

**Settembre**

**2014**

**4**

**FORUM CLINICO**

Quel brutto pasticciaccio della classe CNN

Non tutti i sartani sono uguali

Nota 13: di male in peggio

**ANZIANO e FARMACI**

Quando la terapia farmacologica "invecchia"

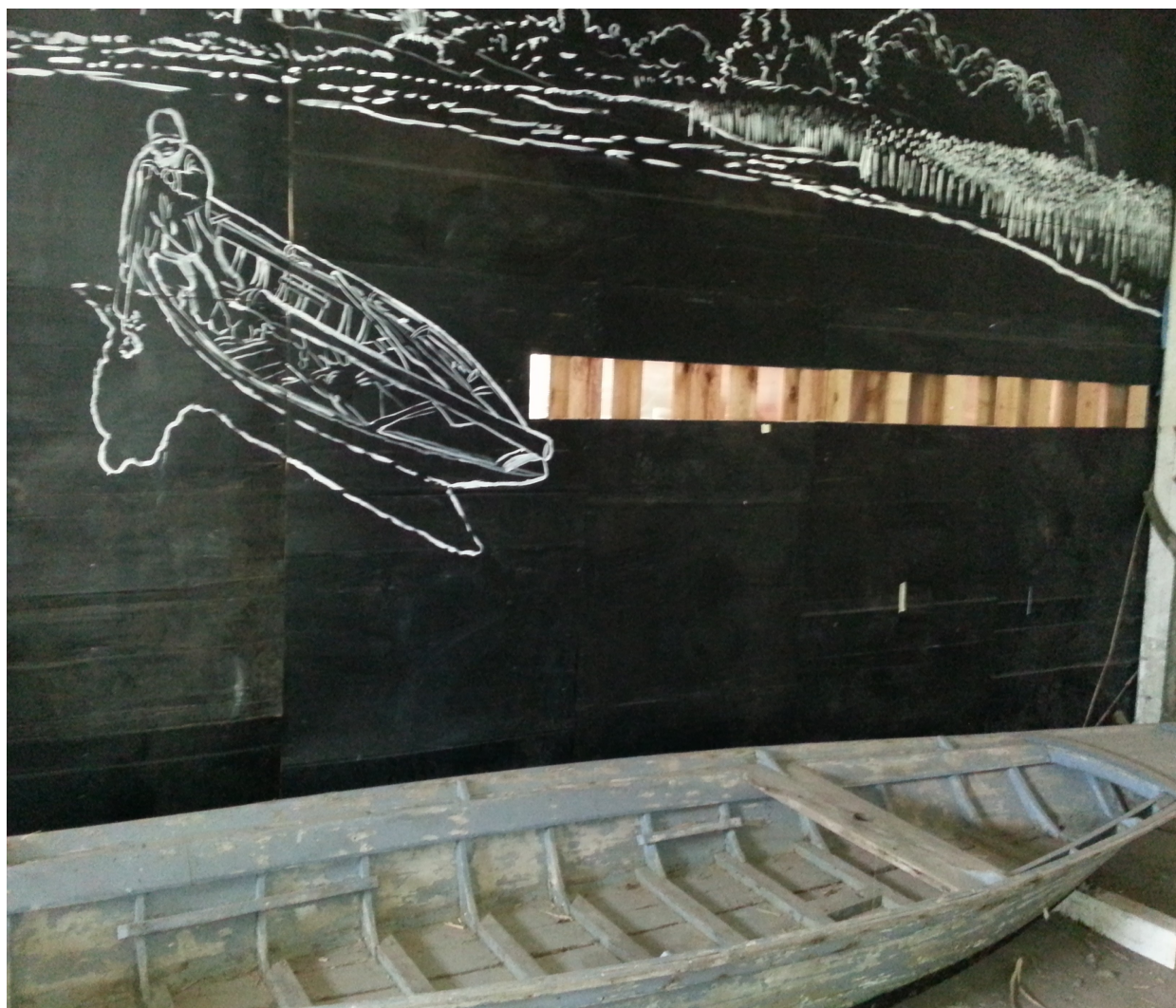
**NOVITÀ SULLE REAZIONI AVVERSE**

**SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO**

**ATTUALITÀ IN TERAPIA**

Nuove Entità Terapeutiche

**MODIFICHE DEL PRONTUARIO**



# **InfoFarma**

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE**

**E**

**AGGIORNAMENTO SANITARIO**



## QUEL BRUTTO PASTICCIACCIO DELLA CLASSE Cnn

S Spechtenhauser<sup>1</sup>  
U Gallo<sup>2</sup>  
A Grion<sup>2</sup>  
M Font<sup>3</sup>  
L Mezzalana<sup>3</sup>

1. Specializzando in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova  
2. Dip. Interaziendale Assistenza Farmaceutica ULSS 16, Padova  
3. Dipartimento Farmaceutico. ULSS 20 Verona

Lo scorso 11 Luglio due Società scientifiche, AIOM (*Associazione Italiana di Oncologia Medica*) e CIPOMO (*Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri*), hanno inviato una lettera al Ministro della Salute, Lorenzin, per chiedere un intervento urgente in merito alla cosiddetta classe Cnn di medicinali *“per le criticità che questa classe comporta sul piano etico e di salute, in particolare sui farmaci oncologici”*.

La classe C-non negoziata, conosciuta anche come *“classe Cnn”*, nasce con la Legge 189/2012 (c.d. *“Decreto Balduzzi”*) allo scopo di ridurre il tempo trascorso tra l’approvazione centralizzata di un medicinale da parte dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e la decisione in merito alle modalità di dispensazione e di rimborsabilità da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le decisioni assunte da AIFA si basano, generalmente, su una serrata negoziazione del prezzo con l’Azienda farmaceutica, nel corso della quale possono essere definite anche ulteriori condizioni di utilizzo al fine di consentire un impiego appropriato del farmaco (es. istituzione di registri di arruolamento/monitoraggio, meccanismi di *pay back*, introduzione di note limitative, ecc.).

