliere le associazioni di farmaci che non interferiscono con le condizioni patologiche preesistenti nel paziente (ad es. nell'anziano, in cui le malattie cardiovascolari sono maggiormente rappresentate, l'ibuprofene è il farmaco con il più alto profilo di sicurezza, soprattutto in combinazione con analgesici centrali, es. paracetamolo)

3. Prestare attenzione alle formulazioni dei farmaci, in quanto associare due farmaci diversi può esporre al problema dell'aderenza terapeutica. E' dunque preferibile ricorrere, ove possibile, a combinazioni a dosi fisse di farmaci.



Bibliografia essenziale:

- International Association for the Study of Pain (IASP). IASP Announces Revised Definition of Pain. Disponibile al sito: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain> (ultimo accesso: 17.03.2024)
- Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD et al. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. J Pain 2016; 17(suppl):T70-92
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet. 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
- Meints SM, Edwards RR. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Dec 20;87(Pt B):168-182. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.017.
- IASP-EFIC. UNRELIEVED PAIN IS A MAJOR GLOBAL HEALTHCARE PROBLEM. Disponibile al link: <https://www.ethimedix.com/wp-content/uploads/2016/02/Unrelieved-Pain-is-a-Major-Global-Health-Care-Problem.pdf>
- Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, Kleijnen J. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. Curr Med Res Opin. 2011 Feb;27(2):449-62. doi: 10.1185/03007995.2010.545813

2. Gestione del dolore cronico non oncologico nelle cure primarie: consigli pratici su osteoartrite, lombalgia e dolore neuropatico

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

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

E. Trivellato - UOC Cure Palliative, Ulss 9 Scaligera

In questo contributo saranno presentate le modalità della gestione dell'**osteoartrite**, della **lombalgia** e del **dolore neuropatico** che rientrano tra i primi dieci motivi di accesso agli ambulatori dei medici di emedicina generale [1]. Come riferimento sono state considerate le attuali linee guida delle principali società scientifiche e, in modo particolare, le raccomandazioni espresse dall'*Alberta College of Family Physician* che rappresentano un utile e pratico adattamento delle stesse al contesto delle cure primarie [2]. Per quanto riguarda l'eventuale impiego degli oppioidi nel dolore cronico non oncologico è stato considerato anche quanto espresso dal position paper elaborato dall'*European Pain Federation* (EFIC) [3].

Come precedentemente riportato, in virtù della multidimensionalità dell'esperienza dolorosa, le attuali linee guida raccomandano un trattamento interdisciplinare che, idealmente, dovrebbe avvalersi di un approccio multimodale personalizzato condiviso con il paziente ("empowerment") [4]. Questo tipo di approccio dovrebbe includere, in primo luogo, la capacità di rendere consapevole la persona sulla necessità di avviare percorsi di comprensione della propria patologia nonché sull'importanza di implementare stili di vita adeguati (es. esercizio fisico quotidiano, corretta alimentazione e igiene del sonno). Inoltre, sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente, e sull'individuazione dei meccanismi che scatenano il dolore, possono essere proposti i trattamenti farmacologici unitamente o meno ad un adeguato percorso psicoterapeutico (Infografica 1, pag. 9).

Di seguito sono elencate le principali raccomandazioni di carattere generale per la gestione del dolore cronico:

1. **Attività fisica:** l'esercizio terapeutico, oltre agli effetti sulle strutture muscolo-scheletriche, interviene nella modulazione del dolore riducendo l'iperecettibilità corticale e stimolando i processi di inibizione discendente. L'esercizio, inoltre, promuove la comprensione dell'esperienza dolorosa e può contribuire a invertire il ciclo vizioso composto da dolore, inerzia, comportamenti sedentari e conseguente peggioramento della disabilità [5]. Una revisione del gruppo Cochrane evidenzia che l'attività fisica riduce l'intensità del dolore e migliora la funzionalità fisica e psicologica nell'osteoartrite e nella lombalgia [6]. Per queste due patologie viene raccomandato di condividere con il paziente quanto segue:

- lo scopo dell'attività fisica è la gestione del dolore, indipendentemente dalla riduzione del peso;

- effettuare qualsiasi tipo di attività fisica, sulla base delle preferenze personali, perché probabilmente sono tutte efficaci (es. attività aerobica, esercizi di fisioterapia guidati, pilates, tai chi, Nordic walking). Al paziente può essere consegnato un piano di attività come da modello riportato nell'Infografica 2 (pag. 11-12) [7].

Al momento non esistono specifiche raccomandazioni nei pazienti con dolore neuropatico in quanto le evidenze di letteratura sui potenziali benefici non sono ancora chiare.

2. **Interventi Psicologici:** la psicoterapia cognitivo-comportamentale interviene su pensieri automatici negativi, sulle convinzioni e sugli schemi cognitivi disfunzionali al fine di regolare le emozioni dolorose, interrompere gli schemi viziosi che mantengono la sofferenza e creare le condizioni per risolvere il problema. Alcuni studi evidenziano che questo tipo di approccio sia in grado di migliorare gli outcomes nei pazienti con dolore cronico agendo sugli aspetti correlati all'ansia, alla depressione e alla qualità della vita [8]. Si stima che circa il 30-60% delle persone con dolore cronico possano ottenere un miglioramento dei sintomi con la psicoterapia cognitivo-comportamentale rispetto al 10-30% di gruppi di controllo, come di seguito riportato [2]:

- osteoartrite: miglioramento nel 26% dei pazienti (rispetto al 9% del gruppo di controllo) nel breve termine (8 settimane);

- lombalgia: miglioramento nel 30% e 60% dei pazienti rispettivamente dopo 18 o 52 settimane;

- dolore neuropatico: miglioramento di circa il 60% (rispetto al 20-30% del gruppo di controllo) dopo 12 settimane.

3. **Interventi Farmacologici:** qualora si decida di avviare un trattamento farmacologico, in aggiunta all'esercizio fisico, questo dovrebbe essere sempre parte di un programma condiviso con il paziente al fine di spiegare i possibili benefici ma anche i potenziali effetti collaterali dei trattamenti proposti (Tabella 1).

• **Osteoartrite:** nelle riacutizzazioni algiche e infiammatorie di questa patologia, le attuali linee guida internazionali enfatizzano di avviare un trattamento di prima linea, a breve termine e alla minima dose efficace, con *farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)* orali o in formulazione

Raccomandazioni per la gestione del dolore cronico

Modificato da: Korownyk CS Et al. PEER simplified chronic pain guideline: Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. Can Fam Physician. 2022 Mar;68(3):179-190. doi: 10.46747/cfp.6803179.

Attività fisica

Il trattamento di prima linea per la **lombalgia cronica** e l'**osteoartrite** è l'attività fisica



2 persone su 3 che aumentano l'attività fisica avranno un miglioramento della sintomatologia **dolorosa** indipendentemente dalla perdita di peso

- Non sono raccomandati esercizi specifici, il paziente può scegliere l'attività fisica sulla base delle **preferenze personali**
- **Accessori** indossabili per il monitoraggio della performance e uno **schema di allenamento** possono aiutare ad aumentare l'attività fisica

Interventi psicologici

- **terapia cognitivo-comportamentale**
- riduzione dello stress con tecniche di **mindfulness**

VS

- pazienti in lista d'attesa
- nessun intervento

30-60% 😊

Pazienti con miglioramento della sintomatologia dolorosa

10-30% 😞

Pazienti con miglioramento della sintomatologia dolorosa

Interventi terapeutici

OSTEOARTRITE	LOMBALGIA	DOLORE NEUROPATICO
Tattamenti con evidente beneficio *		
Corticosteroidi intra-articolari 70%	FANS orali 58%	Gabapentinoidi 44%
SNRIs 61%	TCAs 53%	SNRIs 42%
FANS orali 58%	SNRIs 50%	Rubefacenti (es. capsaicina) 40%
FANS topici 51%		
Tattamenti con beneficio incerto		
Glucosamina Condroitina solfato Viscosupplementazione	Agopuntura Rubefacenti (es. capsaicina) Oppioidi	TCAs Cannabinoidi Oppioidi
Tattamenti senza evidente beneficio		
Paracetamolo	Corticosteroidi (epidurale)	Agopuntura Doxepina o associazioni
Tattamenti con rischi maggiori dei benefici		
Oppioidi Cannabinoidi	Cannabinoidi	Topiramato Oxcarbazepina

* Percentuale di pazienti che avrà una riduzione significativa della sintomatologia dolorosa (≥30%)



topica (soprattutto per l'osteoartrite del ginocchio) e, nei casi più complessi, l'eventuale *somministrazione intrarticolare di corticosteroidi*. Viene considerato, inoltre, un possibile ruolo di antidepressivi *inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina* (SNRI: es. duloxetina, venlafaxina) che, tuttavia, in Italia non sono autorizzati per questa indicazione (uso "off-label"). Le linee guida canadesi ritengono non ancora definitive le prove a supporto dell'impiego di preparati a base di *glucosamina, condroitin solfato* e infiltrazioni al ginocchio di *sostanze viscoelastiche* (acido ialuronico). Nessun beneficio clinico è invece riportato per l'uso di *paracetamolo*, mentre l'impiego di *oppioidi* o di *cannabinoidi* risulta essere limitato in questa patologia a causa di un rapporto beneficio/rischio non favorevole [2,9].

• **Lombalgia:** le evidenze disponibili raccomandano l'uso di FANS orali, *antidepressivi triciclici* (TCA, es. amitriptilina) e SNRI (uso "off-label"). L'applicazione topica di *farmaci rubefacenti* (es. cerotti di capsaicina) evidenziano un potenziale beneficio nel breve termine anche se non sono disponibili gli esiti per un periodo di trattamento superiore alle tre settimane. Nella lombalgia i farmaci oppioidi possono rappresentare una opzione limitatamente nei pazienti con fallimento dei trattamenti di prima linea. Nessun beneficio è stato riscontrato con l'impiego di *paracetamolo* nei soggetti con lombalgia cronica mentre non esistono ad oggi evidenze su un possibile ruolo dei *cannabinoidi* nel trattamento delle riacutizzazioni [2,10].

• **Dolore neuropatico:** diversi sono i farmaci che possono essere proposti nel trattamento del dolore neuropatico la cui scelta deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente.

Tra i farmaci di prima scelta vi sono i *antidepressivi SNRI* (duloxetina) e i *TCA* (amitriptilina) la cui efficacia, misurata in termini di "numero di pazienti da trattare (NNT)" è rispettivamente pari a 6,4 e 3,6. È necessario evidenziare che duloxetina ha solo l'indicazione per il trattamento della neuropatia diabetica e che l'uso di amitriptilina nei pazienti anziani può essere causa di abbandono alla terapia per i potenziali effetti collaterali (es. sedazione, ipotensione ortostatica e stipsi).

Anche i *gabapentinoidi* (gabapentin e pregabalin) hanno una comprovata efficacia nel trattamento di neuropatie secondarie a infezioni erpetiche, diabete o lesioni midollari (range NNT= 2,9-7,7).

Infine, tra i farmaci di prima scelta sono riportate anche le *preparazioni topiche di rubefacenti* a base di capsaicina utili per la gestione dell'allodinia che, frequentemente, accompagna le neuropatie (NNT=10,6). Per quanto riguarda il *paracetamolo*, ad oggi non sono pubblicati studi clinici che consentano di stabilire un suo possibile ruolo in questa forma di dolore [11]. Esistono invece alcune evidenze, seppur molto limitate, per l'impiego di *cannabinoidi* nel dolore neuropatico refrattario mentre i farmaci *oppioidi* possono rappresentare un'alternativa nei pazienti che non rispondono adeguatamente ai farmaci di prima linea [2,12,13].

Tabella 1: Principali eventi avversi dei trattamenti per la gestione del dolore cronico

Tratto da: Korownyk CS Et al. PEER simplified chronic pain guideline: Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. Can Fam Physician. 2022 Mar;68(3):179-190. doi: 10.46747/cfp.6803179.

Trattamento	Percentuale di pazienti che interrompono il trattamento per ADR	ADR
Paracetamolo	Nessuna differenza statisticamente significativa vs placebo/controllo	Danno epatico in overdose
Corticosteroidi (intra-articolare o altri siti di iniezione)		Infezioni (1 su 50.000), cefalea dopo somministrazione intraspinale
FANS topici	6%	Reazioni al sito di applicazione
Rubefacenti (es. capsaicina)	6%	Brucciore locale e rossore
Cannabinoidi	10%	Vertigini, nausea, sonnolenza, confusione
Gabapentinoidi	12%	Vertigini, edema periferico, aumento di peso
SNRIs	12%	Vertigini, sedazione, disturbi gastrici, perdita di peso
TCA	16%	Xerostomia, vertigini, sonnolenza
Oppioidi	27%	Sedazione, vertigini, costipazione, prurito, vomito, nausea, dipendenza, overdose
FANS orali	Non riportato	Disturbi gastrici, sanguinamento gastrico, aumento pressione arteriosa, peggioramento disturbi renali, sponpenso cardiaco, aumentato rischio di infarto per alcuni FANS

L'ESERCIZIO FISICO NON DEVE ESSERE FATICOSO

Modificato da: RxFiles. Physical activity. Disponibile al sito: www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Exercise-RxFiles-Rx.pdf. Health Canada guidelines on exercise.



Quando si pensa all'esercizio fisico, spesso si immagina di sudare in palestra o di correre una maratona. Queste sono certamente cose belle da fare, ma non sono gli unici modi per mantenersi attivi.

BENEFICI DELL'ATTIVITA' FISICA

Riduce il rischio di molte malattie, tra cui demenza, diabete, malattie cardiache, osteoporosi, ansia, depressione e stanchezza cronica. Aiuta a trattare il dolore cronico. Migliora la qualità della vita. Riduce il rischio di morte.

Camminare
20-30 minuti
al giorno fa la differenza!



*Mi sento bene e non sono
in sovrappeso.
Perché dovrei
preoccuparmi di fare
esercizio?*

Lo scopo dell'esercizio
fisico è provare a:

Darti più energia



Aiutarti a sentirti
più felice



Ridurre il dolore
cronico



Aggiungere anni
alla tua vita



Cercate di inserire l'attività
fisica nella vostra giornata.



"Non ho tempo
per fare esercizio"

- Andate in bicicletta o a piedi al lavoro o ai vostri appuntamenti.
- Prendete le scale invece dell'ascensore.
- Scendete prima dall'autobus o parcheggiate lontano dalla vostra destinazione e proseguite a piedi.
- Fate una passeggiata a piedi invece di sedervi per un caffè.



Piano attività fisica:

Modificato da: RxFiles. Physical activity. Disponibile al sito: www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Exercise-RxFiles-Rx.pdf. Health Canada guidelines on exercise.

Nome Cognome:

Data:

Obiettivi terapeutici:

Attività fisica aerobica / Allenamento cardio

Attività fisica:

Frequenza: 2 3 4 5 6 7 giorni a settimana

Intensità: bassa moderata alta

Durata: 5 10 15 20 30 40 minuti per sessione

Esempi: camminare, correre, fare escursioni, nuotare, andare in bicicletta, salire le scale, fare i lavori di casa, fare sci di fondo, ballare, fare giardinaggio, praticare sport agonistici (calcio, tennis, basket, squash, pallavolo, ecc.)



Attività fisica anaerobica / Allenamento di potenza e resistenza

Attività fisica:

Frequenza: 2 3 4 5 6 7 giorni a settimana

Esempi: yoga, tai chi, pilates, flessioni, sollevamento di pesi liberi, esercizi con bande di resistenza ecc.



Iniziare con un'intensità molto bassa e aumentare gradualmente

Ridurre le attività sedentarie come guardare la TV o utilizzare il computer (o fare esercizi durante queste attività, ad esempio sollevare le gambe durante le pause pubblicitarie)

Prima dell'attività può usare un antidolorifico a breve durata d'azione:

Persone con diabete e a rischio di ipoglicemia: misurare la glicemia prima e dopo l'esercizio fisico

Tenere un diario giornaliero dell'attività fisica

Utilizzare un contapassi / telefono per tenere traccia dei passi giornalieri; fissare un obiettivo realistico

Tornare per follow up:

Usare cautela con:
(in caso di dolori al petto, consultare un medico)

Siate attivi almeno 2,5 ore (150 minuti) ogni settimana per ottenere benefici per la salute.



Concentratevi su attività aerobiche con intensità da moderata a alta suddivise in sessioni di 10 minuti o più



Diventate più forti aggiungendo attività anaerobiche con coinvolgimento muscoloscheletrico per almeno due giorni alla settimana

Su questo aspetto è necessario considerare che spesso la monoterapia con antidepressivi o gabapentinoidi non riesce a fornire un adeguato sollievo dei sintomi. Per tale motivo, la combinazione di più farmaci, con diverso meccanismo d'azione, può fornire una migliore analgesia e/o tollerabilità sebbene tale approccio richieda un monitoraggio più stretto del paziente per confermare la sicurezza e il beneficio aggiunto complessivo [14].

Per quanto riguarda l'eventuale impiego degli oppioidi nel trattamento del dolore cronico non oncologico, si ritiene opportuno riportare di seguito alcune raccomandazioni di carattere generale recentemente espresse dall'*European Pain Federation* (EFIC) per un loro impiego appropriato al fine di massimizzare i benefici e ridurre gli effetti collaterali [3]:

1. Gli oppioidi non dovrebbero essere usati come opzione terapeutica di prima linea per qualsiasi dolore cronico non

oncologico. I trattamenti di prima scelta, in questa forma di dolore, dovrebbero contemplare un approccio non farmacologico (esercizio fisico, fisioterapia, terapie psicologiche) e/o analgesici non oppioidi.

2. L'uso di oppioidi può essere considerato laddove i trattamenti di prima linea hanno fallito ovvero quando gli analgesici non oppioidi sono controindicati o non tollerati.

3. Gli oppioidi non dovrebbero essere utilizzati nel trattamento del dolore di tipo nociplastico (es. fibromialgia, sindrome del colon irritabile) o nell'emicrania cronica.

4. Se si inizia un trattamento con oppioidi è necessario utilizzare la dose minima efficace e monitorare attentamente i pazienti. La terapia va continuata solo se vi è un significativo miglioramento clinico del dolore.

Infine, nell'Infografica 3 (pag. 14) sono riportate le indicazioni rimborsate dal SSN per i farmaci utilizzati nel trattamento del dolore.

KEY MESSAGES



La gestione del dolore cronico non oncologico dovrebbe essere basata sul "modello biopsicosociale" e prevedere un **intervento multidisciplinare** che include l'avvio/potenziamento dell'**attività fisica**, un'eventuale **approccio psicoterapeutico** e una **terapia farmacologica**.

I trattamenti proposti dovrebbero essere **personalizzati** considerando il tipo di dolore e le caratteristiche anagrafiche e cliniche di ciascuna persona.



Il piano di trattamento e gli obiettivi devono essere condivisi con il paziente e misurati in termini di **miglioramento della qualità di vita**.

I **farmaci oppioidi non rappresentano un trattamento di prima scelta** ma solo un'opzione in caso di **fallimento a seguito dell'uso di analgesici non oppioidi** oppure quando questi risultano **controindicati o non tollerati**.



Bibliografia:

1. St Sauver JL, Warner DO, Yawn BP et al. Why patients visit their doctors? Assessing the most prevalent conditions in a defined US population. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:55-67

2. Korownyk CS, Montgomery L, Young J et al. PEER simplified chronic pain guideline: management of chronic low back, osteoarthritic and neuropathic pain in primary care. *Can Fam Physician* 2022; 68:179-90

3. Hauser W, Morlion B, Vowles KE et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain* 2021; 25:949-68

4. Gatchel RJ, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present and future. *Am Psychol* 2014; 69:119-30

5. Borisovskaya A, Chmelik E, Karnik A. Exercise and chronic pain. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1228:233-53

6. Geneen LJ, Moore A, Clarke C et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD011279. DOI: 10.1002/14651858.CD011279.pub3.

7. RxFiles. Physical activity. Disponibile al sito: www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Exercise-RxFiles-Rx.pdf (accesso verificato il 23.03.2024)

8. Mazo JPS, Carbonell AC, Vazquez OF et al. A systematic review of cognitive behavioral therapy-based interventions for comorbid chronic pain and clinically

relevant psychological distress. *Front Psychology for Clinical Settings* 2023; DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1200685>

9. Wood G, Neilson J, Cottrell et al. Osteoarthritis in people over 16: diagnosis and management - updated summary of NICE guidance. *BMJ* 2023; 380:p.24/DOI: 10.1136/bmj.p24

10. Machado GC, Maher GG, Ferreira PH et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ* 2015; 350:h1225

11. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S et al. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012227.pub2>

12. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practice. *Pain Ther* 2017; 6(Suppl 1):S35-S42

13. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices and new advances. *Lancet* 2021; 397:2082-97

14. Balanaser M, Carley M, Baron R et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2023; 164:230-51

CLASSE TERAPEUTICA	INDICAZIONE SSN PER DOLORE CRONICO	NOTA AIFA	TIPO RICETTA
GABAPENTIN PREGABALIN	Nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da Herpes zoster	NOTA 04	Ricetta SSN/DEMA + Nota Aifa
	Neuropatia associata a malattia neoplastica		
	Dolore post-ictus o da lesione midollare		
	Polineuropatie, multilineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace		
	Neuropatia diabetica		
DULOXETINA	Neuropatia diabetica		
FANS COXIB	Artropatie su base connettivica	NOTA 66	Ricetta SSN/DEMA + Nota Aifa
	Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria		
	Dolore neoplastico		
	Attacco acuto di gotta		
LIDOCAINA TTS	Dolore neuropatico associato a pregressa infezione da Herpes Zoster	-	Ricetta SSN/DEMA
AMITRIPTILINA	Dolore neuropatico	-	Ricetta SSN/DEMA
CLOMIPRAMINA	Stati dolorosi cronici	-	Ricetta SSN/DEMA
OPPIOIDI	Trattamento del dolore moderato/severo	-	Ricetta SSN/DEMA + Esenzione TDL (numero di confezioni per terapia massimo di 30 gg)
CANNABIS	Dolore cronico correlato a spasticità (NRS≥5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla	-	PIANO TERAPEUTICO SSR PSF (redatto da centro autorizzato) + Ricetta SSN cartacea (fabbisogno massimo di 30 gg)
	Dolore cronico correlato a spasticità (NRS≥5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale		
	Dolore cronico, con particolare riferimento al dolore neurogeno, (scala NRS≥5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate		
	Dolore cronico nel paziente oncologico sintomatico (scala NRS≥5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate		

3. Dolore cronico non oncologico severo: prevalenza, caratteristiche dei pazienti e analisi dei dati di prescrizione nell'Ulss6 e Ulss9

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
L. Trentin - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
X. Taci - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova
I. Andretta - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova
R. Joppi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

Introduzione

"Il dolore è un grave problema sanitario. Sebbene il dolore acuto sia ragionevolmente considerato un sintomo di una lesione patologica, il dolore cronico e il dolore ricorrente rappresentano un problema sanitario specifico, una patologia a sé stante".