Questo complesso procedimento, che si conclude con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC), può determinare in molti casi un notevole ritardo nella disponibilità di questi nuovi medicinali. Si tratta mediamente di un ritardo di circa di 6 mesi ma con punte che in passato hanno superato, in alcuni casi, i 24 mesi.

Pertanto, la peculiarità di questa classe è che senza ulteriori lungaggini burocratiche, una volta ottenuta l’autorizzazione di EMA, un medicinale ottiene l’AIC e viene posto automaticamente in fascia Cnn **al prezzo autodeterminato dall’Azienda farmaceutica** in attesa che la stessa faccia, **eventualmente e solo se lo ritiene**, richiesta di negoziazione del prezzo al fine di renderlo rimborsabile dal SSN. Nel periodo in cui i farmaci permangono in tale fascia, la disponibilità è più teorica che reale, in quanto l’eventuale acquisto viene deciso autonomamente da ciascuna singola Azienda Ospedaliera/ASL/IRCSS o dalla Regione. Questo crea una situazione d’inaccettabile disparità tra pazienti e soprattutto non risolve il problema del ritardo di accesso ai nuovi farmaci. Inoltre, l’onere della contrattazione del prezzo con le Aziende

farmaceutiche dovrà ricadere sulle singole Aziende sanitarie che, una volta verificata la necessità di fornire a determinati pazienti i farmaci temporaneamente inseriti in classe Cnn, si troveranno costrette ad accettare il prezzo imposto **senza potersi avvantaggiare della negoziazione condotta dall’AIFA**.

Circa un anno fa, l’AIOM aveva già comunicato al Ministro le criticità di questa norma chiedendo un intervento urgente al riguardo. Un Provvedimento successivo del Governo prevedeva che l’AIFA esaminasse i dossier dei nuovi medicinali di particolare rilevanza terapeutica (es. farmaci orfani o utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in strutture ad esso assimilabile) e chiudesse l’iter per la determinazione della rimborsabilità e il prezzo entro 100 giorni dalla presentazione della domanda di classificazione da parte dell’Azienda farmaceutica. Nonostante questo Provvedimento, continuano a permanere, da molti mesi, in classe Cnn numerosi medicinali biotech, soprattutto di pertinenza oncologica, il cui costo proposto dall’Azienda produttrice si aggira attorno ai 50.000 €/paziente a fronte del prezzo valued-based stimato di 13.000 €/paziente.

### L’elenco dei farmaci in classe Cnn

Una valutazione della *lista dei farmaci valutati per inserimento in Classe C*, pubblicata sul sito dell’AIFA<sup>1</sup>, aggiornata al 02.07.2014, permette di conoscere il numero e il tipo di medicinali inclusi in classe Cnn, così come i tempi trascorsi tra l’approvazione europea e la classificazione in classe Cnn.

L’elenco completo contiene attualmente 196 farmaci di cui 149 farmaci (76%) con il provvedimento di classifica in classe Cnn; altre 47 specialità (24%), risultano ancora in attesa di essere classificate: tra questi si trovano 7 farmaci di impiego oncologico, dei quali quattro attualmente inseriti nell’elenco della L. 648/96 (farmaci autorizzati per l’uso *“off-label”*) e uno recentemente riclassificato in fascia H (brentuximab).

Delle 149 specialità in classe Cnn, solo la metà (50,3%) risulta essere attualmente in commercio. Il tempo medio trascorso dall’approvazione del nuovo farmaco da parte di EMA alla valutazione nazionale da parte dell’AIFA è in media di 28 giorni. Altri 53 giorni sono mediamente necessari per la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell’AIC in classe Cnn, quindi in meno di tre mesi i farmaci approvati dall’EMA arrivano direttamente al mercato italiano.

All'interno delle 149 specialità in classe Cnn risultano 25 farmaci oncologici, il gruppo terapeutico che teoricamente richiederebbe una maggiore celerità nella valutazione. I dati pubblicati da AIFA permettono di fare le seguenti osservazioni:

- dalla data di pubblicazione nella GU europea alla data di ammissione da parte della Commissione Tecnico scientifica di AIFA (CTS), trascorrono in media 25 giorni. Altri 55 giorni sono necessari per la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale classificandoli in classe Cnn;
- dal punto di vista dall'accessibilità per il paziente italiano, il dato più rilevante è che, dalla data di approvazione ufficiale da parte dell'EMA alla fine di luglio 2014 sono trascorsi in media per i farmaci oncologici 360 giorni (quasi un anno intero...), e il farmaco non risulta ancora classificato ai fini della rimborsabilità e pertanto difficilmente accessibile alla maggior parte dei pazienti;
- alcune molecole sono di particolare interesse perché rappresentano un'opportunità di contenimento dei costi per il SSN come 4 medicinali equivalenti/biosimilari a base di imatinib (giorni trascorsi dalla presentazione in CTS ad oggi da 267 a 477), docetaxel (533 giorni trascorsi dalla presentazione in CTS) e filgrastim (240 giorni). La riclassificazione di questi farmaci sembrerebbe quindi essere prioritaria ma, al momento, non si conoscono i motivi di questo ritardo.

In definitiva, l'obiettivo della creazione della classe Cnn, che era quello di velocizzare l'accesso ai farmaci innovativi in Italia, non può considerarsi raggiunto: il 76% dei farmaci dell'elenco hanno ottenuto in tempi relativamente brevi la classifica in classe Cnn ma ciò non rende in pratica più accessibili tali farmaci ai pazienti, soprattutto in maniera uniforme sul territorio italiano. In particolare, per i farmaci oncologici dell'elenco è trascorso quasi un anno dall'approvazione da parte dell'EMA e ancora sono in attesa di un'eventuale riclassificazione definitiva.

E' inoltre deludente constatare il notevole ritardo osservato nella classificazione e commercializzazione di alcuni farmaci generici o biosimilari che potrebbero rappresentare un'opportunità di risparmio per il SSN.