Con queste parole la IASP descrive il fenomeno del dolore cronico (dolore che persiste per un periodo ≥ 3 mesi) che riconosce, tra le principali cause, la presenza di stati infiammatori (es. osteoartrite, artrite reumatoide), lesioni vertebrali, cefalee e neuropatie secondarie a specifiche situazioni cliniche (es. diabete, infezioni da Herpes Zoster) [1]. Tali condizioni, che interessano il 10-40% della popolazione, rappresentano la principale causa di disabilità e il motivo più frequente di accesso agli ambulatori medici [2]. D'altra parte, un uso non appropriato di farmaci analgesici è foriero di fenomeni di abuso e misuso nonché di potenziali reazioni avverse [3,4].

A seguito delle rilevanti ricadute socio-assistenziali diventa importante conoscere le dimensioni del fenomeno del dolore cronico nella popolazione, le caratteristiche dei pazienti e la tipologia di farmaci utilizzati.

Obiettivo dell'analisi

Scopo del presente contributo è quello di:

- Definire criteri che, a partire dai dati di prescrizione dei farmaci utilizzati, consentano di intercettare i pazienti affetti da dolore cronico non oncologico di grado severo.
- Calcolare la prevalenza dei soggetti affetti da dolore cronico non oncologico severo rispetto a quelli con dolore oncologico.
- Valutare le caratteristiche anagrafiche dei pazienti e la tipologia di analgesici prescritti.

Metodologia utilizzata

Criteri di inclusione

Dal data warehouse regionale (SAS-Studio) sono stati estratti, nel periodo ottobre 2022-settembre 2023 (12 mesi), tutti i farmaci erogati a carico del SSN a favore di persone con età ≥ 18 anni residenti nell'Ulss 6 Euganea e Ulss 9 Scaligera. A questo scopo sono state considerate tutte le erogazioni effettuate in regime di convenzionata,

distribuzione per conto e distribuzione diretta dei seguenti farmaci utilizzati cronicamente (4 confezioni/anno) per il trattamento del dolore:

- FANS/Coxib (M01A);
- oppioidi (N02A);
- gabapentin (N02BF01) e/o pregabalin (N02BF02), con esclusione dei pazienti con esenzione per epilessia 017;
- duloxetina (N06AX21), limitatamente ai pazienti in trattamento con ≥ 3 confezioni di farmaci antidiabetici (A10);
- amitriptilina (N06AA09), limitatamente alla forma farmaceutica in gocce, con esclusione dei pazienti con esenzione per psicosi 044;
- lidocaina transdermica (N01BB02).

Per quanto riguarda le prescrizioni galeniche di cannabis, dalla Piattaforma dei Servizi Farmaceutici della Regione Veneto, sono state estratte tutte le prescrizioni effettuate nel suindicato periodo sia con onere SSN che a carico del paziente.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi i pazienti con malattia neoplastica in fase "attiva". A questo proposito è stato utilizzato come criterio tracciante di patologia l'erogazione, nel periodo 2021-settembre 2023, di almeno una confezione dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori (L01), ad eccezione delle seguenti prescrizioni effettuate a favore di soggetti affetti da artrite reumatoide (esenzione 006): methotrexato (L01BA01), ciclofosfamide (L01AA01), rituximab (L01FA01). Non è stato considerato come criterio di esclusione la presenza in anagrafe del paziente con esenzione 048 (neoplasia), in quanto ritenuta non suggestiva di una malattia neoplastica in fase "attiva".



Risultati e discussione

1. Prevalenza del dolore cronico non oncologico severo

Utilizzando i sopra indicati criteri, la prevalenza annuale di persone adulte che hanno ricevuto erogazioni a carico SSN di quattro o più confezioni di farmaci per il dolore è stata pari al 3,6% (n=58.608/1.611.207).

Questo dato è inferiore rispetto a quanto riportato in revisioni sistematiche di studi che, per la rilevazione della prevalenza del dolore cronico, hanno utilizzato specifiche survey (interviste o questionari) o dati di diagnosi presenti in cartelle cliniche senza, tuttavia, considerare l'intensità del sintomo. Queste analisi stimano che il dolore sia presente in circa il 30% della popolazione, seppur con ampie variazioni (range: 10-64%) a causa dell'elevata eterogeneità degli studi e della diversa definizione di "cronicità" [5]. Inoltre, è doveroso precisare che nella presente indagine, per il calcolo della prevalenza, non sono stati considerati alcuni farmaci acquistati direttamente dal paziente che non sono tracciati dai flussi utilizzati (es. FANS/Coxib prescritti per indicazioni non ricomprese nella Nota AIFA n.66, analgesici da automedicazione o di fascia C).

Ad oggi, a nostra conoscenza, non sono pubblicati articoli che consentano di caratterizzare la popolazione affetta da dolore cronico partendo dai soli flussi informativi dei farmaci. Pertanto, è plausibile che la popolazione da noi selezionata sia suggestiva di una coorte di pazienti affetti da dolore cronico severo e/o di lunga durata. Tale affermazione sembra confermata da specifici studi, condotti in sottogruppi di pazienti, che stimano la prevalenza del dolore severo e disabilitante (grado IV) nel 4-6% della popolazione, percentuale coerente con quanto rilevato dai dati di prescrizione utilizzati per questa indagine [6]. Inoltre, recenti dati di letteratura evidenziano come l'impiego della sola durata temporale del sintomo non possa essere esaustiva per definire correttamente il dolore cronico a causa della sua natura multidimensionale. Il nuovo concetto proposto di "*high-impact chronic pain* (HICP)" incorpora sia la disabilità che la durata del dolore e viene attualmente utilizzato per identificare quella popolazione affetta da una sintomatologia più severa. Utilizzando questo criterio, si stima che la prevalenza di HICP interessi il 4,8% della popolazione, dato corrispondente a quanto rilevato dalla presente analisi [7].

La Tabella 1 evidenzia una diversa prevalenza di utilizzo degli analgesici tra i pazienti affetti da dolore oncologico (0,1%) e quelli con dolore non oncologico severo (3,6%). In altri termini, il 97% dei farmaci attualmente rimborsati a carico del SSN interessa soprattutto questa ultima categoria di soggetti, a conferma della più elevata prevalenza nella popolazione di prescrizioni rivolte alla gestione del dolore non oncologico.

Tabella 1: Prevalenza dei pazienti con dolore cronico oncologico vs non oncologico

Tipo di dolore	N. pazienti	% prevalenza su totale popolazione*	% sul totale dei pazienti con farmaci analgesici
Dolore non oncologico	58.608	3,6%	97%
Dolore oncologico	1.874	0,1%	3%

Esiste, infine, un'importante differenza di età e di genere per quanto riguarda il trattamento farmacologico nel dolore cronico non oncologico; i dati riportati nella Figura 1 evidenziano che:

- la prevalenza aumenta progressivamente con l'età e interessa 1 persona su 10 (12,2%) nei soggetti ultra 75-enni;

- in tutte le fasce di età considerate, le donne sono maggiormente esposte all'uso di farmaci per il dolore.

Questi dati corrispondono a quanto già evidenziato dalla letteratura internazionale che indicano un aumento progressivo del dolore cronico con l'età a seguito dell'accumulo di eventi correlati ad affezioni del sistema muscolo-scheletrico (es. fratture, osteoartrosi) e neuropatie associate a lesioni somato-sensoriali del SNC (es. diabete, stroke, radiculopatie) [8]. Invece, per quanto riguarda la maggiore prevalenza registrata nelle donne, questa è principalmente da attribuirsi al fatto che alcune patologie associate a sindromi dolorose come l'emicrania e la fibromialgia risultano più frequenti nel sesso femminile [9]. Alcuni studi, inoltre, hanno dimostrato che alcune forme di osteoartrite nelle donne si presentano con una sintomatologia più severa rispetto ai maschi [10]. Su quest'ultimo aspetto, è doveroso precisare che recenti indagini hanno dimostrato una maggiore "ipersensibilità nocicettiva" nelle donne a causa sia di meccanismi epigenetici che di interazioni specifiche tra ormoni sessuali e sistema immunitario che influenzano la trasmissione e la percezione degli impulsi dolorosi [11].

2. Tipologia di farmaci utilizzati

Nel corso del periodo di osservazione i 3/4 degli assistiti (76%) ha utilizzato una sola tipologia di farmaci analgesici mentre il rimanente 25% ha ricevuto la prescrizione di due o più medicinali appartenenti a categorie diverse (Figura 2). Le donne presentano una probabilità significativamente più alta rispetto ai maschi di ricevere tipologie diverse di farmaci, a conferma di una maggior prevalenza e severità del dolore cronico nel sesso femminile (Figura 3).

Quasi la metà dei pazienti ha ricevuto almeno quattro confezioni di FANS (47,8%) o di oppioidi (44,1%) mentre 1 persona su 5 ha utilizzato gabapentinoidi (Figura 4).

Figura 1: Prevalenza dei pazienti con dolore cronico non oncologico (Maschi vs Femmine)

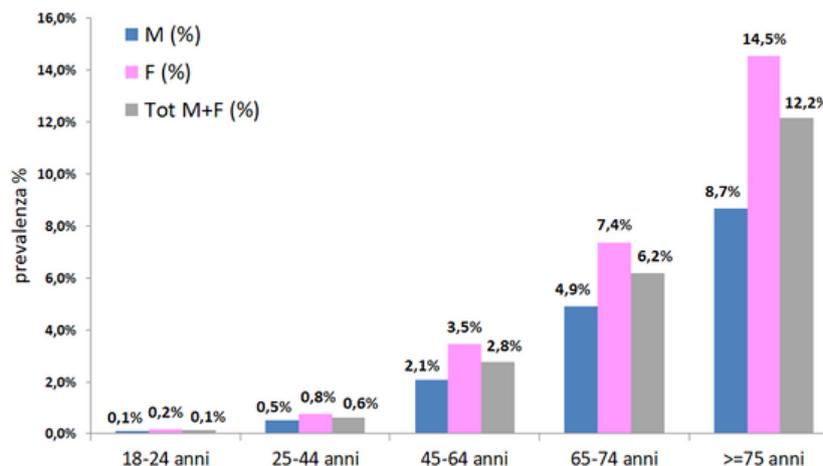


Figura 2: Numero di sottogruppi di classi terapeutiche (SGCT) utilizzati

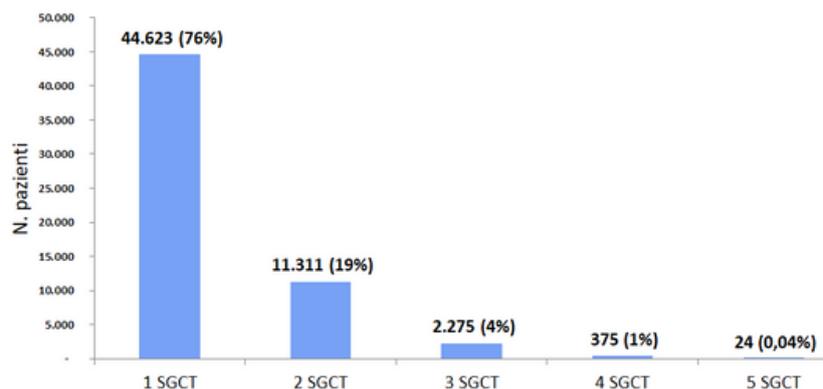


Figura 3: Distribuzione di sottogruppi di classi terapeutiche (SGCT) per sesso

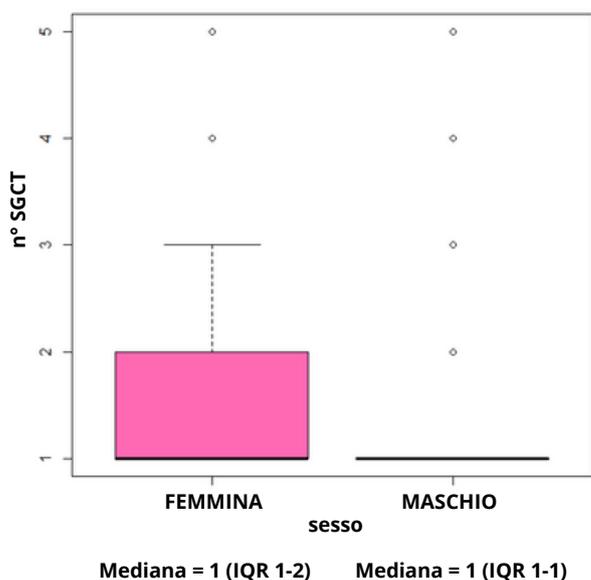
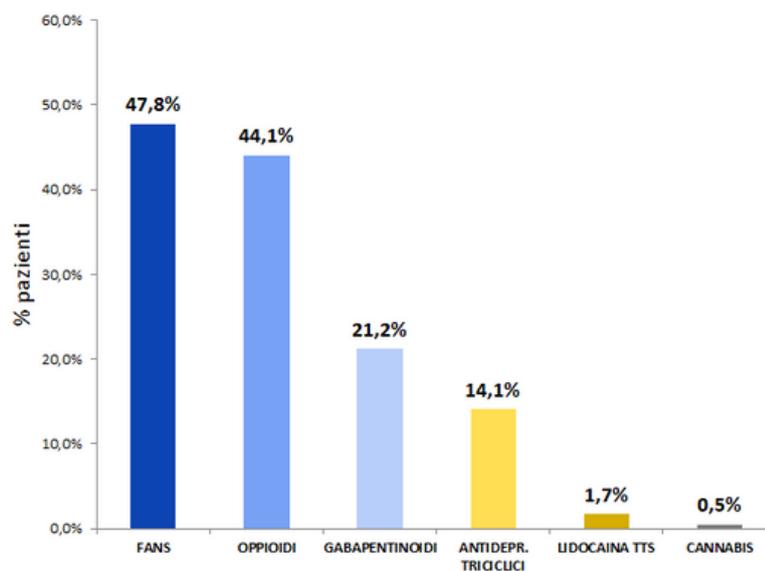


Figura 4: Tipologia di classi terapeutiche utilizzate



L'elevato utilizzo di oppioidi contrasta con quanto riportato dalle principali linee guida internazionali che non raccomandano questi farmaci per il trattamento dell'osteoartrite e della lombalgia in quanto i rischi (reazioni avverse) superano i benefici nella maggior parte dei pazienti [12,13]. Anche per il trattamento del dolore neuropatico, recenti linee guida posizionano gli oppioidi come ultima linea di trattamento a causa dei limitati benefici nel lungo termine e delle frequenti reazioni avverse [14,15].

Anche per quanto riguarda la tipologia di analgesici prescritti si evidenziano differenze di genere (Figura 5): le donne sono maggiormente esposte all'uso di FANS, oppioidi, antidepressivi triciclici/duloxetina e lidocaina transdermica. Questi risultati trovano conferma con altri studi che registrano un maggior utilizzo di FANS e oppioidi in questa fascia di popolazione [16]. Anche in questo caso le spiegazioni del maggior uso di farmaci è riconducibile alle motivazioni precedentemente discusse a proposito della maggiore prevalenza del sintomo dolore nel sesso femminile.

La tipologia di farmaci utilizzati risente anche di un fenome-

no correlato all'età (Figura 6): oppioidi, gabapentinoidi e lidocaina TTS sono maggiormente utilizzati nella fascia della popolazione con età ≥ 65 anni. Viceversa, FANS e antidepressivi triciclici sono più prescritti nei soggetti giovani, probabilmente a causa della maggior timore nel prescrivere questi farmaci in soggetti più anziani, generalmente affetti da comorbidità che ne controindicano il loro uso per timore della comparsa di importanti reazioni avverse quali aritmie (per i triciclici) e sanguinamenti gastrointestinali e/o insufficienza renale (per i FANS).

La prescrizione di preparazioni magistrali a base di cannabis (sia a carico SSN che del paziente) riguarda un limitato numero di pazienti (n=299) e risulta maggiormente utilizzata in soggetti giovani (età <65 anni). Tale dato conferma che la cannabis rappresenta un trattamento aggiuntivo limitato a pazienti con dolore refrattario. Su questo aspetto anche le linee guida disponibili per il trattamento del dolore neuropatico non raccomandano la terapia con cannabis in prima o seconda linea a causa di un profilo rischio/beneficio non favorevole [17].

Figura 5: Tipologia di classi terapeutiche utilizzate: analisi per sesso

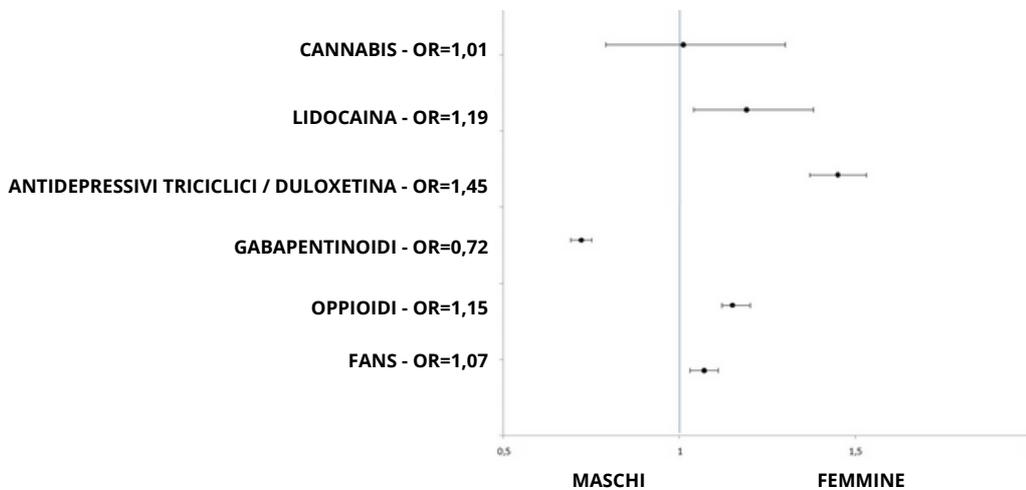
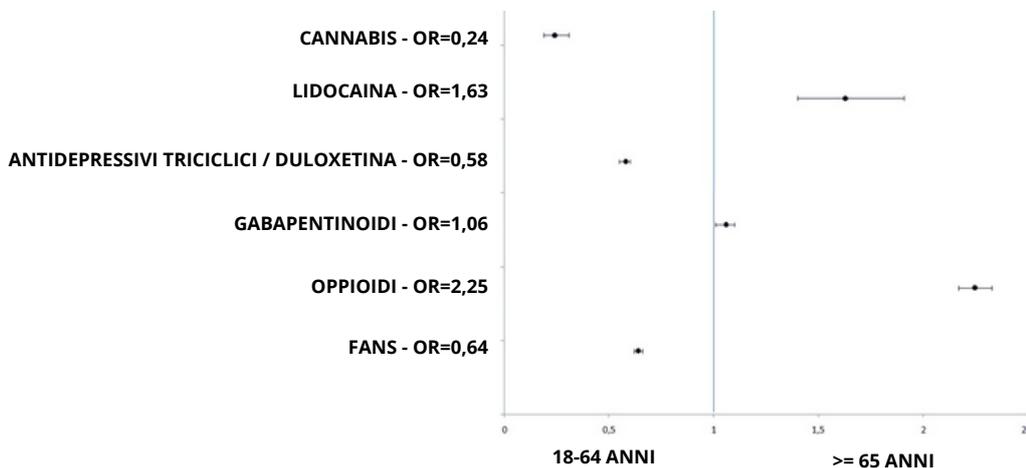


Figura 6: Tipologia di classi terapeutiche utilizzate: analisi per classe di età



KEY MESSAGES



Partendo dai dati di prescrizione, i criteri utilizzati nell'analisi hanno permesso di stimare una prevalenza del dolore cronico del **3,6%**, riferibile probabilmente a una popolazione di **pazienti con sintomatologia severa e/o di lunga durata**. Questo dato concorda con alcune indagini condotte utilizzando altre metodologie (es. survey, diagnosi di cartella clinica).

Il **97%** dei farmaci analgesici sono utilizzati interessa pazienti affetti da **dolore non oncologico**, a conferma della più elevata prevalenza nella popolazione di questa condizione clinica.



La prevalenza dell'**uso di farmaci analgesici** aumenta progressivamente con l'**età** e interessa soprattutto le **donne**.

FANS e oppioidi sono le categorie terapeutiche maggiormente prescritte. Per quanto riguarda l'**ampio uso di oppioidi** registrato (44%) è indispensabile evidenziare che le **principali linee guida non considerano questi farmaci di scelta per il trattamento di alcune forme di dolore cronico** (es. osteoartrite, lombalgie, neuropatie).