### **Altri deterrenti all'accesso ai farmaci oncologici: il file F**

Per i malati che ricevono cure oncologiche in centri ospedalieri fuori regione, esiste un ulteriore limite all'accesso ai farmaci oncologici di elevato costo (la maggioranza) ed è quello determinato dai vincoli dettati dall'accordo per la compensazione economica interregionale, un documento nato dalla Conferenza delle Regioni e delle Province autonome con la

Commissione Salute<sup>3</sup>. Tra le varie prestazioni che questo documento considera, esiste quello conosciuto come "file F" che consente la compensazione dei farmaci erogati dalle strutture pubbliche che è comprensivo anche dell'elenco dei medicinali somministrati per via endovenosa (allegato B) che, nel 2013, contemplava 26 principi attivi distribuiti in 36 diverse formulazioni.

Esiste anche un simile elenco per la mobilità intraregionale all'interno delle diverse Aziende ULSS della Regione Veneto<sup>4</sup>. In entrambi i casi, i criteri d'inclusione nella lista non sono esplicitati<sup>3,4</sup>. In caso di prescrizione di un farmaco oncologico non incluso nell'elenco non è chiaro come garantire l'accesso al trattamento nei pazienti trattati fuori Regione e/o ULSS di appartenenza. Nel caso dei farmaci Cnn, le problematiche aumentano ancora di più: essendo farmaci "extra Lea" non è possibile prevedere una rimborsabilità tramite il File F.

E' paradossale che, in caso di assenze di alternative terapeutiche all'interno dei farmaci rimborsati dal SSN, sia possibile rimborsare i farmaci non ancora approvati dalle autorità regolatorie (i c.d. farmaci per uso "off-label") ma non quelli approvati dall'EMA ma non ancora rimborsabili quali i Cnn.

### **L'elenco dei farmaci oncologici "ad alto costo"**

I medicinali antineoplastici contenuti nell'allegato B sono esclusivamente farmaci ad uso endovenoso. Appartengono alle classi dei citostatici (L01), agli immunostimolanti (L03) e alla classe dei radiofarmaci terapeutici (V10).

Il prezzo a confezione di questi farmaci "ad alto costo" varia per i citostatici endovenosi; per gli immunostimolanti e per i radiofarmaci terapeutici come riportato nella sottostante tabella.

Cosa succede con i farmaci ad alto costo non considerati dall'allegato B? E con quelli attualmente in classe C (risultano tutt'ora 3 specialità ad uso iniettabile e 3 ad uso orale). Si deve chiedere autorizzazione alla Regione di appartenenza del paziente o se ne deve fare carico l'Azienda sanitaria che eroga?

Questo argomento è di estremo interesse e dibattito attualmente, anche in considerazione della recente Delibera della Giunta Regionale della Regione Veneto n. 685 sugli usi off-label dei farmaci<sup>4</sup> in quanto viene interpretata, da parte di alcune Aziende sanitarie, come "possibilità" di uniformare percorsi e decisioni che meriterebbero, invece, grande condivisione al fine di garantire equità di trattamento alla popolazione.

	<i>Totale specialità*</i>	<i>Range prezzo/conf degli esclusi</i>	<i>Incluse nell'elenco</i>	<i>Range prezzo/conf allegato B</i>
Citostatici iv (L01)	35	Da 1.000 € a 2.000 €	29	179,60 € (cetuximab) e 6.046,75 €(clofarabina)
Citostatici os (L01)	31	1.163,75 € (lapatinib) a 5.280,17 € (sunitinib)	nessuno	
Immunostimolanti iv (L03)	3	7.715,85 € (tasonermina)	2	979,15 € (mifamurtide) e 6.215,00 € (plerixafor)
Radiofarmaci iv (V10)	1		1	9.025,00 € (ibritumomab)

\* sono state considerate solo le specialità in classe H oppure A, il cui prezzo/confezione è >1.000€

### Considerazioni finali:

Sebbene la riduzione dei tempi di attesa per l'accesso a trattamenti innovativi sia un obiettivo assistenziale di rilievo, **accelerare la commercializzazione dei nuovi farmaci in Italia, senza una simultanea velocizzazione delle decisioni sulla rimborsabilità, è una strategia fallimentare in termini di equità alle cure.** Il ricorso alla Corte Costituzionale prospettato da AIOM e CIPOMO potrebbe rivelarsi la strada più efficace per migliorare l'accesso alle cure oncologiche e non.