Esistono **differenze di genere** per quanto riguarda l'uso FANS, oppioidi e antidepressivi triciclici/duloxetina in quanto maggiormente prescritti nelle **donne**. Oppioidi, gabapentinoidi e lidocaina TTS sono invece più utilizzati dagli **anziani**.

Bibliografia:

1. Treede RD, Rief W, Barke A et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019; 160:19-27
2. GBD 2017. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1997-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1789-1851
3. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS et al. Rates of opioid misuse, abuse and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015; 156:569-76
4. Teixeira MA, Silva H, Santos LKB et al. Adverse reactions of analgesic and anti-inflammatory drugs in chronic pain. *Collection of International Topics in Health Science*. doi: <https://doi.org/10.56238/colleinternhealthscienv1-019>
5. Steingrimsdottir OA, Landmark T, Macfark Farlane GJ et al. Defining chronic pain in epidemiological studies: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2017; 158(11):2092-2107
6. Fayaz A, Croft P, Langford RM et al. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* 2016. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364
7. Pitcher MH, Von Korff MV, Bushnell MC et al. Prevalence and profile of high-impact chronic pain in the United States. *The Journal of Pain* 2019; 20(2):146-60
8. Zis P, Daskalaki A, Bountuni I et al. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clinical Interventions in Aging* 2017; 12:709-720
9. Loyd DR, Murphy AZ. Pain and analgesia. In: Schenck-Gustafsson K, DeCola PR, Pfaff DW, Pisetsky DS, editors. *Handbook of Clinical Gender Medicine*. Basel: Karger; 2012:183-88
10. Migliore A, Picarelli G. Is osteoarthritis a gender-specific disease? *Ital J Gender-Specific Med* 2018; 4(1):13-20
11. Osborne NR, Davis KD. Sex and gender differences in pain. *Int Rev Neurobiol* 2022; 164:277-307
12. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27(11):1578-89
13. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physician. Noninvasive treatments for acute, subacute and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physician, *Ann Intern Med* 2017; 166(7):514-30
14. Korownyk CS, Montgomery L, Young J et al. PEER simplified chronic pain guideline: management of chronic low back, Osteoarthritic and neuropathic pain in primary care. *Can Fam Physician* 2022; 68:17990
15. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med* 2019; 20(Suppl 1):S2-12
16. Backryd E. Gender differences in dispensed analgesics in Sweden during 2006-2015. An observational, nationwide, whole-population study. *International J of women's health* 2018; 10:55-64
17. Allan GM, Ramji J, Perry D et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician* 2018; 64:111-20

4. I pazienti con dolore cronico non oncologico: i dati del network MilleinRete

A. Battaglia - SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

B. F. Novelletto – SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

M. Fusello – SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

Introduzione

La presente analisi ha l'obiettivo di descrivere i fenotipi clinici associati alla diagnosi di dolore cronico di natura non neoplastica.

Come riportato in precedenza, è definito cronico un dolore che persiste per più di tre mesi [1]. Mediamente, la prevalenza di dolore cronico non oncologico nella popolazione adulta è compresa tra il 10 e il 30%, con una grande eterogeneità dei dati riportati in letteratura e un range complessivo compreso tra il 2% e il 50% [2]. In base ad una classificazione, universalmente condivisa, si distinguono tre tipi di dolore cronico (Neuropatico, Nocicettivo e Nociplastico).

Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta utilizzando MilleinRete [3], un prodotto della Scuola Veneta di Medicina Generale, istituita nel 2001 per scopi di formazione e ricerca [4]. Il network epidemiologico, al 31 dicembre 2022, risultava alimentato dalle cartelle elettroniche di 74 Medici di Medicina Generale (MMG), distribuiti in sei province venete. Il dataset MilleinRete, al 31 dicembre 2022, era rappresentato da 130.563 assistiti di età maggiore di 6 anni, attivi nel corso dell'anno.

Il campione ha una struttura anagrafica altamente rappresentativa della popolazione veneta (dato ISTAT). La casistica studiata in questa sede si riferisce a pazienti vivi ed attivi almeno per un giorno nell'anno solare 2022.

La diagnosi di dolore si è basata su 183 codici ICD9 [1,5], di cui 48 pertinenti al Dolore Neuropatico, 117 al Dolore Nocicettivo e 18 al Dolore Nociplastico. I codici rappresentano diagnosi di dolore eseguite entro il periodo

di follow-up di dieci anni concesso dal dataset (01 gennaio 2013 - 31 dicembre 2022). Per i casi di dolore non inquadrati dalla letteratura citata, e/o dichiarati "incerti" dalla letteratura stessa, nella classificazione abbiamo usato una procedura di consenso tra pari.

La definizione di cronicità riportata dalla letteratura si basa (vedi sopra) su un *cut-off* temporale fissato a tre mesi; tuttavia, questa informazione non sarebbe in alcun modo direttamente ricavabile dai record elettronici. Pertanto, abbiamo definito cronico un dolore riferito da una delle 183 diagnosi ICD9, associata alla prescrizione di almeno una confezione dei farmaci usati a scopo antalgico, inquadrati nei sei gruppi che abbiamo considerato nell'analisi. I dettagli di questa scelta saranno approfonditi nella discussione.

Come criteri di esclusione abbiamo scelto: un'età anagrafica inferiore a 18 anni nel 2022; una diagnosi *lifetime* (anteriore al 31 dicembre 2022) di neoplasia o di metastasi e/o l'assunzione *lifetime* di farmaci antitumorali.

Nel confronto di caratteristiche pertinenti a pazienti con o senza dolore conico, le inferenze statistiche (da interpretare a solo scopo indicativo) sono state prodotte dal test non parametrico di Mann-Whitney per le variabili continue, o discrete, e dal test chiquadro per le variabili categoriche o dicotomiche.

Risultati

Sulla base dei criteri sopra indicati, sono stati inclusi 113.962 pazienti adulti (18+) seguiti per almeno un giorno nell'anno 2022, privi di diagnosi *lifetime* o di trattamenti suggestivi per neoplasia. Le caratteristiche del campione sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche del campione considerato

		NO DOLORE CRONICO 9060 (84,26%)	SI DOLORE CRONICO 17942 (15,74%)	TOT 113962 (100,00%)
SESSO	FEMMINE	48.225 (81,46%)	10.977 (18,54%)	59.202 (100,00%)
	MASCHI	47.795 (87,28%)	6.965 (12,72%)	54.760 (100,00%)
ETA'	SOTTO 65 ANNI	72.645 (86,90%)	10.950 (13,10%)	83.595 (100,00%)
	DA 65 ANNI IN SU	23.375 (76,98%)	6.992 (23,02%)	30.367 (100,00%)
INDICE DI CHARLSON	CHARLSON SCORE < 4	92.221 (85,09%)	16.190 (14,91%)	108.381 (100,00%)
	CHARLSON SCORE 4+	3.799 (68,07%)	1.782 (31,93%)	5.581 (100,00%)

1. Prevalenze del dolore cronico nella popolazione

La prevalenza di pazienti con dolore cronico corrisponde, nella nostra casistica, al 15,74% (17.942/113.962).

Il Grafico 1 illustra la prevalenza di dolore cronico nell'intero campione; il Grafico 2 e il Grafico 3 illustrano la prevalenza del dolore in generale e, rispettivamente, dei tre tipi di dolore in otto fasce di età.

Il dolore nocicettivo è caratterizzato dai valori più alti di

prevalenza in tutti gli strati, coerentemente al numero di diagnosi ICD9 che hanno contribuito ad intercettarlo (117/183). Analogamente alla distribuzione del dolore imputabile a quadri misti, la fascia di età più interessata è lo strato 75-84.

Complessivamente il dolore è più frequente nel sesso femminile (Grafico 4), in provincia (Grafico 5) e tra gli strati sociali meno agiati (Grafico 6).

Grafico 1: Prevalenza di dolore cronico in 113962 soggetti candidabili

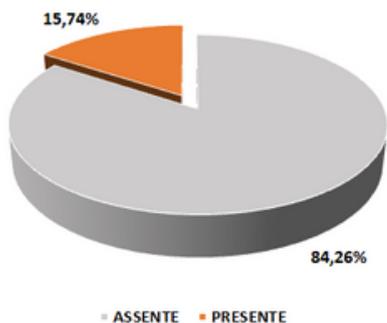


Grafico 2: Prevalenza di dolore cronico in 8 fasce di età di 113962 soggetti candidabili

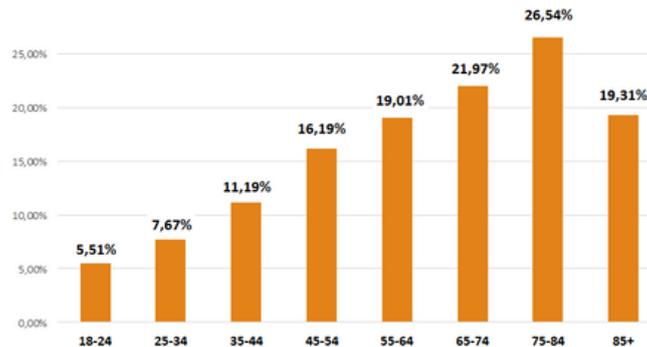


Grafico 3: Prevalenza dei tre tipi di dolore in 113962 soggetti candidabili

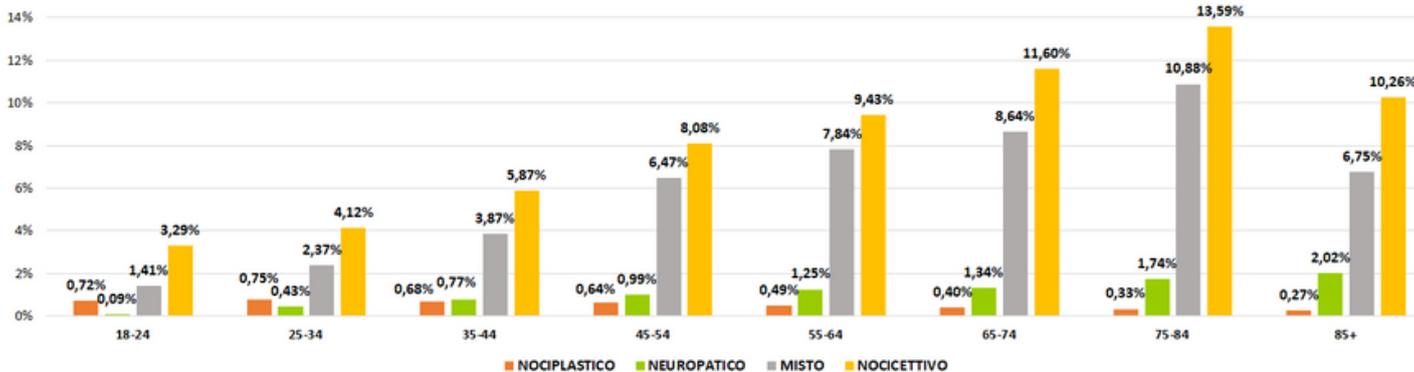


Grafico 4: Prevalenza di dolore in 59202 femmine e 54760 maschi in 113962 soggetti candidabili

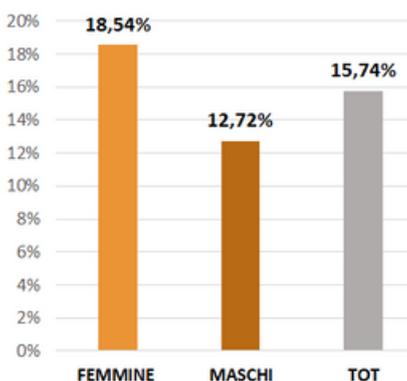


Grafico 5: Prevalenza di dolore in 39544 residenti in città e 74418 residenti in provincia

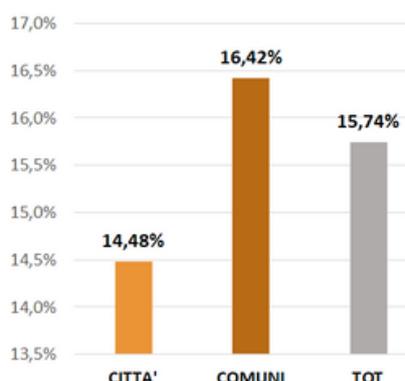
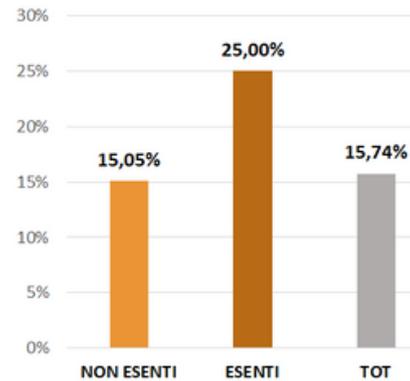


Grafico 6: Prevalenza di dolore in 106023 non esenti ticket e 7939 esenti ticket per reddito



2. Fenotipi dei pazienti con dolore cronico

Le diverse sindromi considerate sono distribuite sia in forma isolata, sia in diverse combinazioni nello stesso paziente (Grafico 7). Tra i 17.942 pazienti con dolore cronico, il 51,54% era affetto da dolore nocicettivo isolato; il 3,59% da dolore nociplastico isolato; il 6,47% da dolore neuropatico isolato. Il rimanente 38,40% era affetto da combinazioni delle tre sindromi.

Tra i 17.942 pazienti con dolore, 10.977 (61,18%) erano femmine e 6.965 (38,82%) maschi; nell'ambito delle diverse tipologie dolorose, il sesso femminile è sempre quello più

rappresentato (Grafico 8).

Tra i 17.942 pazienti con dolore 10.950 (61,03%) avevano una età inferiore ai 65 anni e 6.992 (38,97%) erano anziani; nell'ambito delle diverse tipologie dolorose, il primo strato è sempre quello più rappresentato (Grafico 9).

Tra i 17.942 pazienti con dolore, 16.160 (90,07%) erano caratterizzati da bassa multimorbidità (indice di Charlson <4) e 1.782 (9,93%) da multimorbidità importante; nell'ambito delle diverse tipologie dolorose è sempre più rappresentato il primo strato (Grafico 10).

Grafico 7: Tipologia del dolore in 17942 pazienti con dolore cronico

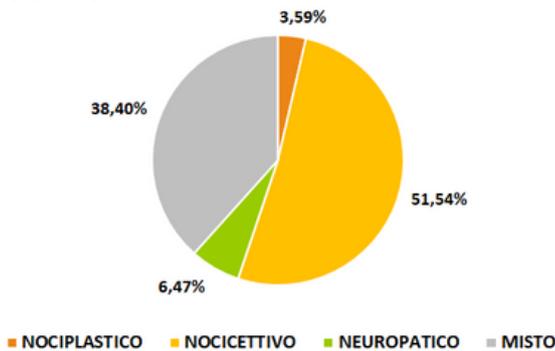


Grafico 8: Distribuzione dei due sessi in dolore nociplastico, nocicettivo, neuropatico e misto

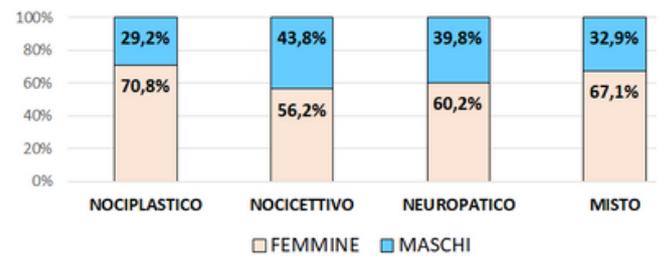


Grafico 9: Distribuzione di due fasce di età in dolore nociplastico, nocicettivo, neuropatico e misto

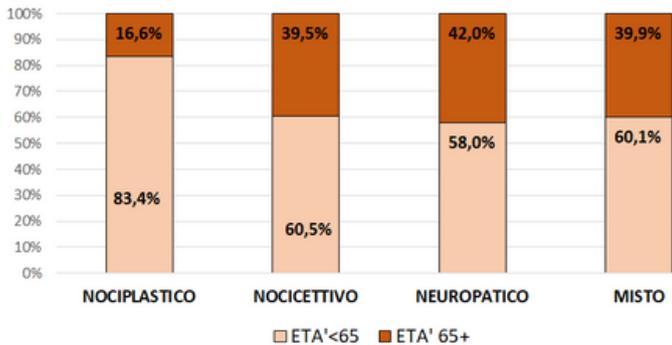
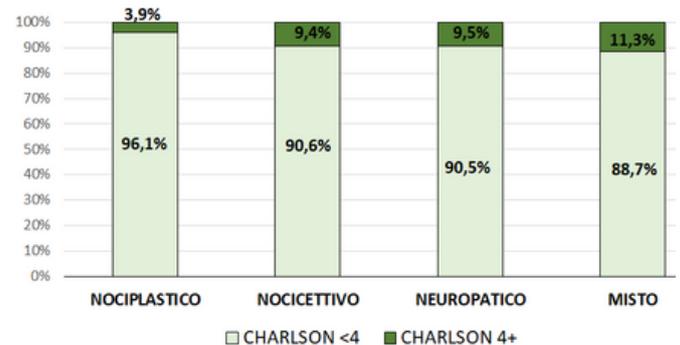


Grafico 10: Distribuzione di due fasce di Charlson in dolore nociplastico, nocicettivo, neuropatico e misto



3. Consumo di risorse sanitarie nei pazienti con dolore cronico

I 17.432 pazienti con dolore cronico erano caratterizzati da una maggior frequenza di co-trattamenti rispetto ai 96.020 pazienti non affetti da dolore. Considerando l'insieme delle prescrizioni erogate nel 2022, relative a 10 classi di farmaci per malattie croniche (antiaggreganti, antiaritmici, anticolinergici, anticonvulsivanti, antidepressivi, antidiabetici, antidislipidemici, antiipertensivi, antima, antipsicotici), solamente il 40,23% dei pazienti con dolore non risultava avere alcuna prescrizione di tali farmaci, in confronto al 71,36% dei soggetti senza dolore.

La Tabella 2 confronta il consumo di risorse sanitarie dei pazienti con dolore cronico rispetto a quelli senza dolore: i contatti annuali con il medico curante nei pazienti con dolore sono più che raddoppiati [media 20,44 e ds 14,8, vs media 9,05 e ds 10,46 (p<0.0001)], come pure il numero di telefonate [media 2,15 e ds 3,53 vs media 0,93 e ds 1,98 (p<0.0001)] e di visite ambulatoriali [media 6,7 e ds 6,53 vs media 2,88 e ds 4,28 (p<0.0001)]. Il paziente con dolore cronico ricorre più frequentemente a terapie ipnotiche, ansiolitiche, a visite psichiatriche e psicologiche ed è caratterizzato da un numero maggiore di ricoveri ospedalieri.

Tabella 2: Consumo di risorse sanitarie

	NO DOLORE N=96020	SI DOLORE N=17942	Mann-Whitney test
CONTATTI ANNUALI	9,05 (10,46)	20,44 (14,8)	-120,42 p=0
VISITE AMBULATORIALI	2,88 (4,28)	6,7 (6,53)	-106,41 p=0
TELEFONATE	0,93 (1,98)	2,15 (3,53)	-62,9 p=0
RICOVERI	0,03 (0,19)	0,07 (0,32)	-26,93 p=0
IPNOTICI	0,02 (0,31)	0,08 (0,63)	-22,89 p=0
ANSIOLITICI	0,17 (1,25)	0,61 (2,39)	-51,11 p=0
VISITE PSICHIATRICHE	0,01 (0,14)	0,03 (0,25)	-15,47 p=0
VISITE PSICOLOGICHE	0,0032 (0,07)	0,0045 (0,08)	-3,33 p=0.001

4. Terapie nel dolore cronico

Il "dolore importante", definito, arbitrariamente, come una situazione caratterizzata da un numero di prescrizioni >4/anno di farmaci analgesici appartenenti alle classi considerate, interessa complessivamente il 3,12% di tutto il campione ed il 19,82% dello strato di pazienti con dolore

cronico (Grafico 11 e Grafico 12)

Il grafico 13 riporta le associazioni più frequenti delle prescrizioni relative all'anno 2022 nei pazienti affetti da dolore cronico. Al primo posto (56,73% delle diverse combinazioni) troviamo i FANS, seguiti dagli oppioidi (9,58% nelle diverse combinazioni).