Per quanto riguarda l'allegato B della mobilità, di cui non sono ben chiari i criteri di scelta dei farmaci antineoplastici, esso può rappresentare un'ulteriore limitazione al trattamento per molti pazienti che fanno ricorso a centri Hub al di fuori della loro Azienda sanitaria o Regione.

Sarebbe auspicabile, invece, una revisione dei criteri di accessibilità ai farmaci innovativi che preveda, non solo una rapida registrazione in Italia ma anche una concomitante decisione in merito alla rimborsabilità. In assenza di questo requisito, sarà sempre più difficile contrastare o dialogare con scelte puramente "commerciali" che incidono e incideranno sempre più pesantemente sulla sostenibilità di un Servizio Sanitario Nazionale e, di conseguenza, sulla garanzia di cura alla popolazione.

### Riferimenti Bibliografici

1. Lista dei farmaci valutati per inserimento in Classe C - Adempimenti Legge 189/2012 di conversione del DL n. 158/2012. Agenzia Italiana del Farmaco. Disponibile al sito: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/dati-sulle-liste-dei-farmaci-open-data](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/dati-sulle-liste-dei-farmaci-open-data) (accesso verificato il 22.08.2014)
2. Ente per i Servizi Tecnico-Amministrativi di Area Vasta (ESTAV). Disponibile al sito: <http://portale-mav.estav-centro.toscana.it/e3m-12-2013-14.pdf>. (accesso verificato il 22.08.2014)
3. 13/41/CR05a/C7: Conferenza delle regioni e delle province autonome. Accordo interregionale per la compensazione sanitaria. Roma, 16 maggio 2013.
4. Deliberazione della Giunta Regionale n. 612 del 29 aprile 2014. Monitoraggio dei farmaci oncologici ad alto costo: definizione di nuove modalità di rendicontazione nel File F intra-regionale. Revoca della DGR n. 95 del 31.1.2012.

M Font<sup>1</sup>  
S Spechtenhauser<sup>2</sup>  
R Zimol<sup>3</sup>  
A Donzelli<sup>4</sup>

1. Dipartimento  
Farmaceutico. ULSS  
20 Verona  
2. Specializzando in  
Farmacia  
Ospedaliera,  
Università di Padova  
3. Servizio  
Farmaceutico ULSS  
21 Legnago  
4. Medico,  
Fondazione *Allineare  
Sanità e Salute.*  
Milano

## NON TUTTI I SARTANI SONO UGUALI

L'utilizzo nella Regione Veneto dei sartani, da soli o associati a diuretici o calcioantagonisti, ha rappresentato nel 2013 il 38% circa della spesa netta per antiipertensivi. Nel primo trimestre del 2014 questa percentuale scende al 33%, probabilmente a seguito della commercializzazione di generici per quei sartani

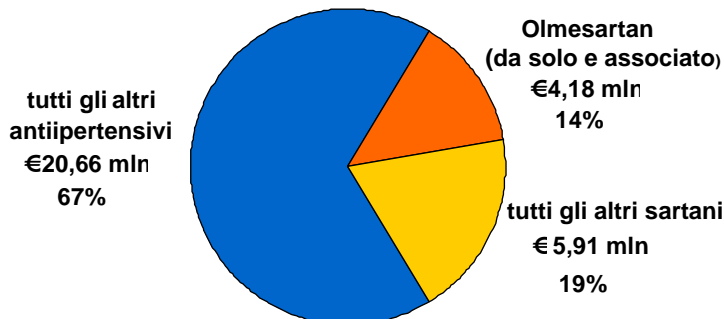
che hanno perso il brevetto alla fine del 2013 o inizio 2014 (ad esempio telmisartan) (vedi grafico 1). In termini di DDD/1000 ab/die, i sartani, da soli o associati, rappresentano il 20% del totale degli antiipertensivi impiegati nel 2013, percentuale praticamente invariata nel primo trimestre del 2014.