Grafico 11: Prescrizione di farmaci contro il dolore in 113962 pazienti (tutto il campione)

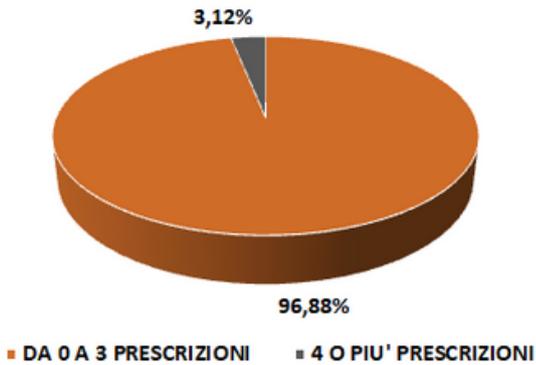


Grafico 12: Prescrizione di farmaci contro il dolore in 17942 pazienti con dolore cronico

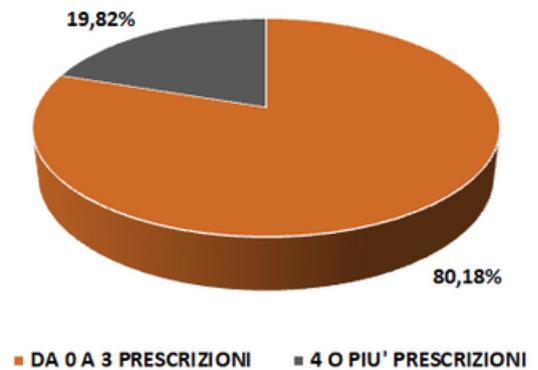
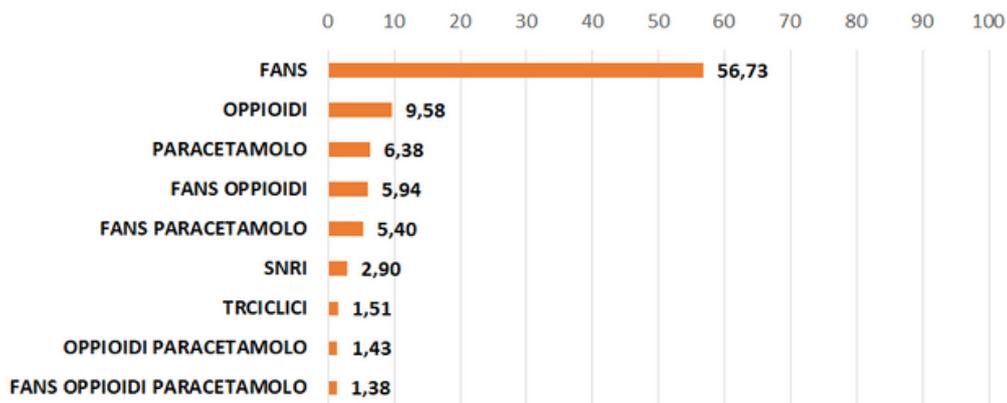


Grafico 13: Primo 90% di 58 combinazioni di classi diverse nell'anno 2022 nei pazienti con dolore



Discussione

Nei soggetti adulti inclusi nel database MilleinRete, immuni da dieci anni da malattie neoplastiche e in base ai criteri di inclusione adottati, la prevalenza del dolore cronico nell'anno 2022 è risultata pari al 15,74% del campione. Questo dato è coerente con le segnalazioni più frequentemente riportate in letteratura [2], tenendo conto della grande eterogeneità esistente tra i diversi studi, con un range complessivo di prevalenza compreso tra il 2% e il 50%. Ciò esprime con chiarezza la grande difficoltà associata al *case finding* del sintomo "dolore cronico".

Il nostro dataset, alimentato dai dati registrati dai medici di famiglia nel corso della loro attività professionale, può offrire, in teoria, notevoli vantaggi rispetto ad informazioni estratte dai database amministrativi. Tuttavia, la natura stessa del dato rende difficile un preciso inquadramento epidemiologico del dolore. È, infatti, molto facile che le informazioni pertinenti ad una sindrome dolorosa siano registrate dal MMG, più che nella veste di sintomo, nei campi dedicati a malattie croniche che causano dolore.

Pertanto, nella procedura di *case finding* abbiamo utilizzato un criterio misto, associando ad una delle 183 codici ICD9 di dolore adottati anche la prescrizione di almeno una confezione all'anno di uno dei farmaci considerati. Un dolore viene definito "cronico" in base al *cut-off* temporale di tre mesi. Tuttavia, non è possibile ricavare questa informazione, in quanto non è riportata in alcun campo della cartella clinica.

Se avessimo considerato per la diagnosi di dolore unicamente i codici ICD9, la prevalenza sarebbe salita ad oltre la metà del campione (54,2%). Pertanto, ci è sembrato opportuno associare al criterio diagnostico anche un dato di farmaco-utilizzazione. L'adozione, quale criterio di inclusione, di un dato di consumo così "povero" (=almeno una prescrizione annua di farmaci analgesici), può sembrare a prima vista molto elastica. In realtà abbiamo tenuto conto di un'altra importante considerazione che identifica uno dei limiti delle indagini farmacoepidemiologiche pertinenti a questi farmaci, ovvero il fatto che molti farmaci analgesici sfuggono spesso alla registrazione in cartella, in particolare, i FANS e il paracetamolo. Inoltre, tenuto conto che diversi FANS non risultano a carico del SSN, e nessuna formulazione per quanto riguarda il paracetamolo da solo, il paziente ricorre, spesso, all'automedicazione senza la ricetta del curante.

L'adozione di criteri di inclusione più restrittivi (es: quattro o più prescrizioni all'anno) potrebbe apparire, almeno in teoria, più informativa ma obbedirebbe alle stesse considerazioni, abbassando drasticamente la stima di prevalenza del dolore. In quest'ottica i criteri da noi adottati

per il *case finding* ci sono apparsi un buon compromesso.

Inoltre, la nostra scelta sembra essere ulteriormente avvalorata dai risultati di un importante e recentissimo studio, condotto su una casistica di 386.238 pazienti domiciliari, seguiti nel territorio londinese di Lambeth da 41 Centri di *Primary care*, che ricalcano sostanzialmente le nostre conclusioni, riportando una prevalenza di dolore cronico pari al 16.6%. Anche in questa ricerca il criterio adottato per il *case finding* (un algoritmo che considerava sia le diagnosi cliniche sia le prescrizioni), ha seguito criteri simili a quelli da noi adottati [6].

Una seconda grande difficoltà incontrata nella nostra ricerca è un preciso inquadramento del dolore nei sottotipi recentemente condivisi dalla letteratura algologica (nociplastico, neuropatico, nocicettivo). Nella nostra esperienza la maggior parte delle sindromi dolorose croniche era caratterizzata da dolore nocicettivo puro (51,54% delle diagnosi,) seguito da un 38,40% di situazioni miste, in presenza di più codici nello stesso paziente, pertinenti a diverse tipologie. La letteratura riporta una prevalenza di *mixed pain phenotype* pari al 50% [1] ma include in quest'ambito anche le cause di dolore oncologico.

L'esclusione di tutti i pazienti, che negli ultimi 10 anni avevano avuto diagnosi di neoplasia maligna, o erano stati sottoposti a terapie antineoplastiche, ha portato alla selezione di una *base study*, in cui i soggetti più gravi (Indice di *Charlson* ≥ 4) e i pazienti più anziani (età 65+) erano poco rappresentati.

Tra i 17.942 pazienti con diagnosi di dolore, la maggiore prevalenza del sesso femminile non sorprende, in quanto molto nota alla letteratura algologica [1].

È coerente con i dati di letteratura anche il riscontro di prevalenze maggiori di dolore tra i soggetti appartenenti alle classi sociali più disagiate (abbiamo usato come proxy l'esenzione per reddito) [1] e tra quelli residenti in aree rurali (abbiamo usato come proxy la residenza in zone diverse da capoluoghi di provincia) [1].



La prevalenza di dolore cronico è risultata più alta nella classe di età 75-84 anni (26,54%), strato di popolazione caratterizzato dalla più alta presenza di dolore nocicettivo e di dolore imputabile a quadri misti.

La prevalenza del dolore nociplastico nella popolazione generale è risultata complessivamente bassa, interessando maggiormente le prime quattro fasce d'età, per poi calare decisamente dai 54 anni in poi.

Come atteso, i pazienti con dolore sono caratterizzati dai livelli di QoL (Quality of Life) più bassi. Nel nostro studio ciò è testimoniato dal più alto consumo di farmaci ipnotico-sedativi e dal più alto ricorso a consulenze psicologiche e psichiatriche, rispetto ai pazienti esenti da dolore.

Il dolore cronico, con tutti i limiti già discussi legati alla probabile sotto-registrazione dei farmaci utilizzati per il suo trattamento, è trattato prevalentemente con FANS.

Verosimilmente, i pazienti, a cui nel 2022 sono state prescritte almeno quattro confezioni di farmaci antalgici, rappresentano un sottogruppo caratterizzato dai sintomi effettivamente più gravi. Nella popolazione generale la prevalenza di questi soggetti (3,12%) risulta molto simile a quella relativa ai dati di consumo riportati in un'altra analisi presentata in questo dossier. Utilizzando questo stesso criterio per la definizione di "gravità", almeno un paziente su cinque affetto da dolore cronico (19,82%) è, probabilmente, caratterizzato da sintomi gravi.

Bibliografia:

1. Cohen AP et al. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021; 397: 2082-97
2. Reid KJ et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 27, No. 2, 2011, 449-462 doi: 10.1185/03007995.2010.545813
3. Dieci anni di monitoraggio della Medicina Generale. Il progetto "MilleinRete" di Svemg - Quotidiano Sanità (quotidianosanita.it)
4. www.svemg.it
5. Fitzcharles MA et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021; 397: 2098-110
6. Hafezparast N et al. Identifying populations with chronic pain in primary care: developing an algorithm and logic rules applied to coded primary care diagnostic and medication data. *BMC Primary Care* (2023) 24:184. <https://doi.org/10.1186/s12875-023-02134-1>

5. Profilo di sicurezza dei farmaci impiegati nel dolore



5.1 NOTIZIE DALLE AGENZIE REGOLATORIE

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



Codeina e ibuprofene: il PRAC aggiunge delle avvertenze per danni renali e gastrointestinali

Il PRAC ha raccomandato una modifica delle informazioni del prodotto dei medicinali contenenti l'associazione codeina e ibuprofene, per inserire l'avvertenza di gravi danni, inclusa la morte, in particolare se assunta per periodi prolungati a dosi superiori a quelle raccomandate. La codeina con l'ibuprofene è un'associazione di due medicinali, un oppioide (codeina) e un antinfiammatorio (ibuprofene), indicati nel trattamento del dolore. L'uso ripetuto di codeina con ibuprofene può portare a dipendenza (assuefazione) e abuso a causa del componente codeina. Il comitato ha esaminato diversi casi di tossicità renale, gastrointestinale e metabolica che sono stati segnalati in associazione ai casi di abuso e dipendenza con la combinazione codeina e ibuprofene, alcuni dei quali sono stati fatali. Il PRAC ha individuato che, l'associazione codeina con ibuprofene se assunta a dosi superiori a quelle raccomandate o per un periodo di tempo prolungato, può causare danni ai reni, impedendo la corretta rimozione degli acidi dal sangue tramite le urine (acidosi tubulare renale). Il malfunzionamento dei reni può anche causare ipokaliemia, che a sua volta può causare sintomi come debolezza muscolare e stordimento [1].

Nota Informativa Importante su Metamizolo

Sono stati riportati casi di danno epatico farmaco indotto (DILI, *drug-induced liver injury*) con l'uso del metamizolo.

E' necessario informare i pazienti:

- su come riconoscere precocemente i sintomi suggestivi di danno epatico farmaco indotto;
- di interrompere il trattamento con metamizolo in caso di comparsa di sintomi, e contattare il medico, in modo da valutare e monitorare la funzionalità epatica.

Il metamizolo non deve essere ri-somministrato in pazienti con episodi di danno epatico in corso di trattamento con metamizolo, per cui non sia stato possibile determinare altra causa di danno epatico [2].

Comunicazione AIFA sull'uso dei medicinali oppioidi

A seguito di un approfondimento sull'uso e sul rischio di abuso e dipendenza dei medicinali oppioidi, sono state analizzate le segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per tali medicinali. In particolare per i medicinali contenenti fentanile e tramadolo è stato spesso rilevato l'utilizzo per periodi prolungati ed è stato osservato un co-

spicuo numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse conseguenti all'uso per indicazioni terapeutiche non autorizzate, quali il trattamento di stati dolorosi di lievi entità come l'emicrania, la cefalea, nevralgia, dismenorrea, emorroidi, mal di denti, etc.

L'Agenzia Italiana del Farmaco desidera richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sulle indicazioni terapeutiche autorizzate dei medicinali oppioidi, con particolare riferimento a quelli contenenti fentanile e tramadolo, sottolineando che esse non comprendono il dolore di lieve entità. La comunicazione vuole veicolare un messaggio corretto che richiami le indicazioni appropriate senza penalizzare l'uso di oppioidi nella terapia del dolore. Si comunica inoltre che, a seguito di una recente disposizione AIFA, è stata introdotta la limitazione della durata massima di terapia a 30 giorni per le prescrizioni dei medicinali contenenti il principio attivo «tramadolo» da solo e/o in associazione [3].

Comunicato EMA sull'uso di metamizolo durante la gravidanza e l'allattamento

EMA raccomanda che la dose massima giornaliera del medicinale e le controindicazioni relative al suo utilizzo durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno siano armonizzate per tutti i prodotti sul mercato dell'UE.

Le raccomandazioni dell'EMA comprendono l'impostazione di una dose singola massima per bocca di 4.000 mg, in pazienti di età ≥ 15 anni. Il trattamento dovrebbe iniziare alla dose minima raccomandata e dovrebbe essere aumentata solo se necessario. Se somministrato per iniezione, la dose giornaliera totale non deve superare i 5.000 mg.

Sebbene il metamizolo sia presente sul mercato da quasi un secolo, le prove dei suoi effetti in gravidanza e allattamento al seno sono scarse. Poche evidenze suggeriscono problemi all'inizio della gravidanza e dosi singole nei primi 6 mesi potrebbero essere accettabili se non è possibile utilizzare altri analgesici. Come precauzione, il metamizolo non deve essere usato durante l'allattamento perché il bambino può ricevere attraverso il latte elevate quantità di medicinale per il suo peso [4].

Bibliografia:

1. <https://www.aifa.gov.it/-/sintesi-highlights-prac-settembre-2022>
2. <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-metamizolo>
Pubblicato il: 15 dicembre 2020
3. <https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-aifa-sull-uso-dei-medicinali-oppioidi>
Pubblicato il: 30 giugno 2020
4. https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Pillola_1558_del_21.12.2018.pdf

5.2 ANALISI SULLE SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA

E. Draghi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
 S. Opri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
 S. Frontalini - Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Oggetto della presente analisi sono le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADR) inviate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dalle strutture sanitarie della Regione Veneto negli ultimi 5 anni (periodo da gennaio 2019 a ottobre 2023), aventi come farmaco sospetto almeno una delle seguenti classi ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) di farmaci: M01 (categoria antiinfiammatori e antireumatici), N02A (categoria Oppioidi), N02B (categoria altri analgesici e antipiretici) (Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto). Poichè all'interno di una segnalazione è possibile trovare più farmaci sospetti e questi possono appartenere ad ATC differenti, nel presente elaborato non parleremo di segnalazioni, ma di "casi" in cui un farmaco, appartenente ad uno degli ATC presi in esame, è stato segnalato come sospetto.

Non sono state prese in esame le indicazioni terapeutiche dei farmaci considerati poiché l'indicazione terapeutica non è un elemento obbligatorio nelle segnalazioni di farmacovigilanza e quindi tale informazione non è sempre disponibile.

Per quanto riguarda i farmaci antiinfiammatori e antireumatici, sebbene sia stato preso in considerazione l'intero gruppo terapeutico principale M01, nella RNF, per la regione Veneto e per il periodo in esame, sono presenti solo casi appartenenti al sottogruppo chimico-terapeutico farmacologico M01A; pertanto, nell'elaborato si parlerà solo della categoria FANS/coxib

Numero di segnalazioni per categorie di farmaci ed età dei pazienti

Dei 789 casi totali, il 57% risulta a carico di pazienti adulti e il 35% riguarda pazienti anziani. Negli adulti è riportato il maggior numero di ADR da FANS/coxib, mentre le ADR agli oppiacei sono più numerose nella fascia di età ≥ 65 anni (Figura 1).

Numero di casi per categorie di farmaci e gravità delle reazioni

I farmaci antiinfiammatori non steroidei, FANS/Coxib, registrano il maggior numero di casi di sospette ADR (n=369) seguiti dagli altri analgesici e antipiretici (n=218) e dagli analgesici oppioidi (n=202) (Figura 2).

Figura 1: Farmaci per il dolore: numero di casi per sottogruppo terapeutico farmacologico e fascia d'età dei pazienti, (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)

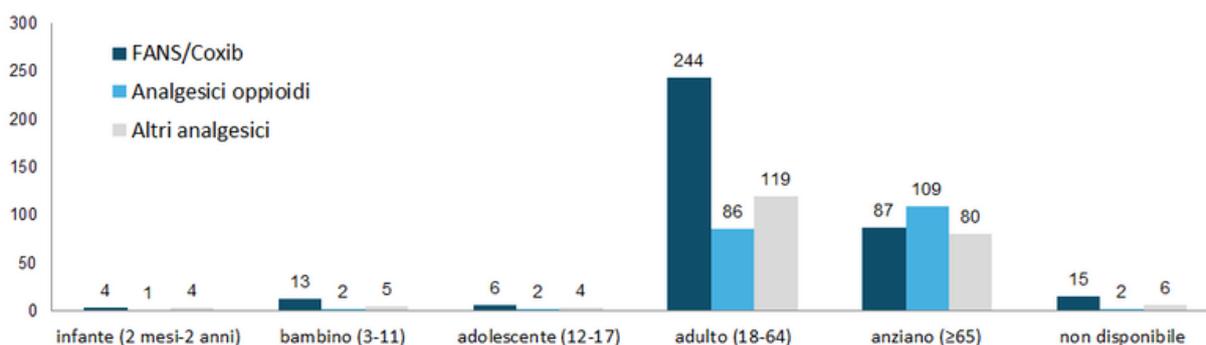
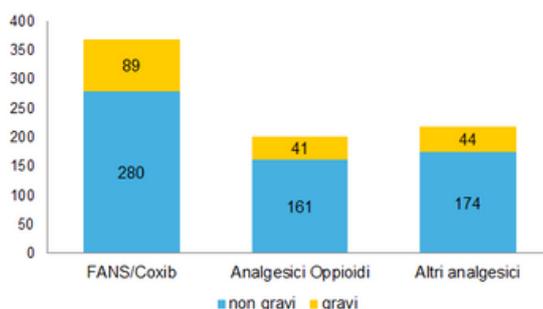


Figura 2: Farmaci per il dolore: numero dei casi di sospette ADR distinti per sottogruppo terapeutico farmacologico e per gravità (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)



FANS/Coxib (M01A) (Figura 3)

Il maggior numero di sospette ADR associate a questo sottogruppo terapeutico riguarda i principi attivi derivati dell'acido propionico, quali ibuprofene, ketoprofene, naproxene.

Si ricorda che i derivati dell'acido propionico sono le molecole più utilizzate nell'ambito della categoria dei FANS.

Tra gli M01A, il principio attivo più segnalato è l'ibuprofene, seguito dall'etoricoxib, dal ketoprofene e dal diclofenac.

Analgesici oppioidi (N02A) (Figura 4)

Il maggior numero di sospette ADR associate a questa categoria di farmaci riguarda i medicinali contenenti tapentadolo e, a seguire, tramadolo e codeina in associazione al paracetamolo.

Altri analgesici e antipiretici (N02B) (Figura 5)

Il maggior numero di sospette ADR associate a questo sottogruppo terapeutico riguarda il paracetamolo da solo o in associazione (Anilidi, N02BE), seguito dall'acido acetilsalicilico e dal pregabalin.

Figura 3: FANS/Coxib (M01A): numero dei casi di sospette ADR distinti per sottogruppo chimico- terapeutico e per gravità (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)

Legenda grafico: "der.ac.acetico"= derivati dell'acido acetico, "der.ac.propionico"= derivati dell'acido propionico

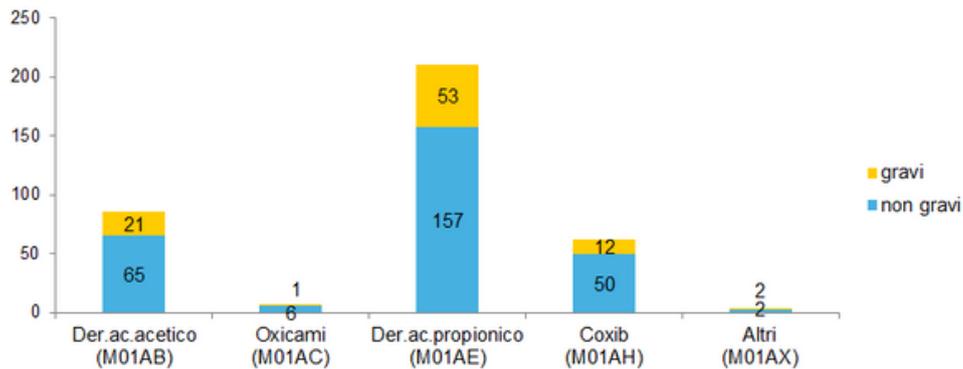


Figura 4: Oppioidi (N02A): numero di casi di sospette ADR distribuiti per sottogruppo chimico-terapeutico e gravità (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)

Legenda grafico: "Alcal dell'oppio" = Alcaloidi dell'oppio, "oppioidi in assoc."= oppioidi in associazione con analgesici non oppioidi, "altri oppioidi" = tramadolo, tapentadolo, associazioni

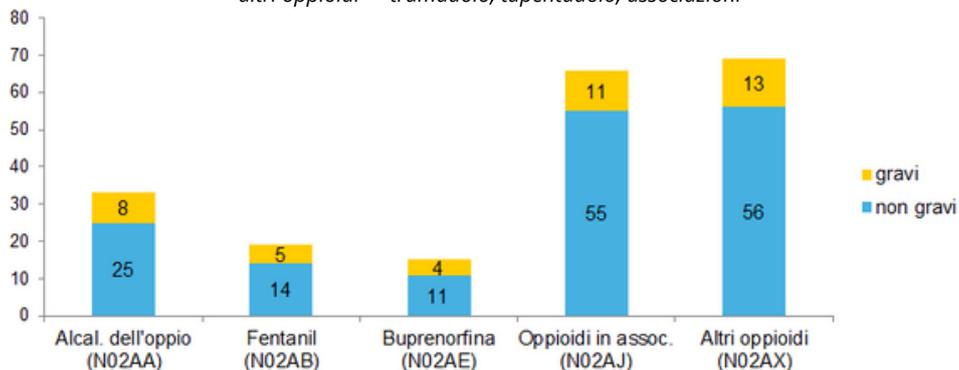


Figura 5: Altri analgesici e antipiretici (N02B): numero di casi di sospette ADR distribuiti per sottogruppo chimico-terapeutico e gravità (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)

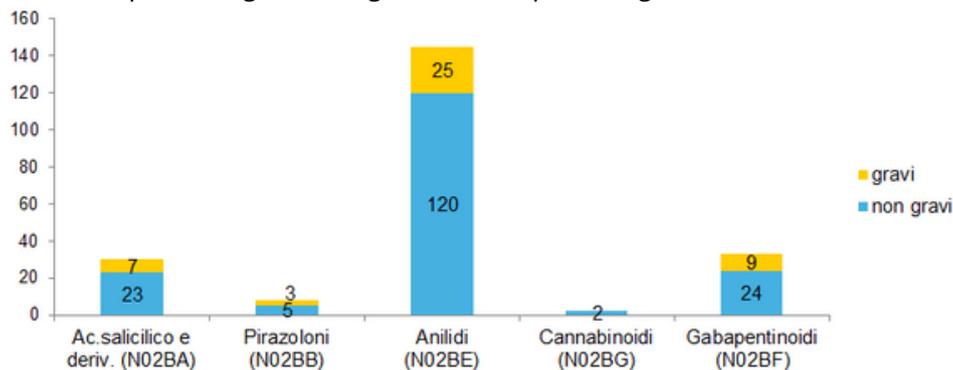


Tabella 1: FANS/Coxib (M01A): numero di casi di sospette ADR distribuiti per principio attivo sospetto e per gravità (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)

Legenda: "der.ac.acetico"= derivati dell'acido acetico, "der.ac.propionico"= derivati dell'acido propionico, "ass"=associazioni

ATC	FANS/Coxib	Numero casi	% Gravi
M01AE01	Ibuprofene	133	29%
M01AH05	Etoricoxib	55	20%
M01AE03	Ketoprofene	51	14%
M01AB05	Diclofenac	31	23%
M01AB15	Ketorolac	25	36%
M01AB	Der. ac. acetico	18	22%
M01AB01	Indometacina	8	0%
M01AE02	Naproxene	7	57%
M01AH01	Celecoxib	7	14%
M01AE17	Dexketoprofene	6	17%
M01AE	Deriv. ac. propionico	5	20%
M01AC01	Piroxicam	4	0%
M01AE14	Dexibuprofene	4	50%
M01AB55	Diclofenac Assoc.	3	33%
M01AC06	Meloxicam	3	33%
M01AX22	Morniflumato	3	33%
M01AE51	Ibuprofene Assoc.	2	0%
M01AB51	Indometacina Assoc.	1	0%
M01AE09	Flurbiprofene	1	0%
M01AE53	Ketoprofene Assoc.	1	0%
M01AX17	Nimesulide	1	100%
Tot FANS/Coxib		369	24%

Gravità per sottogruppoterapeutico

L'ATC M01A, di cui fanno parte i FANS/Coxib, ha il maggior numero di casi gravi: 24% rispetto al 20% per gli altri due gruppi (Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3).