Attualmente, gli unici principi attivi ancora con brevetto sono olmesartan ed eprosartan (e le relative associazioni). Mentre eprosartan in Veneto risulta scarsamente utilizzato, olmesartan rappresenta il principio attivo a maggior spesa tanto da raggiungere nel primo trimestre 2014, complessivamente, il 41% della spesa netta per sartani.

A differenza di altri principi attivi di questo gruppo terapeutico che vantano varie indicazioni, olmesartan risulta indicato unicamente per il trattamento dell'ipertensione essenziale. Né le prove disponibili né la posologia sembrano supportare la scelta di questo sartano rispetto ad altri principi attivi della classe.

Due report recenti, il primo dall'Agenzia dei medicinali francese e il secondo dall'FDA, segnalati nell'articolo di farmacovigilanza (vedi pagina 17), mostrano dei segnali preoccupanti relativi alla sicurezza di olmesartan.

Antiipertensivi: spesa netta I trimestre 2014 (milioni di euro)



### La sicurezza cardiovascolare di olmesartan

La sicurezza cardiovascolare di olmesartan è stata oggetto di una recente comunicazione dell'Agenzia USA (FDA)<sup>1</sup> che ha effettuato una revisione di 6 studi di seguito brevemente riportati.

Il primo, ROADMAP<sup>2</sup>, è uno studio clinico randomizzato e controllato, della durata media di 3,2 anni, effettuato su 4.447 pazienti diabetici di tipo 2 senza microalbuminuria e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. L'obiettivo della ricerca era di valutare se olmesartan, 40 mg/die, fosse in grado di rallentare, il danno renale rispetto a placebo.

Accanto ad una riduzione minima del tempo d'insorgenza di microalbuminuria, olmesartan ha anche mostrato un tasso superiore di eventi cardiovascolari (CV). Il numero di decessi per cause CV è risultato significativamente superiore nel gruppo olmesartan rispetto al placebo  $p < 0.001$ , con la mortalità principalmente dovuta a infarto miocardico (IMA) e a morte improvvisa. Anche la mortalità totale era superiore (non raggiungendo però la significatività) nel gruppo trattato con olmesartan. In base ad un'analisi *post hoc* è emerso che la maggior parte dei decessi è comparsa tra i pazienti con precedente malattia coronarica o con pressione sistolica più bassa o che mostravano una maggior riduzione di tale pressione.

Un secondo studio, **ORIENT**<sup>3</sup>, asiatico di minori dimensioni (577 pazienti diabetici di tipo 2), si è posto obiettivi simili a quello precedente, **ROADMAP**, cioè valutare gli effetti di olmesartan sulla funzione renale, con la differenza di arruolare pazienti diabetici nefropatici. Lo studio prevedeva che i pazienti aggiungessero olmesartan (da 10 a 40 mg/die) oppure placebo al loro trattamento antiipertensivo (principalmente ACE inibitori) per una durata media di 3,2 anni. I risultati mostrano un miglioramento della funzione renale nei trattati con olmesartan ma, come nello studio precedente, un aumento della mortalità cardiovascolare (10 morti, vs 3 con placebo), seppur non significativo. Gli eventi cardiovascolari maggiori (aggregato di morte CV, ictus e IMA) e la mortalità totale erano simili fra i gruppi. Altri outcome quali iperkalemia e amputazioni, principalmente dei piedi, risultavano superiori con olmesartan. Secondo gli autori, l'eccesso di morti CV è stato attribuito ad un tasso raddoppiato di pregressa malattia cardiovascolare nel gruppo trattato con olmesartan, che aveva provocato uno sbilanciamento, nonostante la randomizzazione.