Tabella 2: Oppioidi (N02A): numero di casi di sospette ADR distribuiti per principio attivo e gravità (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)

ATC	Oppioidi	Numero casi	% Gravi
N02AX02	Tapentadolo	34	15%
N02AX06	Tramadolo	29	24%
N02AJ06	Codeina+Paracetamolo	24	13%
N02AJ14	Tramadolo+Dexketoprofene	19	21%
N02AA55	Oxicodone+Naloxone	18	28%
N02AJ17	Oxicodone+Paracetamolo	16	25%
N02AE01	Buprenorfina	15	27%
N02AA01	Morfina	13	23%
N02AB03	Fentanil	13	23%
N02AB02	Petidina	6	33%
N02AX	Altri oppioidi	6	17%
N02AJ13	Tramadolo+Paracetamolo	4	0%
N02AJ08	Codeina+Ibuprofene	3	0%
N02AA05	Oxicodone	2	0%
Tot analgesici oppioidi		202	20%



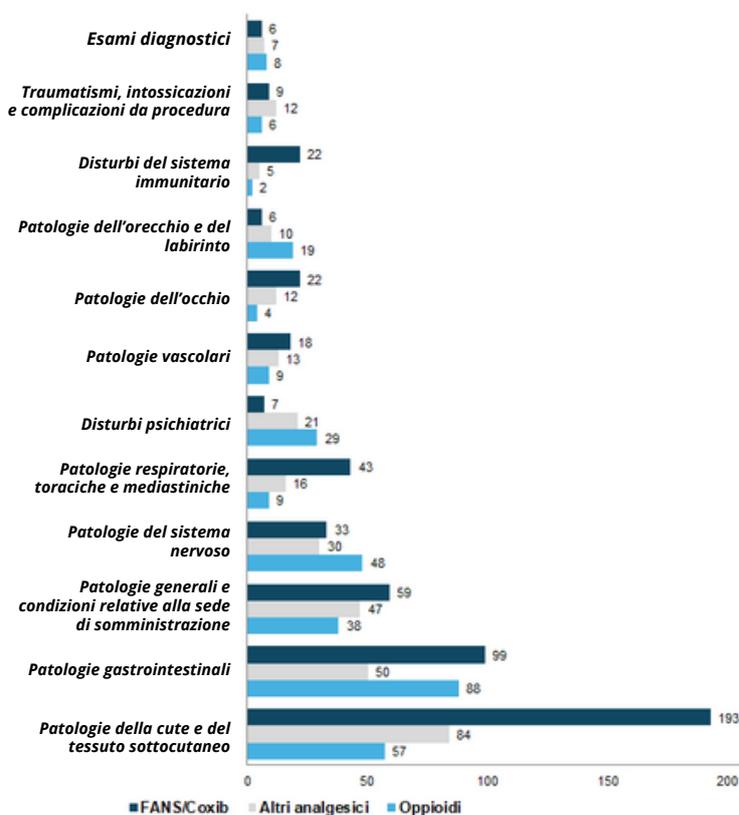
Tabella 3: Altri analgesici e antipiretici (N02B): numero di casi di sospette ADR distribuiti per principio attivo e gravità (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023)

ATC	Altri Analgesici e antipiretici	Numero casi	% Gravi
N02BE--	Anilidi	72	18%
N02BE01	Paracetamolo	50	18%
N02BF02	Pregabalin	28	25%
N02BE51	Paracetamolo in associazione, esclusi psicolettici	23	13%
N02BA01	Ac. acetilsalicilico	17	24%
N02BA51	Ac. acetilsalicilico in associazione	11	18%
N02BB02	Metamizolo	7	29%
N02BF01	Gabapentin	5	40%
N02BA--	Ac.salicilico e derivati	2	50%
N02BG10	Delta-9-tetraidrocannabinolo + Cannabidiolo	2	0%
N02BB74	Propifenazone/butalbital/cafeina	1	100%
Tot altri analgesici e antipiretici		218	20%

Tipo di reazioni segnalate

Le ADR a carico della cute e del tessuto sottocutaneo sono presenti nel maggior numero di casi e sono quelle maggiormente riportate per gli antiinfiammatori non steroidei, FANS/Coxib, e per gli analgesici non oppioidi. Per gli oppioidi, le ADR riguardanti l'apparato gastrointestinale sono quelle riportate con maggior frequenza. A seguire troviamo le reazioni relative alle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione e quelle relative alle Patologie del sistema nervoso (Figura 6).

Figura 6: ADR raggruppate per SOC (System Organ Class MedDRA) segnalate in almeno 20 casi, distribuite per sottogruppo terapeutico (Regione Veneto; periodo: gennaio 2019 - ottobre 2023).



In sintesi:

- la categoria di farmaci maggiormente segnalata è quella dei FANS/coxib (M01A)
- la fascia d'età dei pazienti più coinvolta nelle segnalazioni è quella degli adulti (età: 18-64 anni)
- nei pazienti anziani (età ≥65 anni) i farmaci riportati più frequentemente sono gli analgesici oppioidi (N02A)
- FANS/Coxib (M01A) rappresentano la classe di farmaci con la percentuale di reazioni gravi maggiore (24%)
- i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni sono: ibuprofene, paracetamolo, etoricoxib
- l'analgesico oppioide con più segnalazioni è il tapentadolo
- le ADR maggiormente segnalate sono quelle a carico della cute e del tessuto sottocutaneo



5.3 OPIACEI: GESTIRE I RISCHI E MIGLIORARE LA SICUREZZA D'USO

M. Ferri, – Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, PA di Trento
R. Roni – Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, PA di Trento
P. Mistretta – UO Dipendenze, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, PA di Trento

La “crisi degli oppiacei” negli Stati Uniti

I Centers of Disease Control and Prevention stimano che dal 1999 al 2021 negli Stati Uniti quasi 645.000 persone siano decedute per overdose da oppiacei [1].

Questo drammatico fenomeno è stato caratterizzato da tre “ondate” distinte, la prima delle quali ha interessato farmaci regolarmente registrati ed utilizzati per trattare il dolore cronico (vedi box); attualmente l'emergenza è invece causata principalmente dalla diffusione di fentanyl proveniente dal mercato illegale. Il fentanyl è facile da produrre, è 50-100 volte più potente della morfina e quindi “leggero” e semplice da trasportare. Nel 2022 è stato responsabile di oltre 100 mila decessi negli Stati Uniti ed è stato definito dal presidente Biden “un'emergenza nazionale” [1,2].

La situazione in Europa ed in Italia

Un'analisi che ha confrontato il consumo “legale” di farmaci oppiacei nel triennio 2016-2018 con quello del triennio 2008-2010 ha evidenziato un trend in aumento in quasi tutti i Paesi Europei, anche se con una notevole variabilità:

il valore più elevato nel triennio 2016-2018, pari a 58 DDD/1.000 abitanti/die, è stato riscontrato in Gran Bretagna (+ 216% rispetto al triennio 2008-2010). In Italia il consumo è aumentato del 43% (da 3,6 a 5,1 DDD/1.000 abitanti/die), ma risulta comunque 10 volte inferiore a quello della Gran Bretagna e si colloca tra i più bassi in Europa [3].

Il Rapporto OsMed dell'anno 2022 riporta un valore di circa 4,6 DDD/1.000 abitanti/die; i principi attivi più utilizzati sono le associazioni di codeina e paracetamolo ed il fentanyl [4].

Nonostante l'aumento delle prescrizioni di oppiacei, finora l'Europa non è stata colpita dalla crisi che ha investito gli Stati Uniti, grazie a regole più restrittive, ma soprattutto ad un diverso contesto sociale e sanitario.

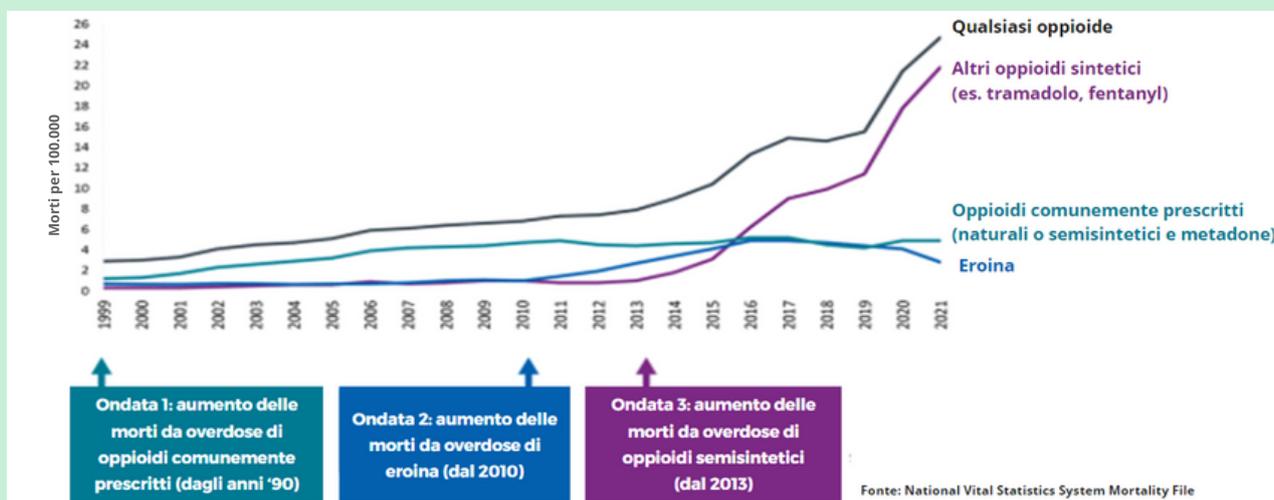
Il fenomeno che attualmente causa maggiore preoccupazione è la circolazione di molecole illegali: l'Osservatorio europeo sulle droghe e tossicodipendenze (EMCDDA) ha osservato un aumento della disponibilità di fentanyl sul mercato illegale già a partire dal 2012, a causa della massiccia produzione in Cina, della diffusione di labo-

Le tre “ondate” della crisi degli oppiacei negli Stati Uniti

Negli anni '90 la disponibilità di nuovi farmaci sul mercato, in particolare di ossicodone, ed il marketing aggressivo da parte delle ditte produttrici determinano un aumento delle prescrizioni a pazienti con dolore cronico, anche a dosi elevate. Iniziano a manifestarsi fenomeni di dipendenza tra i pazienti, ma anche “spillover” familiare ed amicale dei farmaci prescritti in eccesso, con la creazione di una sacca di consumo “ricreazionale” di oppiacei legalmente prodotti ed il primo picco di decessi per overdose.

Dal 2010, la stretta sulle prescrizioni mediche e le indagini sulle ditte farmaceutiche causano una difficoltà di approvvigionamento di oppiacei da prescrizione, lo spostamento del consumo sulle droghe illecite ed il conseguente aumento dei decessi per overdose di eroina.

Il 2013 segna l'inizio della terza ondata, la più letale, caratterizzata dall'abbandono dell'eroina da parte dei cartelli del narcotraffico messicano e lo spostamento verso il fentanyl prodotto sinteticamente, soprattutto in Cina.



ratori illegali in territorio europeo, ma anche della sottrazione dai canali leciti di distribuzione per uso medico.

Dopo la distruzione di oltre il 95% delle coltivazioni di oppio in Afghanistan operata dai talebani nel 2022 ed il conseguente crollo della produzione mondiale di eroina, il fentanyl rischia di diventare un problema serio anche per l'Europa.

In Italia, all'inizio dello scorso febbraio l'Istituto Superiore di Sanità ed il Ministero della Salute hanno diffuso un'Allerta di grado 3, raccomandando ad ospedali, farmacie e distributori di aumentare il livello di protezione delle preparazioni farmaceutiche contenenti fentanyl e di denunciare tempestivamente eventuali furti [5]. Inoltre, lo scorso 12 marzo è stato presentato il "Piano nazionale di prevenzione contro l'uso improprio di fentanyl e di altri oppioidi sintetici", predisposto dal Dipartimento politiche antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Il Piano contiene sia le misure di prevenzione, che quelle volte a gestire un'eventuale emergenza causata dall'aumento della circolazione illegale di fentanyl e suoi derivati [6]. Fortunatamente da questo documento si evincono anche dati confortanti, ovvero che su 137 decessi segnalati nel 2021 negli stati membri dell'Unione Europea dovuti ad overdose di fentanyl nessuno era avvenuto in Italia. Questo dato appare coerente con quanto emerge dalla "Relazione annuale al parlamento sul fenomeno della tossicodipendenza in Italia" del 2023, che riporta una riduzione del numero dei campioni positivi a fentanyl rinvenuti nelle acque reflue provenienti dalle più importanti città italiane [7]. In uno studio del 2021 effettuato sulla popolazione degli utenti del SerD di Trento (popolazione a stretto contatto con il mercato illegale degli stupefacenti), è stato osservato che all'esame tossicologico solo l'1% di questi presentava una positività a ossicodone e/o tramadolo e lo 0,5% a fentanyl [8].

Gli oppiacei nel dolore cronico ed il Disturbo da Uso di Sostanze (*Substance Use Disorder*)

Come già accennato, nel nostro Paese l'utilizzo terapeutico di farmaci oppiacei rimane largamente inferiore a quello della maggior parte dei Paesi europei: questo fenomeno viene in genere interpretato come indice dello scarso accesso alle Cure Palliative e del sotto-utilizzo di questi farmaci nella terapia del dolore oncologico.

Tuttavia, è possibile che parallelamente si verifichi un utilizzo inappropriato di questi farmaci in altri contesti e per periodi prolungati, con il rischio di fenomeni di abuso e di "dipendenza".

Nel trattamento del dolore neoplastico di grado moderato-severo, i farmaci oppiacei rappresentano il trattamento di prima linea: sono efficaci su diversi tipi di dolore, disponibili in numerose formulazioni e dosaggi e con diverse vie di somministrazione [9,10].

Nel dolore cronico non oncologico (es. dolore nocicettivo, dolore neuropatico) il ruolo degli oppiacei è invece controverso, a causa della scarsità di prove di efficacia a lungo termine; rappresentano quindi un trattamento di seconda o terza scelta, dopo fallimento delle misure non farmacologiche e di farmaci più efficaci e sicuri [11,12]. Oltre ai noti effetti indesiderati, che possono manifestarsi già all'inizio della terapia (sonnolenza, stitichezza, nausea, vomito), l'uso prolungato di oppiacei può causare tolleranza e dipendenza fisica, che rappresentano meccanismi di adattamento fisiologici comuni anche ad altri farmaci.

Inoltre, gli oppiacei agiscono sul sistema mesolimbico-corticale, detto "circuito della ricompensa", costituito da neuroni a prevalente attività dopaminergica e legato al meccanismo di gratificazione [15]; per questo motivo alcuni pazienti possono sviluppare Disturbo da Uso di Sostanze (DUS).

Definizioni:

Tolleranza: necessità di aumentare il dosaggio per mantenere l'efficacia analgesica.

Dipendenza fisica ("dependence"): sviluppo di sintomi in caso di brusca interruzione della terapia. Non va confusa con la dipendenza psichica (vedi in seguito).

Disturbo da Uso di Sostanze (DUS): fenomeno complesso, caratterizzato dalla ricerca ed assunzione compulsiva di alcol o sostanze stupefacenti, nonostante i danni che ne derivano. L'elemento cardine del DUS è rappresentato dalla **dipendenza psichica ("addiction")** e da un desiderio persistente e irresistibile ("**craving**") verso una determinata sostanza.

I fattori di rischio per lo sviluppo di DUS

Mentre quasi tutti i soggetti che assumono oppiacei per lunghi periodi per il trattamento del dolore sviluppano dipendenza fisica, solo alcuni sviluppano un DUS: in una metanalisi di studi su pazienti con dolore neoplastico la prevalenza di DUS è risultata di circa l'8% [16].

Nel dolore non oncologico le stime sono più incerte, si basano su studi di scarsa qualità metodologica e dipendono dalla popolazione studiata, ma anche dalle definizioni di DUS utilizzate (ICD-9, oppure DSM-V) [17].

È stato ipotizzato che in condizioni di dolore cronico si verifichi una desensibilizzazione dei recettori μ ed una riduzione del rilascio di dopamina dal nucleus accumbens; questo spiegherebbe la relativamente bassa frequenza di "*addiction*" osservata durante l'impiego clinico di questi farmaci, rispetto all'uso "ricreativo" [15].

Oltre al contesto "ambientale", anche la genetica gioca un ruolo determinante: studi recenti hanno stimato che una percentuale del 25-60% dei fattori che determinano la vulnerabilità di un individuo a sviluppare "*addiction*" dipenda da polimorfismi genici, ad esempio per il recettore oppioide μ [15].

In ogni caso è importante che il medico sia in grado di individuare, prima di iniziare la terapia, i pazienti a maggior rischio di sviluppare DUS e di riconoscere, nel corso della terapia, eventuali segnali indicativi della sua insorgenza.

Esistono diversi strumenti per individuare i pazienti a rischio: uno di questi è l'Opioid Risk Tool (Figura 1), tradotto in Italiano dalla SIAARTI (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) [18]. Un punteggio ≤ 3 è indicativo di un basso rischio di abuso, 4-7 di rischio moderato e ≥ 8 di rischio elevato. In generale, i pazienti con storia personale di DUS e/o con patologie psichiatriche attive sono comunque considerati ad alto rischio.

Figura 1: Opioid Risk Tool

Segnare la casella corrispondente:	Femmine	Maschi
Storia familiare di abuso di sostanze		
Alcool	1	3
Sostanze illegali	2	3
Farmaci con prescrizione	4	4
Storia personale di abuso di sostanze		
Alcool	3	3
Sostanze illegali	4	4
Farmaci con prescrizione	5	5
Età tra 16 e 45 anni	1	1
Storia di abusi sessuali in età preadolescenziale	3	0
Disturbi psichici		
Disturbo da deficit dell'attenzione, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo bipolare	2	2
Depressione	1	1
Punteggio totale		

Questi strumenti non devono sostituire il giudizio clinico, ma integrarlo, allo scopo di definire in modo più accurato il rapporto rischio/beneficio della terapia ed individuare i pazienti che necessitano di un monitoraggio più frequente e di un *counselling* mirato.

Le misure da adottare per ridurre il rischio di sviluppare DUS

In primo luogo, è necessario che i medici ricevano una formazione specifica sull'appropriatezza prescrittiva degli

oppiacei e sulle misure per prevenire sia l'uso improprio (misuso) da parte dei pazienti ai quali sono prescritti, che il rischio di cessione (diversione). Esiste infatti il rischio che gli oppiacei vengano assunti da soggetti terzi a cui vengono ceduti, o che se ne appropriano perché facilmente accessibili: un esempio tipico è quello del giovane che utilizza il farmaco prescritto al genitore. Una suggestiva analogia può essere quella del consumo di psicofarmaci a scopo ricreativo tra gli studenti: il 68% di loro utilizza farmaci reperiti in casa [7].

Nei pazienti considerati "ad alto rischio", la decisione se iniziare una terapia con oppiacei dipende dal contesto: nel dolore non oncologico, nel quale questi farmaci rappresentano un trattamento di seconda o terza scelta, è opportuna una valutazione da parte di un esperto in terapia del dolore. La prescrizione va riservata a casi selezionati che non rispondono alle misure non farmacologiche né ad altri analgesici. Un misura utile per evidenziare fenomeni di misuso e/o diversione, che deve essere adottata in particolar modo per i soggetti a rischio, consiste nel monitorare il quantitativo di farmaco prescritto, in funzione della posologia.

Tutti i pazienti devono comunque ricevere informazioni adeguate sugli obiettivi della terapia e devono essere avvertiti di:

- non aumentare i dosaggi, né interrompere il trattamento senza aver consultato il medico
- non conservare eventuali farmaci inutilizzati, ma eliminarli negli appositi siti di raccolta
- non utilizzare farmaci "avanzati" da terapie precedenti
- non cedere i propri farmaci ad altre persone e custodirli in luoghi appropriati, in modo da impedirne l'utilizzo da parte dei conviventi.

Infine, è necessaria un'azione di monitoraggio e controllo delle prescrizioni da parte delle Aziende sanitarie, al fine di individuare ulteriori situazioni di rischio, ad esempio utilizzi prolungati e prescrizioni multiple allo stesso paziente da parte di medici diversi.

KEY MESSAGES: Misure per ridurre il rischio di sviluppare DUS



Medici

- Prima di prescrivere farmaci oppiacei, effettuare anamnesi accurata e valutare il rischio individuale di sviluppare DUS
- Monitorare il quantitativo di farmaci prescritto, in funzione della posologia



Pazienti

- non aumentare i dosaggi, né interrompere il trattamento senza aver consultato il medico
- non conservare eventuali farmaci inutilizzati, ma eliminarli negli appositi siti di raccolta
- non utilizzare farmaci "avanzati" da terapie precedenti
- non cedere i propri farmaci ad altre persone e custodirli in luoghi appropriati, in modo da impedirne l'utilizzo da parte dei conviventi



Aziende sanitarie

- Monitorare le prescrizioni, evidenziando eventuali situazioni "anomale" (es. utilizzi prolungati, prescrizioni multiple allo stesso paziente da parte di medici diversi)



I professionisti sanitari sono tenuti a segnalare tutte le reazioni avverse, comprese quelle derivanti da utilizzi intenzionalmente non appropriati del farmaco.

La segnalazione può essere effettuata online, sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco, oppure compilando la scheda cartacea ed inviandola al Responsabile Locale di Farmacovigilanza (<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>)

Bibliografia:

1. <https://www.cdc.gov/opioids/data/analysis-resources.html>
2. Biancuzzi H et al. Trend e conseguenze dell'epidemia di abuso di oppioidi: problematiche e sfide. Una revisione strutturata della letteratura. Politiche sanitarie 2022; 23 (2): 53-65
3. Pierce M et al. Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. European Psychiatry, 64(1), e47, 1–18
4. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023.
5. Ministero della Salute. Allerta di grado 3 - Emergenza fentanyl: potenziamento delle misure di protezione dei preparati farmaceutici a base di fentanyl e suoi derivati.
6. Dipartimento per le politiche antidroga. Piano nazionale di prevenzione contro l'uso improprio di fentanyl e di altri oppioidi sintetici (<https://www.politicheantidroga.gov.it/it/notizie-e-approfondimenti/notizie/conferenza-stampa-di-presentazione-del-piano-nazionale-di-prevenzione-contro-l-uso-improprio-di-fentanyl/>)
7. Relazione annuale al parlamento sul fenomeno della tossicodipendenze in Italia (anno 2023) <https://www.politicheantidroga.gov.it/media/ix0b0esf/relazione-al-parlamento-2023.pdf>
8. Salomone A. et al. Preliminary assessment of fentanyl and synthetic opioids prevalence among addiction patients by means of hair analysis. Emerging Trends in Drugs, Addictions, and Health; 1 (2021)
9. Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids. UpToDate (consultato il 19/2/2024)
10. Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia. UpToDate (consultato il 19/2/2024)
11. Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain. UpToDate (consultato il 19/2/2024)
12. European Pain Federation. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain –Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain Eur J Pain 2021;25:949–968.
13. Szalavitz M et al. Drug dependence is not addiction—and it matters. Annals of Med 2021 (53): 1989–1992
14. <https://www.psychiatry.org/patients-families/addiction-substance-use-disorders/what-is-a-substance-use-disorder>
15. Società Italiana di Farmacologia. Position paper “Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e timore di addiction: situazione italiana vs USA” (<https://www.sicp.it/documenti/altri/2018/04/la-sif-pubblica-un-position-paper-sul-trattamento-del-dolore-cronico-in-italia/>)
16. Preux C et al. Prevalence of Opioid Use Disorder among Patients with Cancer-Related Pain: A Systematic Review. J Clin Med. 2022;11(6) Epub 2022 Mar 14.
17. Voon P et al. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy 2017;12:36.
18. Miceli L et al. Prescribing opioids to patients with chronic pain: translation of the Opioid Risk Tool into Italian. Minerva Anestesiologica 2020 July;86(7):693-5

PILLOLE DALLA LETTERATURA

Comparative Cardiovascular Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors According to Frailty in Type 2 Diabetes

Kutz A. et al. Diabetes Care 2023;46(11):2004–2014

Nella pratica clinica qual è l'efficacia e sicurezza dei nuovi antidiabetici nei pazienti diabetici anziani, in base al loro grado di fragilità?



Disegno, popolazione e outcome



Risultati

Caratteristiche della popolazione inclusa:

- Età media 72 anni
- Prevalenza condizione di pre-fragilità in generale: 53%-58%; prevalenza pazienti fragili: 7.4% nel gruppo GLP-1RA vs DPP-4i, ca 5% negli altri due gruppi
- Comorbidità più prevalenti: ipertensione (92%), iperlipidemia (85%) e aterosclerosi coronarica (33%)
- Prevalenza patologia renale cronica: ca 25% nel gruppo GLP-1 RA vs DPP-4i, 15% in SGLT-2i vs DPP-4i e 18% in SGLT-2i vs GLP-1 RA
- Soggetti in trattamento con insulina: 28% nel gruppo GLP-1 RA vs DPP-4i, 26% in SGLT-2i vs GLP-1 RA e 18% in SGLT-2i vs DPP-4i



Endpoint di efficacia e sicurezza:

SGLT-2i vs DPP-4i

EFFICACIA:

34.3 per SGLT-2i vs 47.7 per DPP-4i (HR 0.72, 95% IC 0.69–0.75)

La differenza assoluta in termini di incidenza (IRD) di eventi, tra i gruppi, aumentava al crescere della fragilità dei pazienti (*p-value* per eterogeneità <0.01):

- -6.74 non fragili
- -16.58 pre-fragili
- -27.24 fragili

SICUREZZA:

36.6 per SGLT-2i vs 45.3 per DPP-4i (HR 0.81, 95% IC 0.77–0.84)

IRD - 8.72 (95% IC - 10.44; - 7.00), con una riduzione assoluta più ampia osservata nei pazienti fragili (*p-value* per eterogeneità < 0.01);

GLP-1 RA vs DPP-4i

EFFICACIA:

44.1 per GLP-1 RA vs 59.6 per DPP-4i (HR 0.74, 95% IC 0.71–0.77)

La differenza IRD, tra i gruppi, aumentava al crescere della fragilità dei pazienti (*p-value* per eterogeneità <0.01):

- -7.02 non fragili
- -18.54 pre-fragili
- -25.88 fragili

SICUREZZA:

51.9 per GLP-1RA vs 57.5 per DPP-4i (HR 0.90 95% IC 0.87–0.94)

IRD - 5.54 (95% IC - 7.59; -3.49), con una differenza assoluta di incidenza di eventi significativa nei gruppi di pazienti non-fragili e pre-fragili, ma non in quelli fragili;

SGLT-2i vs GLP-1 RA

EFFICACIA:

36.3 per SGLT-2i vs 39.6 per GLP-1 RA (HR 0.92, 95% IC 0.87–0.97)

Nessuna differenza in relazione alla fragilità.

SICUREZZA:

41.1 per SGLT-2i vs 45.4 per GLP-1RA (HR 0.91, 95% IC 0.86–0.95)

IRD - 4.36 (95% IC - 6.52; - 2.20), *p-value* per eterogeneità non significativo per i diversi livelli di fragilità.

Conclusione degli autori



Nei pazienti diabetici, l'uso di SGLT-2i e GLP-1RA si associa ad una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità rispetto al trattamento con DPP-4i. Non si è osservata un maggiore incidenza, per l'outcome composito di sicurezza, nei trattati con SGLT-2i o con GLP-1 RA rispetto a coloro in terapia con DPP-4i.

Commenti ai risultati

Punti di forza

1. Disegno incident users

Rispetto al disegno prevalent users, evita bias da selezione.

2. Esclusione di pazienti con eventi gravi nei 3 mesi precedenti

Ha evitato un bias due to confounding, associato a condizioni cliniche in grado di condizionare la prognosi e la scelta di un trattamento rispetto a un altro.

3. Utilizzo di propensity score matching

Tecnica di aggiustamento che ha garantito un bilanciamento tra i bracci a confronto per i fattori prognostici e di confondimento noti. L'efficacia del bilanciamento è stata anche verificata formalmente valutando l'overlap tra i due bracci dei valori di propensity score dopo il matching e il bilanciamento dei bracci per tutte le covariate.

Vs

Punti di debolezza

1. Approccio as treated

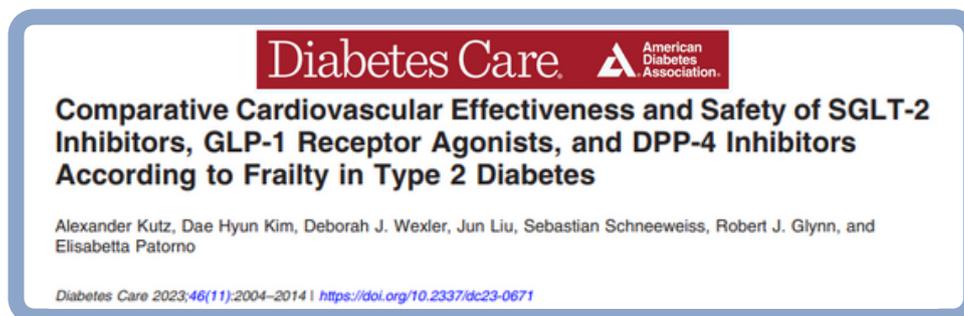
Considerare solo i pazienti aderenti al trattamento studiato può comportare la selezione di pazienti più resistenti al farmaco, più motivati, con stili di vita più sani e quindi con prognosi migliore, e può condizionare il time-varying confounding, distorsione che si verifica, ad es., quando una nuova condizione clinica condiziona sia la prognosi sia lo switch da un trattamento all'altro. Questo problema si può evitare con l'approccio Intention To Treat (ITT), che considera solo il gruppo a cui il paziente è stato randomizzato. Un approccio ITT è possibile anche in studi osservazionali, considerando lo stato di esposizione ad un determinato trattamento in intervalli temporali definiti, senza tener conto di eventuali switch.

2. Follow-up di breve durata

Il follow-up medio è stato di ca 11 mesi, periodo inferiore a quello solitamente utilizzato negli studi randomizzati. Gli autori, pur consapevoli della breve durata del follow-up, non ne hanno commentato le cause, sottolineando che le grandi dimensioni campionarie dovrebbero compensare la riduzione di precisione associata ad una osservazione troppo breve.

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

Efficacia e sicurezza di SGLT-2i, GLP-1 RA e DPP-4i nel diabete di tipo 2, in base alla fragilità



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

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

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

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

Il diabete mellito di tipo II aumenta il rischio di fragilità nei pazienti con conseguente peggioramento o insorgenza delle complicanze micro e macro-vascolari. La valutazione della fragilità è un aspetto da tenere sempre più in considerazione nella valutazione del paziente anche in relazione al trattamento farmacologico da prescrivere. Sebbene i pazienti più anziani e con fragilità siano esclusi dai clinical trials, tuttavia nella pratica clinica rappresentano la categoria più esposta ai farmaci antidiabetici e, potenzialmente, i maggiori destinatari degli antidiabetici più recenti, quali gli SGLT-2i e i GLP-1 RA.

Nella pratica clinica qual è l'efficacia e sicurezza dei nuovi antidiabetici rispetto ai DPP-4i nei pazienti diabetici anziani, in base al loro grado di fragilità?

Disegno, popolazione e outcome dello studio

Utilizzando i dati del Medicare claims della popolazione americana, sono stati inclusi pazienti diabetici di età ≥ 65 anni che iniziavano il trattamento (*new users*) con un antidiabetico appartenente alla classe SGLT-2i, GLP-1 RA o DPP-4i, da aprile 2013 a dicembre 2019.

I pazienti erano considerati *new users* per SGLT-2i, GLP-1 RA o DPP-4i se, nei 365 giorni antecedenti alla loro inclusione nell'analisi (*cohort entry*), non erano stati trattati con un antidiabetico appartenente alla classe del gruppo a cui erano stati assegnati o a quella del gruppo di confronto. Sono stati esclusi i pazienti con eventi gravi nei tre mesi precedenti l'inclusione nell'analisi.

I pazienti, divisi in tre gruppi sulla base del trattamento antidiabetico assegnato, sono stati stratificati secondo il grado di fragilità, valutato con il *Claims-based frailty Index* (CFI), nei 365 giorni prima dell'inclusione nell'analisi. In base al punteggio ottenuto su CFI, i soggetti sono stati considerati non fragili (<0.15), pre-fragili (0.15-0.24) e fragili (≥ 0.25).

Le popolazioni sono state appaiate utilizzando il *Propensity Score Matching* (PSM) 1:1 sulla base delle variabili disponibili per bilanciare le differenze tra i gruppi a confronto, GLP-1RA vs DPP-4i, SGLT-2i vs DPP-4i e SGLT-2i vs GLP-1RA. Una differenza media standardizzata <0.10 per ciascuna co-variata era considerata predittiva di un buon appaiamento.

L'*outcome* primario di efficacia dello studio era rappresentato dall'evento composito di ospedalizzazione per infarto acuto o ictus ischemico oppure ospedalizzazione per insufficienza cardiaca oppure la mortalità totale, valutato mediante analisi *as-treated*, ovvero considerando i pazienti realmente in trattamento.

L'*outcome* primario di sicurezza era un composito costituito di eventi avversi potenzialmente correlati all'uso delle classi di antidiabetici indagate (amputazioni agli arti inferiori, fratture non vertebrali, ospedalizzazioni o accesso al pronto soccorso per ipoglicemia, ospedalizzazioni insufficienza renale acuta, chetoacidosi diabetica, infezioni severe del tratto genito-urinario, pancreatite acuta o eventi a carico del tratto biliare di natura non oncologica).

Risultati principali

Caratteristiche delle popolazioni incluse

Le popolazioni appaiate e ben bilanciate tra loro, erano così costituite: SGLT-2i vs DPP-4i (120.202 pazienti per gruppo), GLP-1RA vs DPP-4i (113.864 pazienti per gruppo), SGLT-2i vs GLP-1RA (89.865 pazienti per gruppo). L'età media della popolazione era di 72 anni.

Indipendentemente dai gruppi a confronto, la maggior parte dei pazienti presentava una condizione di pre-fragilità (dal 53% al 58%). Una maggiore prevalenza di pazienti fragili (7.4%) è stata osservata nel gruppo di confronto GLP-1RA vs DPP-4i, rispetto agli altri due gruppi (circa 5%).

In generale, ipertensione (92%), iperlipidemia (85%) e aterosclerosi coronarica (33%) erano le comorbidità più prevalenti. Nel gruppo di confronto GLP-1RA vs DPP-4i è stata riscontrata una maggior prevalenza di pazienti con patologia renale cronica (circa il 25%), rispetto agli altri due gruppi (SGLT-2i vs DPP-4i [15%] e SGLT-2i vs GLP-1 RA [18%]). La proporzione di soggetti in trattamento con insulina era più alta nei gruppi GLP-1RA vs DPP-4i (28%) e SGLT-2i vs GLP-1 RA (26%), rispetto a SGLT-2i vs DPP-4i (18%).

Risultati di efficacia (outcome primario composito cardiovascolare)

Durante un *follow-up* medio di 11 mesi, l'incidenza per 1.000 persone/anno e l'Hazard Ratio (HR, 95% IC), per i tre gruppi a confronto sono riassunti di seguito:

a) 34.3 per **SGLT-2i** vs 47.7 per **DPP-4i** (HR 0.72, 95% IC 0.69–0.75). La differenza assoluta in termini di incidenza (IRD) di eventi, tra i gruppi, aumentava al crescere della fragilità dei pazienti (-6.74 non fragili, -16.58 pre-fragili, -27.24 fragili, *p-value* per eterogeneità <0.01);

b) 44.1 per **GLP-1 RA** vs 59.6 per **DPP-4i** (HR 0.74, 95% IC 0.71–0.77). La differenza IRD, tra i gruppi, aumentava al crescere della fragilità dei pazienti (-7.02 non fragili, -18.54 pre-fragili, -25.88 fragili, *p-value* per eterogeneità <0.01);

c) 36.3 per **SGLT-2i** vs 39.6 per **GLP-1 RA** (HR 0.92, 95% IC 0.87–0.97). Nessuna differenza tra i gruppi si è osservata in relazione alla fragilità.

Risultati di sicurezza (outcome primario composito di sicurezza)

Complessivamente l'incidenza per 1.000 persone/anno e l'Hazard Ratio (HR, 95% IC), per i tre gruppi a confronto è riportata di seguito:

a) 36.6 per **SGLT-2i** vs. 45.3 per **DPP-4i** (HR 0.81, 95% IC 0.77–0.84), IRD - 8.72 (95% IC - 10.44; - 7.00), con una riduzione assoluta più ampia osservata nei pazienti fragili (*p-value* per eterogeneità < 0.01);

b) 51.9 per **GLP-1RA** vs. 57.5 per **DPP-4i** (HR, 0.90 95% IC 0.87–0.94), IRD - 5.54 (95% IC - 7.59; -3.49), con una dif-

ferenza assoluta di incidenza di eventi significativa nei gruppi di pazienti non-fragili e pre-fragili ma non in quelli fragili;

c) 41.1 per **SGLT-2i** e 45.4 per **GLP-1RA** (HR 0.91, 95% IC 0.86–0.95), IRD - 4.36 (95% IC - 6.52; - 2.20), *p-value* per eterogeneità non significativo per i diversi livelli di fragilità.

Conclusioni degli autori

Gli autori concludono che, nei pazienti diabetici, l'uso di SGLT-2i e GLP-1RA si associa ad una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità rispetto al trattamento con DPP-4i.

Sebbene la riduzione del rischio osservata sia simile nei gruppi a confronto, indipendentemente dal livello di fragilità, la riduzione in termini di differenza assoluta nell'incidenza di eventi era maggiore nei pazienti più fragili e quindi a più alto rischio di sviluppare questi eventi.

In generale, gli eventi avversi erano più frequenti nei pazienti più fragili. Non si è osservata un maggiore incidenza, per l'outcome composito di sicurezza, nei trattati con SGLT-2i o con GLP-1RA rispetto a coloro in terapia con DPP-4i.

Finanziamento dello studio

Lo studio è stato finanziato dal *Patient-Centered Outcomes Research Institute grant* DB- 2020C2-20326 e dal *Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School*.

Commento ai risultati

Punti di forza della ricerca

In generale possiamo affermare che è raro osservare studi osservazionali condotti in modo così rigoroso. Infatti gli autori hanno utilizzato parecchi accorgimenti atti a superare diverse fonti di *bias*, normalmente presenti in esperienze di ricerca non randomizzate. Più in particolare, si evidenzia:

- l'utilizzo di un *incident users design* ha evitato un *bias* da selezione. Infatti, l'eventuale adozione di un disegno *prevalent users* avrebbe comportato il rischio di arruolare pazienti più resistenti al farmaco studiato, più motivati, con stili di vita più sani e quindi con prognosi migliore [1];

- l'esclusione di pazienti che avevano subito eventi gravi nei tre mesi precedenti l'inclusione nell'analisi ha evitato un *bias due to confounding*, associato a condizioni cliniche in grado di condizionare, potenzialmente, sia la prognosi del paziente sia la scelta di un trattamento rispetto ad un altro [2];

- l' utilizzo di un *propensity score matching*, tecnica di aggiustamento rivolta a bilanciare l'analisi per fattori prognostici e di confondimento, mimando le condizioni ideali che sarebbero state ottenute attraverso la randomizzazione, ha garantito un ottimo bilanciamento tra i bracci a confronto, almeno per i fattori prognostici e di confondimento noti.

E' opportuno sottolineare che l'efficacia del bilanciamento è stata verificata formalmente sia attraverso la valutazione dell'*overlap* tra i due bracci dei valori di *propensity score* dopo il *matching*, sia valutando il bilanciamento dei bracci a confronto per tutte le covariate, utilizzando tecniche adeguate (*Standardized Mean Differences*).

Punti di debolezza della ricerca

- Le analisi principali sono state condotte attraverso un approccio *as treated*, vale a dire considerando unicamente i pazienti aderenti al trattamento studiato. Questa scelta avrebbe potuto comportare la selezione in itinere di pazienti più resistenti al farmaco, più motivati, con stili di vita più sani e quindi con prognosi migliore [1]. Inoltre, tale approccio avrebbe potuto condizionare il cosiddetto *time-varying confounding* [2]. Quest'ultima distorsione si può verificare, ad esempio, quando durante il *follow-up* l'emergere di una nuova condizione (ad es., un evento coronarico non infartuale) condizioni sia la prognosi del paziente sia lo *switch* da parte del curante da un trattamento all'altro (uno *switch* da DPP-4i a SGLT-2i avrebbe, ad es., escluso dal braccio di controllo i pazienti a prognosi più grave comportando il cosiddetto *bias toward the null*).

Negli RCT problemi di questo genere vengono solitamente evitati attraverso un approccio ITT (*Intention To Treat*), in cui l'analisi dei risultati considera unicamente il gruppo, a cui il paziente è stato randomizzato, senza tener conto di eventuali violazioni durante la conduzione dello studio.

Un approccio ITT è possibile anche in studi osservazionali come quello che stiamo analizzando. In tal caso si considera lo stato di esposizione ad un determinato trattamento in corrispondenza di intervalli temporali definiti, senza tener conto di eventuali *switch* insorti in periodi successivi [3].

Gli autori, consapevoli dei rischi associati ad una analisi *as treated*, hanno confermato la robustezza delle proprie conclusioni usando tre diversi approcci: a) hanno confermato in una *sensitivity analysis* la significatività e la direzione dei risultati *as treated*, ripetendo le analisi con approccio ITT; b) allo scopo di evitare le conseguenze di un *time-varying confounding*, hanno eseguito una *sensitivity analysis* che considerava in modo separato i risultati pertinenti a pazienti arruolati prima o dopo il 2018, anno in cui sono state pubblicate linee guida a favore dell'utilizzo di SGLT-2i e GLP-1RA in pazienti affetti da malattie cardio-

vascolari (evento che poteva favorire *switching*); c) hanno utilizzato tecniche statistiche atte a garantire che la censorizzazione (ovvero, l'uscita dal *follow-up*) di un paziente assegnato ad un determinato braccio fosse sempre associata all'uscita dal *follow-up* del paziente accoppiato (*matching*).

- Il *follow-up* medio è stato all'incirca di undici mesi. Gli autori riconoscono che questo periodo è sicuramente inferiore a quello solitamente utilizzato negli studi randomizzati, attribuendo la causa al fatto che lo studio è stato svolto in condizioni di *real life*, ben diverse da quelle sperimentali. In particolare, ciò avrebbe determinato l'uscita dal *follow-up* (al di là dall'aver incontrato l'*endpoint*) a causa di: a) discontinuità del trattamento; b) *switching* al trattamento del braccio opposto; c) doppio trattamento con l'aggiunta del farmaco del braccio opposto; d) cessazione dell'assistenza assicurativa; e) morte del paziente; f) termine della ricerca.

Il fatto di attribuire "ad un eccesso di decessi o alla fine della ricerca" un eccesso di censorizzazioni è piuttosto discutibile, tenuto conto che: a) il periodo di arruolamento è stato molto lungo (circa sette anni); b) l'*endpoint* morte per ogni causa era uno dei componenti dell'*endpoint* primario.

A ciò si aggiungono alcune considerazioni legate ai risultati di due studi pubblicati recentemente. In uno studio sull'aderenza alla terapia da parte di pazienti trattati con SGLT-2i e GLP-1RA, basato su cinque anni di *follow-up*, viene riportato un tasso medio di discontinuità pari a 10% / anno, con un picco nel primo anno, pari al 30% [4]. A fronte di tale dato, sarebbe ragionevole pensare che anche nello studio che stiamo analizzando, il 70% dei pazienti sarebbe risultato compliant, dopo il primo anno di trattamento.

Inoltre, in un'altra recente esperienza di ricerca durata tre anni [5], solamente lo 0,7% dei *first users* con SGLT-2i o GLP-1RA aveva ricevuto prescrizioni di entrambe le classi alla fine del *follow-up*. Ciò porterebbe a supporre che anche nello studio che stiamo discutendo, il contributo del doppio trattamento alle censorizzazioni sia stato piuttosto modesto.

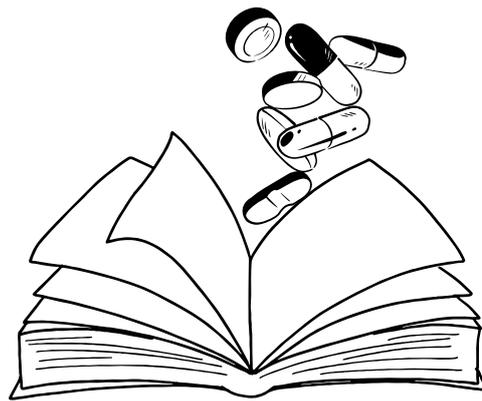
Lo stesso tasso di incidenza complessivo dell'*endpoint* non spiega da solo la brevità del *follow-up*. Infatti, dai dati pubblicati nella *Table 2*, nel gruppo assegnato al confronto SGLT-2i vs GLP-1RA, può essere calcolato un tasso di incidenza complessivo di *endpoint* primario pari a 4.12 eventi per cento anni-uomo. Da ciò si deduce che - considerando solamente questa causa di uscita dal *follow-up* alla fine del primo anno quasi il 96% dei pazienti reclutati sarebbe rimasto in osservazione.

Un'altra causa di uscita dal *follow-up*, evidenziata dagli autori, sarebbe stata la cessazione del programma assistenziale Medicare. Tuttavia, una recente ricerca sembra contraddire questa ipotesi [6]. Infatti, il tasso di ab-

bandono del programma assistenziale citato sarebbe pari al 15.6% all'anno. A fronte di ciò si può dedurre che l'84% dei pazienti arruolati sarebbe quindi ancora presente dopo il primo anno di follow-up.

Poiché le cause di censorizzazione considerate in queste analisi non sono mutuamente esclusive ciò mitiga l'importanza relativa indicata per ciascuna di esse.

Possiamo concludere, che gli autori, pur consapevoli della breve durata del follow-up, non ne hanno commentato le cause, sottolineando, unicamente, che le grandi dimensioni campionarie dovrebbero compensare la riduzione di precisione associata ad una osservazione troppo breve.



Bibliografia:

1. Shrank WH et al Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians 2010 J Gen Intern Med 26(5):546–50 DOI: 10.1007/s11606-010-1609.
2. ROBINS-I tool | Cochrane Methods
3. Suissa S et al Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer Diabetologia 2011 Volume 54, pages 2254–2262, (2011) <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-011-2190-9>.
4. Malik ME et al. Discontinuation and reinitiation of SGLT-2 inhibitors and GLP-1R agonists in patients with type 2 diabetes: a nationwide study from 2013 to 2021. The Lancet Regional Health – Europe 2023;29: 100617 <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100617>
5. Arnold SV et al. Global use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. Results from DISCOVER BMC Endocrine Disorders volume 22, Article number: 111 (2022) <https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-01026-2>
6. Dong J. Turnover Among New Medicare Advantage Enrollees May Be Greater Than Perceived. Am J Manag Care. 2022 October; 28(10): 539–542. doi:10.37765/ajmc.2022.89251.



Istituito l'elenco dell'UE dei farmaci critici in caso di carenza

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

Lo scorso dicembre la Commissione Europea, l'Agenzia Europea per i Medicinali e la *Heads of Medicines Agency* (network che raggruppa tutte le autorità nazionali competenti per la regolamentazione dei farmaci nello Spazio Economico Europeo) hanno reso pubblica la prima versione dell'elenco dell'Unione Europea dei farmaci critici, per i quali risulta prioritario garantire la continuità dell'approvvigionamento e le cui carenze dovrebbero essere evitate. Pertanto, i medicinali presenti in questo elenco saranno oggetto di azioni prioritarie da parte dell'UE, con l'obiettivo di rafforzare la catena di approvvigionamento, riducendo al minimo il rischio di interruzione della fornitura.

Un farmaco viene considerato "critico" per i sistemi sanitari europei sulla base di due criteri: la gravità della malattia e la disponibilità di alternative terapeutiche. In particolare, un medicinale viene incluso nell'elenco dei medicinali critici se risulta impiegato nel trattamento di patologie gravi e se non può essere facilmente sostituito da altri farmaci in caso di carenza. La criticità viene assegnata sulla base di una metodologia concordata tra i principali gruppi di stakeholder, comprese le associazioni di pazienti e

operatori sanitari.

L'inclusione di un medicinale nell'elenco non indica, pertanto, che questo possa probabilmente diventare carente in un futuro prossimo, bensì che una sua eventuale carenza potrebbe potenzialmente mettere in difficoltà i sistemi sanitari e causare danni significativi ai pazienti.

L'elenco dei farmaci critici contiene più di 200 principi attivi, che coprono un'ampia gamma di aree terapeutiche e comprendono anche vaccini e medicinali per le malattie rare. L'elenco verrà ampliato nel 2024 e successivamente aggiornato ogni anno.

I medicinali considerati critici possono continuare a essere prescritti e utilizzati come di consueto da parte di pazienti e operatori sanitari, mentre saranno stabiliti ulteriori obblighi di segnalazione per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e per le autorità nazionali competenti.

La Commissione europea prevede di analizzare le vulnerabilità nella catena di approvvigionamento dei medicinali identificati come critici e di mettere in atto misure volte a garantirne una fornitura regolare, prevenendo o attenuando le carenze. Tali misure includono, ad esempio, la raccomandazione alle ditte farmaceutiche di diversificare i fornitori o aumentare la produzione all'interno dell'UE, incentivi agli investimenti, normative aggiuntive e appalti con obblighi contrattuali di consegna.

Sebbene la pubblicazione dell'elenco dei farmaci critici non avrà un effetto immediato nella riduzione del rischio di carenze, si prevede che l'introduzione di queste misure possa diminuire le carenze sul lungo termine.



Link di riferimento:

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-version-union-list-critical-medicines-agreed-help-avoid-potential-shortages-eu>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-union-list-critical-medicines_en.pdf
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/medicine-shortages-and-availability-issues/availability-critical-medicines>

Trial clinici importanti per il progresso della medicina da seguire nel 2024



L. Bozzini - Farmacista, fondatore della rivista *Dialogo sui Farmaci* e collaboratore di *InfoFarma*
 I. Andretta - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova
 Revisore: M. Font - Farmacista e collaboratrice di *InfoFarma*

Introduzione

Il 2024 è pronto a portare una ventata di innovazione nel mondo della medicina e la rivista *Nature Medicine* ha evidenziato per il prossimo anno 11 studi clinici a cui prestare particolare attenzione. Di seguito (Tabella 1) sono riportati gli studi in atto, chi li promuove, una breve loro descrizione, la fase delle indagini, la condizione o la patologia interessate. Vengono poi presentate le motivazioni e valutazioni di specialisti interpellati in merito agli studi in oggetto, a breve chiarimento delle materie trattate.

Tabella 1. *Clinical trials to watch in 2024*

Trattamento	Promotore	Descrizione dello studio	Fase	Indicazione principale
VERVE-101	Verve Therapeutics	Editing genomico <i>in vivo</i> del PCSK9	1b	Ipercolesterolemia familiare
Trastuzumab deruxtecan	AstraZeneca	Efficacia e sicurezza di ADC in pazienti HER2-positive con e senza metastasi cerebrali	3b/4	Cancro al seno
R21/Matrix-M	Università di Oxford e Serum Institute of India	Efficacia vaccinale antimalarica in bambini di 5-36 mesi di 4 Paesi africani.	3	Malaria
Ipilimumab e nivolumab	The Netherlands Cancer Institute	Immunoterapia neoadiuvante più dissezione linfonodale	3	Melanoma
VIR-1388	Vir Biotechnology	Sicurezza, reattogenicità e immunogenicità in adulti di un vaccino basato su CMV	1	HIV
STEM-PD	Skåne University Hospital, Svezia	Trapianto intraputamenale di cellule dopaminergiche derivate da cellule staminali embrionali umane	1	Parkinson
qXR	Nottingham University Hospitals NHS Trust	Algoritmo che, utilizzando l'IA, analizza le radiografie del torace per identificare caratteristiche associate al cancro del polmone	Studio randomizzato	Cancro polmone
RISKINDEX	Maastricht University Medical Center	Implementazione di algoritmo di <i>machine learning</i> in pronto soccorso	Studio randomizzato	Ammissioni in pronto soccorso
New Orleans Intervention Model	University of Glasgow	Efficacia e costo/efficacia di un servizio per bambini da 0 a 5 anni in affidamento	Studio randomizzato	Salute mentale dei bambini
CT scan	Erasmus Medical Center	Screening TC annuale vs biennale di 26.000 persone	Studio randomizzato	Cancro polmonare
THP-TA	Human Development Research Foundation, Pakistan	Versione assistita dalla tecnologia del <i>Thinking Healthy Program</i> fornita da pari	Studio randomizzato	Depressione perinatale



EDITING GENOMICO PER L'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE

Studio: *A study of VERVE-101 in patients with familial hypercholesterolemia and cardiovascular disease* (<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05398029>)

L'ipercolesterolemia familiare eterozigote è una delle patologie genetiche ereditarie più frequenti, colpendo all'incirca una persona su 300. La condizione è causata da mutazioni nel gene PCSK9, che codifica per una proteina che scompone i recettori delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Anche se le statine possono ridurre in tali soggetti il rischio di malattie cardiovascolari, per la maggior parte non sono in grado di raggiungere, con la terapia cronica, livelli ottimali di LDL.

VT-1001 è uno studio in aperto, di fase 1b, a dose singola crescente, finalizzato a valutare la sicurezza di VERVE-101 in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, malattia cardiovascolare aterosclerotica e ipercolesterolemia non controllata. VERVE-101 utilizza una tecnologia di *base-editing* progettata per interrompere l'espressione del gene PCSK9 nel fegato e ridurre PCSK9 e LDL-C circolanti in pazienti con ipercolesterolemia accertata dovuta alla patologia genetica. Lo studio è progettato per verificare la sicurezza e il profilo farmacodinamico di VERVE-101 e prevede un'unica infusione endovena di un medicinale sperimentale di *editing in vivo*. I componenti di VERVE-101 sono un mRNA che codifica per un *editor* di base di adenina, più un RNA guida, confezionati all'interno di una nanoparticella lipidica. I risultati provvisori sono stati presentati alle sessioni scientifiche 2023 dell'*American Heart Association*. Lo studio VERVE-1001 segna il primo utilizzo sull'essere umano del *base-editing* che non taglia la doppia elica, ma si limita a sostituire una base del gene obiettivo della modificazione. È stato sviluppato con la tecnologia delle nanoparticelle, come i vaccini a base di mRNA per il COVID-19. Le nanoparticelle trasportano l'mRNA che dà indicazione a una cellula di assemblare una proteina modificatrice di basi, che poi agisce sul gene PCSK di quella cellula, introducendo il piccolo errore (trasformando una adenina in una guanina) che lo disattiva.

Lo studio, iniziato a metà del 2022, dovrebbe concludersi a dicembre 2024.



CONIUGATO ANTICORPO-FARMACO PER METASTASI CEREBRALI

Studio: *Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) versus investigator's choice for HER2-low breast cancer that has*

spread or cannot be surgically removed (DESTINY-Breast04) (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734029>)

Le metastasi cerebrali rappresentano un grave problema nel cancro al seno avanzato, che colpisce circa la metà delle persone HER2-positivo. Una delle principali novità del 2023 in oncologia è stato l'avvento degli anticorpi coniugati, capaci di riconoscere e colpire in maniera fortemente selettiva determinate proteine espresse da cellule cancerose, risparmiando il più possibile quelle sane. Nel caso del tumore mammario una di queste proteine è HER2, che contribuisce alla crescita del tumore. L'approccio terapeutico, basato sull'utilizzo di un anticorpo monoclonale strettamente legato ad un potente farmaco chemioterapico, permette di veicolare selettivamente la chemioterapia all'interno delle cellule tumorali.

DESTINY-Breast12 è uno studio internazionale multicentrico in aperto che valuta efficacia e sicurezza di trastuzumab-deruxtecan, un coniugato anticorpo-farmaco con target HER2, in persone con o senza metastasi cerebrali. In esso sono incluse donne precedentemente trattate per carcinoma mammario metastatico HER2-positivo avanzato, progredito con precedenti regimi a base di anti-HER2. Dopo la conclusione del trattamento, entro 7 giorni, le partecipanti sono sottoposte a visita e controllate per 40 giorni per valutazioni di sicurezza. Sono poi seguite per lo stato di sopravvivenza e la durata del trattamento con eventuali terapie successive, ogni 3 mesi fino alla morte, al ritiro del consenso o alla fine dello studio.



EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEL VACCINO ANTIMALARICO

Studio: *R21/Matrix-M in african children against clinical malaria* (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704830>)

Il maggiore problema con i vaccini contro la malaria, e una delle ragioni per cui ci sono voluti oltre 100 anni per mettere a punto un vaccino, è che necessita una risposta anticorpale eccezionalmente elevata perché il vaccino funzioni. 40 vaccini con la stessa proteina antigene della circumsporozoite sono stati testati in clinica, e solo due di essi hanno mostrato un'efficacia utile: RTS,S e R21. L'efficacia del vaccino RTS,S/AS01 diminuisce dal 55% a circa il 30% a quattro anni dalla vaccinazione, quindi il *follow-up* a lungo termine è davvero importante.

Ora siamo a metà di uno studio di fase 3 randomizzato, controllato, multicentrico sul vaccino R21/Matrix-M contro la malaria nei bambini africani. Il trial include regimi di vaccinazione standard in base all'età e anche regimi di vaccinazione stagionale utilizzati nei bambini da 5 a 36 mesi di età. In ciascun gruppo è stata somministrata una dose di

richiamo (quarta) dello stesso vaccino 12 mesi dopo la terza dose. Il *follow-up* iniziale sarà di due anni dopo la terza dose, con un'analisi primaria dopo 12 mesi. Sono stati arruolati 2.400 bambini per ricevere il regime di vaccinazione standard in aree endemiche di malaria di Burkina Faso, Kenya e Tanzania. Altri 2.400 saranno arruolati per ricevere il regime di vaccinazione stagionale in Burkina Faso e Mali.



IMMUNOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL MELANOMA

Studio: *Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab versus standard adjuvant nivolumab in macroscopic stage III melanoma (NADINA)*

(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04949113>)

Lo standard attuale per il melanoma in stadio III resecabile è la terapia adiuvante anti-PD-1, in grado di migliorare la sopravvivenza.

Tuttavia, in una considerevole percentuale di pazienti, negli anni successivi alla dissezione terapeutica dei linfonodi, si manifestano recidive.

In una serie di studi di piccole dimensioni è stato successivamente osservato che, per abbassare ulteriormente il rischio di ricaduta, è necessario somministrare l'immunoterapia in neoadiuvante, vale a dire prima della rimozione chirurgica.

Il trial NADINA di fase 3 internazionale, in aperto, a due bracci, randomizzato, che include 420 pazienti in Australia, Europa e negli Stati Uniti con melanoma cutaneo in stadio III o melanoma primario sconosciuto, si propone di confrontare l'efficacia di ipilimumab più nivolumab in neoadiuvante con quella di nivolumab in adiuvante nel melanoma macroscopico in stadio III.

I pazienti diagnosticati con melanoma in stadio III ricorrente o *de novo* saranno assegnati casualmente a ricevere il trattamento neoadiuvante o quello adiuvante.

L'indagine, iniziata a metà 2021, si concluderà nel dicembre 2024.

Gli *outcome* primari sono la sopravvivenza senza eventi, definita come il tempo dalla randomizzazione fino alla progressione a melanoma in stadio III o stadio IV irrimediabile, il melanoma recidivante, un nuovo melanoma primario o la morte per melanoma o trattamento.



UN NUOVO VACCINO CONTRO L'HIV

Studio: *To investigate safety, reactogenicity and immunogenicity of vir-1388 compared with placebo in participants without HIV*

(<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05854381>)

Lo scopo dello studio è di valutare sicurezza, reattogenicità e immunogenicità di un vaccino per la prevenzione dell'infezione da HIV. Il trial è di fase 1, randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo e multicentrico, in adulti di età compresa tra 18 e 55 anni, in buona salute generale e senza HIV, che riceveranno una di tre diverse dosi di VIR-1388 o un placebo.

L'HIV ha rappresentato una delle sfide mediche più grandi del nostro tempo. Da quando è stato identificato per la prima volta negli anni '80, gli scienziati di tutto il mondo hanno lavorato instancabilmente per trovare un modo per combatterlo, con scarsi risultati almeno fino ad oggi.

VIR-1388 è un vaccino progettato per istruire il sistema immunitario a produrre cellule T in grado di riconoscere diverse proteine dell'HIV e segnalare una risposta immunitaria per prevenire che il virus stabilisca un'infezione cronica. Viene utilizzato un vettore di citomegalovirus (CMV), essenzialmente una sua versione indebolita, che consegna il materiale del vaccino HIV al sistema immunitario senza causare malattie nei partecipanti allo studio.

La sperimentazione del vaccino HIV si svolgerà in sei siti negli Stati Uniti e quattro in Sudafrica, con un totale di 95 partecipanti, che saranno assegnati casualmente a uno dei quattro gruppi di studio. Tre di questi gruppi riceveranno dosi diverse del vaccino, mentre il quarto riceverà un placebo.

I risultati iniziali sono attesi per la fine del 2024, mentre uno studio opzionale continuerà a seguire i volontari fino a tre anni dopo la loro prima dose.



CELLULE EMBRIONALI NEL PARKINSON

Studio: *A trial to determine the safety and tolerability of transplanted stem cell derived dopamine neurons to the brains of individuals with parkinson's disease (STEM-PD)*

(<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05635409>)

La maggior parte degli studi clinici sul Parkinson è condotta in pazienti con patologia avanzata, con il risultato di escludere quanti sono nelle prime fasi della condizione e potrebbero essere maggiormente sensibili al trattamento. L'obiettivo dello studio clinico STEM-PD di fase 1 è di testare il trapianto di cellule staminali embrionali nell'area del cervello colpita di soggetti di 50-75 anni con patologia in uno stadio moderato. Dopo il trapianto, le cellule staminali dovrebbero maturare in cellule nervose sane in grado di produrre dopamina all'interno del cervello. Per lo studio in corso è previsto l'arruolamento di otto pazienti di Svezia e Regno Unito che riceveranno una singola dose del prodotto STEM-PD. Tutti i partecipanti saranno seguiti per 36 mesi dopo l'intervento.



INTELLIGENZA ARTIFICIALE NELL'INDIVIDUAZIONE DEL CANCRO POLMONARE

Studio: *Radiograph accelerated detection and identification of cancer in the lung (RADICAL).*

(<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06044454>)

E' dimostrato che la diagnosi precoce del tumore al polmone consente un trattamento migliore e più efficace e può migliorare le possibilità di sopravvivenza. Nella diagnosi di cancro polmonare, il test che viene effettuato per primo è spesso una radiografia del torace.

E' stato sviluppato il prodotto qXR, un programma software che analizza automaticamente le radiografie al torace utilizzando l'intelligenza artificiale per identificare caratteristiche associate al cancro polmonare. E' un dispositivo medico finalizzato a dare priorità alle segnalazioni in base alla presenza o all'assenza di tali caratteristiche, che si prevede possa identificare precocemente il cancro ai polmoni e ridurre i tempi alla diagnosi. Il reclutamento dello studio verrà completato il prossimo luglio, e nell'arco del 2024 potrebbero già essere disponibili i primi risultati.



INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER IL TRIAGE DEI PAZIENTI AL PRONTO SOCCORSO

Studio: *Machine learning for risk stratification in the emergency department (MARS-ED)*

(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497830>)

Identificare quali pazienti, subito dopo l'accoglienza in pronto soccorso (PS), sono ad alto o basso rischio potrebbe

aiutare il processo decisionale per il loro successivo trattamento. Sono stati sviluppati diversi punteggi di rischio clinico e sistemi di triage per la stratificazione dei pazienti, ma spesso mostrano di essere poco performanti nella pratica clinica. Inoltre, tali punteggi sono stati in gran parte validati solo dal punto di vista diagnostico in studi di coorte osservazionali, ma mai per il loro reale impatto clinico. In uno studio retrospettivo, condotto presso il Medical Center dell'Università di Maastricht, è stato introdotto un nuovo punteggio di rischio clinico, denominato RISKINDEX, che utilizza un modello di intelligenza artificiale per prevedere la mortalità a 31 giorni dei soggetti ammessi in PS. Lo strumento è stato sviluppato e valutato in quattro ospedali olandesi, utilizzando dati provenienti da 266.327 pazienti con 7,1 milioni di risultati di laboratorio disponibili. Il RISKINDEX ha superato nella performance gli specialisti in medicina interna, ma resta non chiaro in che misura questi modelli di IA siano utili quando trasferiti nella pratica clinica. Lo studio clinico pilota MARS-ED, prospettico, multicentrico randomizzato, in aperto, di non inferiorità, si propone di valutare l'accuratezza diagnostica, i cambiamenti di comportamento e l'impatto clinico del RISKINDEX in un'indagine su larga scala. Il reclutamento per lo studio è a metà strada e i primi risultati dovrebbero arrivare nel 2024.



MODELLO DI INTERVENTO PER LA SALUTE MENTALE DEI BAMBINI

Studio: *Effectiveness and cost-effectiveness of the New Orleans Intervention Model for Infant Mental Health (BeST?)*

(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02653716>)

Attualmente ci sono in UK quasi 100.000 bambini in affidamento, e molti di loro affrontano sfide comportamentali e un futuro incerto. Allontanati da casa quale conseguenza di abusi e negligenze, sono uno dei gruppi più vulnerabili di ogni società, presentando un rischio molto più elevato di suicidio, disoccupazione e carcerazione, oltre a numerosi problemi di salute mentale e di salute fisica. Sono necessari approcci migliori per aiutare questi bambini a raggiungere il loro pieno potenziale di sviluppo, come il *New Orleans Intervention Model*, che fornisce una valutazione e un trattamento intensivi nei soggetti da 0 a 5 anni.

Il primo studio randomizzato e controllato del suo genere, il *Best Services Trial* (BeST?) condotto dall'Università di Glasgow, sta indagando sull'efficacia e il costo/efficacia del *New Orleans Intervention Model for Infant Mental Health* rispetto ai servizi standard di assistenza sociale in bambini da 0 a 5 anni in affido a Glasgow e Londra. Saranno seguiti per 2,5 anni e saranno valutati gli outcome sulla loro salute mentale.

Qualora questo modello si dimostri vantaggioso, potrebbe cambiare radicalmente l'approccio a questi piccoli, non solo in UK ma anche a livello globale.



SCREENING TC PER IL CANCRO AI POLMONI

Studio: *4-IN THE LUNG RUN: towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening* (<https://cordis.europa.eu/project/id/848294/it>)

Due trial randomizzati, controllati, su larga scala hanno dimostrato negli anni passati che lo *screening* del cancro ai polmoni mediante TC può ridurre la mortalità per questa forma tumorale nella popolazione a rischio (ad es. forti fumatori). E' ovvio che, intercettando quanto prima la malattia, le possibilità di cura aumentano considerevolmente. In altri trial più piccoli sono stati raggiunti risultati simili. Tuttavia, è probabile che l'implementazione dello *screening* sia limitata, lenta ad attuarsi e di qualità variabile, in parte perché le prime indagini mostrano segni di negatività in nove persone su dieci.

Lo studio 4-IN THE LUNG RUN si propone di confrontare se lo *screening* ogni due anni è altrettanto efficace nel prevenire la mortalità per cancro rispetto ai test annuali in coloro che non presentano anomalie alla loro prima scansione. Lo studio, iniziato nel 2020, esaminerà 26.000 persone in sei Paesi europei e si concluderà alla fine di quest'anno.

Se l'implementazione dello *screening* del cancro ai polmoni può essere ottimizzata, ci si aspetta che molte persone beneficeranno rapidamente di questa tecnologia di alta qualità, altri subiranno meno danni rispetto a quanto precedentemente previsto, i costi sanitari saranno ridotti.



UN'APP PER IL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE PERINATALE

Studio: *Thinking Healthy Program-Technology Assisted (THP-TA)* (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05353491>)

In molte parti del mondo vi è la necessità di fornire un'assistenza sanitaria mentale adeguata ed efficace, e ciò in maggior misura in paesi a basso e medio reddito, ove mancano professionisti formati.

Un team guidato dall'Università di Liverpool ha sviluppato un'app che consente a una *peer* (una donna della stessa comunità senza esperienza precedente nella fornitura di assistenza sanitaria) di fornire un intervento basato sulla terapia cognitiva a donne nel secondo o terzo trimestre di gravidanza con depressione maggiore.

Nel 2024 partirà uno studio per confrontare l'app con la versione standard della terapia del *Thinking Healthy Programme*, fornita da operatori sanitari comunitari nelle aree rurali del Pakistan.

E' auspicabile che i risultati di questo studio siano in grado di stimolare ulteriori innovazioni e ricerche in questa importante area che può rappresentare una svolta a livello globale nel colmare il divario di trattamento per un comune disturbo mentale.



Bibliografia:

Arnold, C., Webster, P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2024. *Nat Med* 29, 2964–2968 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02699-5>



NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 15 dicembre 2023 al 15 marzo 2024

A cura di: Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Berotraslat	<p>Orladeyo Biocryst Ireland® 28 cps 150 mg (€ 11.007,79) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: A PT AIFA PHT Ricetta: RNRL prescrizione di centri specializzati per l'angioedema ereditario, allergologo, internista</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (AEE) in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età.</p> <p>Prescrizione a carico del SSN: Prevenzione di routine nei pazienti adolescenti (età ≥12 anni) e adulti intolleranti, che presentano controindicazioni o che risultano insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione con danazolo (definibili come soggetti che necessitano da almeno 3 mesi di 4 o più trattamenti in acuto al mese).</p>
Relugolix	<p>Orgovyx Accord Healthcare® 30 cpr 120 mg (€ 157,01) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: A PHT Ricetta: RR</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico in stadio avanzato sensibile agli ormoni.</p>
Tezepelumab	<p>Tezpire Astrazeneca® Sc 1 sir 210 mg 1,9 ml (€ 1.059,09) Sc 1 penna 210 mg 1,9 ml (€ 1.059,09)</p> <p>Classe: A PT AIFA PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra)</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Trattamento aggiuntivo di mantenimento in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni con asma severa che non sono adeguatamente controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.</p> <p>Prescrizione a carico del SSN Trattamento limitato ai pazienti con asma refrattario severo di età ≥ 12 anni che hanno presentato nell'anno precedente tutte le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ha avuto almeno 2 esacerbazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 del documento GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero oppure • ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale per il trattamento dell'asma per almeno 6 mesi per età > 18 anni, e per almeno 1 mese per età compresa fra i 12 e i 17 anni, in aggiunta alla terapia inalatoria

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Avalglucosidasi alfa	Nexvyadyme® Sanofi ev 1 fl 100 mg polv (€ 992,75 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RR	Terapia enzimatica sostitutiva (<i>enzyme replacement therapy</i> , ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di <i>α</i> -glucosidasi acida).
Selumetinib	Koselugo® Alexion Pharma 60 cps 10 mg (€ 4.626,00, prezzo ex factory) 60 cps 25 mg (€ 11.565,00, prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neuropsichiatra infantile, oncologo)	In monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età.
Tremelimumab	Imijudo® Astrazeneca ev 20 mg/ml 1,25 ml (€ 1.666,66 prezzo ex factory) ev 20 mg/ml 15 ml (€ 20.000,00 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA	In associazione a durvalumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile. Indicazione non rimborsata SSN: In associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) metastatico in assenza di mutazioni sensibilizzanti di EGFR o di mutazioni di ALK.
Valoctogene Roxaparvovec	Roctavian® Biomarin Pharmaceut. ev 1 fl 8 ml (€ 54.855,08 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività condizionata	Trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5).

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Atogepant	Aquipta® Abbvie 28 cpr 10 mg (€ 1.001,62) 28 cpr 60 mg (€ 1.001,62) Classe: CNN Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti individuati dai centri per diagnosi e terapia delle cefalee, neurologo	Per la profilassi dell'emicrania negli adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese.
Epcoritamab	Tepkinly® Abbvie sc 4 mg /0,8 ml 1 (€ 1.239,33) sc 48 mg /0,8 ml 1 (€ 14.872,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

<p>Esamidina</p>	<p>Zamidine® Laboratoires Thea coll 1 mg/ml 10 fl 0,6 ml (€ 12,50)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>1) Per il trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • congiuntivite batterica purulenta causata da microrganismi sensibili; • cheratocongiuntivite infettiva causata da microrganismi sensibili; • blefarite infettiva causata da microrganismi sensibili; • infezioni croniche dei dotti lacrimali causate da microrganismi sensibili. <p>2) Come antisettico preoperatorio per il sacco congiuntivale.</p>
<p>Etranacogene Dezaparvovec</p>	<p>Hemgenix® CSL Boehring Ev 1 fl 10 ml (€ 12,50) Prezzo in definizione</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.</p>
<p>Piflufolostat</p>	<p>Pylclari® Curium France Ev 1.000 MBQ/ml da 0,5 a 10 ml Ev 1.500 MBQ/ml da 0,5 a 10 ml Prezzo in definizione</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Medicinale solo per uso diagnostico. Per il rilevamento di lesioni positive all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) con tomografia a emissione di positroni (PET) in adulti con cancro della prostata (PCa), nelle seguenti condizioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadiazione primaria di pazienti con PCa ad alto rischio prima della terapia curativa iniziale, • individuazione di una recidiva di PCa in pazienti con sospetto di recidiva in base all'aumento dei livelli sierici di antigene prostatico specifico (PSA) dopo trattamento primario con intento curativo.
<p>Selinexor</p>	<p>Nexpovio® Menarini Stemline 20 cpr riv 20 mg (€ 14.735,60)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, internista, ematologo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • in associazione a bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente; • in associazione a desametasone per il trattamento del mieloma multiplo in pazienti adulti sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, che abbiano dimostrato progressione di malattia durante l'ultima terapia.
<p>Vaccino virus respiratorio sinciziale</p>	<p>Abrysvo® Pfizer Italia im 1 fl 0,5 ml (€ 396,00) im 10 fl 0,5 ml (€ 3.960,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Protezione passiva contro la malattia del tratto respiratorio inferiore causata dal virus respiratorio sinciziale (RSV) nei neonati dalla nascita fino ai 6 mesi di età a seguito dell'immunizzazione della madre durante la gravidanza; • immunizzazione attiva dei soggetti di età ≥ 60 anni per la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore causata dal RSV. <p>L'impiego di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.</p>
<p>Voxelotor</p>	<p>Oxbryta® Pfizer 90 cpr 500 mg (€ 6.542,55)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo e operanti in centri per il trattamento di malattie ematologiche e di med. trasfusionale)</p>	<p>Trattamento dell'anemia emolitica dovuta ad anemia falciforme (Sickle Cell Disease, SCD) nei pazienti adulti e pediatrici di età ≥ 12 anni, in monoterapia o in associazione a idrossicarbamide.</p>

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
DABIGATRAN ETEXILATO Antitrombotici B01AE07	Dabigatran DOC®, EG® 30 cps 110 mg*	€ 21,00	<ul style="list-style-type: none"> Prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio; prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età ≥ 75 anni; insufficienza cardiaca (Classe NYHA ≥ II); diabete mellito; ipertensione; trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti; trattamento di episodi tromboembolici venosi (TEV) e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età.
	60 cps 110 mg 60 cps 150 mg Fibrillazione atriale Classe A PHT RR Nota AIFA 97 Trattamento tromboembolismo Classe A PHT PT RRL Prevenzione TEV dopo chirurgia sostitutiva Classe A PHT RRL (fisiatra, ortopedico)	€ 42,00 30 cps 110 mg: -60% rispetto a Pradaxa® il cui costo è di € 52,51 60 cps da 110 mg e da 150 mg: -60% rispetto a Pradaxa® il cui costo è di € 105,00	
TRIENTINA Farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo A16AX12	Trientina Waymade® 100 cps 200 mg Classe A PHT RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, pediatra, epatologo, neurologo, neuropsichiatra) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	€ 1.411,86 - 38% rispetto a Cufence® il cui costo è di € 2.292,05.	Trattamento della malattia di Wilson in pazienti adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 5 anni intolleranti alla terapia con D-penicillamina.

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
TIBOLONE Estrogeni G03CX01	Menec® 90 cpr 2,5 mg Classe A RR	€ 16,70 Il costo di Menec® e Tibolone Aristo® da 30 cpr è di € 10,28; il costo di Livial 30 cpr è di € 14,28	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne in post-menopausa, in menopausa da più di un anno. Prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad alto rischio di sviluppare future fratture, che presentano intolleranze o controindicazioni ad altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi. <p>Per tutte le donne, la decisione di prescrivere tibolone deve essere basata su una valutazione dei rischi individuali complessivi della paziente; in particolare nelle donne di età superiore a 60 anni si deve tenere in considerazione il rischio di ictus.</p>

Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
RILUZOLO Farmaci del sistema nervoso N07XX02	Emylif® 56 film orodisp 50 mg Classe A PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, neurologo) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	€ 119,89 (prezzo ex-factory) Il costo si allinea con quello dei farmaci generici di riluzolo compresse rivestite in commercio, che è di € 119,91 (prezzo ex-factory); il costo di Rilutek® cpr riv è di € 190,57 (prezzo ex-factory)	Trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) negli adulti. Il farmaco non si è dimostrato efficace negli stadi finali della SLA.

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
REMIMAZOLAM Ipnotici e sedativi N05CD14	Byfavo® Paion Deutschland ev polvere 20 mg 10 flaconcini Classe: C Ricetta: OSP	€ 499,23	Negli adulti per la sedazione procedurale.
VACCINO PER IL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (RSV) Vaccini J07	Arexvy® Glaxosmithkline im 0,5 ml polv + 1 fl sosp Classe: C Ricetta: RR	€ 396,00	Immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore (LRTD) provocata dal virus respiratorio sinciziale negli adulti di età ≥ 60 anni. L'impiego di questo vaccino si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 16 dicembre 2023 al 15 marzo 2024

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

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Polatuzumab Vedotin	<p>Polivy® Roche S.p.A.</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 9 del 7.2.2024</i></p>	<p>Indicato in associazione con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisone (R-CHP) e' indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non precedentemente trattato con fattore di indice prognostico (IPI) 3-5.</p>
Trastuzumab Deruxtecan	<p>Enhertu® Daiichi Sankyo ev 1 fl 100 mg</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 14 del 19.2.2024</i></p>	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab.</p>
	<p>Enhertu® Daiichi Sankyo ev 1 fl 100 mg</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 11 del 12.2.2024</i></p>	<p>Indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante.</p>
Brolucizumab	<p>Beovu® Novartis Farma</p> <p>Classe: H - Nota AIFA 98 Ricetta: OSP</p> <p>Registro multifarmaco AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 182 del 28.12.2023</i></p>	<p>Indicato negli adulti per il trattamento di diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico (DME).</p>

<p>Setmelanotide</p>	<p>Imcivree® Rhythm Pharmaceuticals</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA e Registro regionale Malattie Rare</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 29 del 12.3.2024</i></p>	<p>Indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), geneticamente confermata negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai sei anni.</p>
<p>Cabozantinib</p>	<p>Cabometyx ® Ipsen S.p.A.</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista ed endocrinologo)</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 35 del 12.3.2024</i></p>	<p>Indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (DTC) localmente avanzato o metastatico, refrattario o non eleggibile allo iodio radioattivo (RAI) che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistemica.</p>
<p>Aflibercept</p>	<p>Eylea® Bayer</p> <p>1 fl 40 mg/ml (€ 1.102,23) 1 sir 40 mg/ml (€ 1.102,23) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Registro multifarmaco AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nei neonati pretermine per il trattamento di retinopatia del prematuro (Retinopathy Of Prematurity, ROP) con zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (stadio 2+ or 3+) o AP-ROP (ROP aggressiva posteriore).</p>
<p>Ibrutinib</p>	<p>Imbruvica® J&J</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo)</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato, in associazione con venetoclax, per il trattamento di pazienti adulti con Leucemia Linfatica Cronica (CLL) precedentemente non trattata.</p>
<p>Durvalumab</p>	<p>Imfinzi® AstraZeneca S.p.A.</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 associazione a tremelimumab, per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile.</p> <p>Indicato, in associazione a gemcitabina e cisplatino, per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma delle vie biliari (BTC) non resecabile o metastatico.</p>

<p>Dapagliflozin</p>	<p>Forxiga® Astrazeneca S.p.A.</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (endocrinologo, cardiologo, internista, geriatra)</p> <p>Piano Terapeutico AIFA <i>web-based</i></p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica.</p>
<p>Lumacaftor/ Ivacaftor</p>	<p>Orkambi® Vertex Pharmaceuticals S.r.l.</p> <p>Classe: A Ricetta: RRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (centri di cura fibrosi cistica)</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 della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 1 anno omozigoti per la mutazione F508 del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)</p>
<p>Darolutamide</p>	<p>Nubeqa® Bayer S.p.A.</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL</p> <p>Centri ospedalieri o di specialisti (urologo, oncologo)</p> <p>Registro di monitoraggio AIFA</p> <p>Individuazione dei Centri Prescrittori da parte della Regione del Veneto</p>	<p>Indicato per il trattamento degli uomini adulti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) in associazione a docetaxel e a terapia di deprivazione androgenica.</p>

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

Dal 16 dicembre 2023 al 17 marzo 2024

A cura di: Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Siero antilinfocitario di cavallo (ATGAM)	Terapia dell'aplasia midollare acquisita, anche denominata anemia aplastica, dopo fallimento di trattamento con siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline).	ESCLUSIONE	30/12/2023	Determina del 19/12/2023 pubblicata in G.U. n. 302 del 29/12/23
Pembrolizumab (Keytruda)	Trattamento di pazienti con carcinoma del colon avanzato con instabilità dei microsatelliti, in linee di trattamento successive alla prima.	ESCLUSIONE	30/12/2023	Determina del 19/12/2023 pubblicata in G.U. n. 302 del 29/12/23
Ibrutinib	Trattamento dei linfomi non Hodgkin B della zona marginale recidivanti/refrattari dopo almeno una linea di chemio-immunoterapia con anti-CD20.	ESCLUSIONE	30/12/2023	Determina del 19/12/2023 pubblicata in G.U. n. 302 del 29/12/23
Dabrafenib e Trametinib	Trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide.	RETTIFICA INSERIMENTO: rettifica dell'Allegato 1 alla determina AIFA n. 27286 del 01/03/23, limitatamente al piano terapeutico, sostituendo al dosaggio di Dabrafenib 75 mg, due volte al giorno, il dosaggio 150 mg, due volte al giorno. Restano ferme ed invariate tutte le altre disposizioni della citata determina.	30/12/2023	Determina del 19/12/2023 pubblicata in G.U. n. 302 del 29/12/23
Setmelanotide (Imcivree)	Trattamento dell'obesità e controllo della fame associati all'obesità ipotalamica acquisita (HO) da craniofaringioma di pazienti con età maggiore di 6 anni.	INSERIMENTO	06/02/2024	Determina del 29/01/2024 pubblicata in G.U. n. 29 del 05/02/24

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

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

 045 8076054 - 045 8076080

 farmaceutico@aulss9.veneto.it

 www.aulss9.veneto.it

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

Via Berchet, 10 
35131 Padova

049 8215101-049 8215119 

serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it 

www.aulss6.veneto.it 

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

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



Pubblicato il 29/03/2024