E' da notare che recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco ha ribadito che la terapia con il doppio blocco RAS (in questo caso l'associazione ACE-inibitore + olmesartan) aumenta il rischio di effetti avversi, come l'iperkaliemia, l'abbassamento della pressione del sangue e il peggioramento della funzione renale, senza apportare vantaggi rispetto all'uso degli stessi farmaci in monoterapia. Di conseguenza, la terapia con il doppio blocco RAS non è raccomandata in generale, e non deve essere usata in pazienti con nefropatia diabetica<sup>4</sup>. Il doppio blocco RAS avvenuto nel 73% del gruppo di pazienti trattato con olmesartan nello studio **ORIENT**, potrebbe aver contribuito al peggioramento degli outcome.

Un terzo studio, osservazionale<sup>5</sup>, ha valutato una coorte di anziani (database Medicare) che iniziavano un trattamento con olmesartan, oppure con qualsiasi altro sartano, con gli obiettivi di testare se il trattamento con olmesartan aumentasse il rischio cardiovascolare in diabetici e qual fosse il rischio nei non diabetici. Gli outcome valutati erano IMA, ictus e morte. Il numero complessivo di pazienti inclusi in questa coorte era di 882.727. Lo studio permetteva di valutare gli outcome in determinati sottogruppi di pazienti quali i diabetici, quelli sottoposti ad alte dosi di olmesartan

(o di sartani) e anche in funzione della durata di trattamento.

Per quanto riguarda le percentuali di IMA o di ictus nella popolazione complessiva, i risultati non hanno mostrato nessuna differenza fra i trattati con olmesartan rispetto ai trattati con altri sartani. Nell'analisi per sottogruppi si è osservato che, a basse dosi di olmesartan, non c'è alcuna differenza fra gli end point, indipendentemente dalla durata di impiego, sia in pazienti diabetici che non diabetici. **A dosi elevate di olmesartan (40 mg/die), nei pazienti diabetici** che assumevano il farmaco per più di 6 mesi, aumentano invece il rischio di IMA in modo non significativo e il rischio di morte in modo significativo.

Nei pazienti non diabetici trattati con alte dosi di olmesartan si è osservata una significativa riduzione nell'incidenza di infarto e di morte indipendentemente dalla durata di impiego. Questo effetto paradossale potrebbe essere dovuto al fatto che i pazienti più gravi erano tendenzialmente nel gruppo trattato con gli altri sartani (indicati anche per lo scompenso cardiaco, per nefropatie oppure in soggetti ad alto rischio cardiovascolare), mentre i trattati con olmesartan (indicato unicamente nell'ipertensione) erano mediamente meno gravi. A sostenere questa ipotesi contribuisce il fatto che la riduzione di mortalità e di IMA erano già osservabili nei primi 6 mesi di trattamento, lasso di tempo troppo esiguo per attendersi un effetto sulla mortalità, e che il 54% dei pazienti risultava avere ricevuto una sola confezione di farmaco, riducendo così la plausibilità di un vero effetto del farmaco sulla mortalità.

Anche il quarto studio è di tipo osservazionale di coorte (n=58.617), realizzato in UK6 con un disegno simile a quello precedente in pazienti che iniziavano un trattamento ad alte dosi di olmesartan o con un altro sartano (banca dati utilizzata: GOLD). Rispetto ai pazienti trattati con altri sartani con olmesartan è stato evidenziato un maggior rischio di morte o di IMA, pur non statisticamente significativo. L'outcome morte CV non è stato valutato e il numero di pazienti diabetici sottoposti ad alte dosi di olmesartan era troppo esiguo per dare una informazione attendibile (18 pazienti).

Studio	n	Disegno	Pazienti	Comparator	RISULTATI
ROAD MAP (2)	4.447	RCT	Diabetici di tipo 2 senza microalbuminuria	placebo	<b>Morte CV: 15 (0,7%) olmesartan vs 3 (0,1%) placebo p&lt;0.01. Infarto miocardico: 5 (0,2%) olmesartan vs 0 placebo. Morte improvvisa: 7 (0,3%) vs 1 (p&lt;0,1%). Mortalità totale: 26 (1,2%) olmesartan vs 15 (0,7%) placebo (p=ns)</b>
ORIENT (3)	577	RCT	Diabetici di tipo 2 con nefropatia, trattati con ACE-i	placebo	<b>Mortalità CV: 10 (3,5%) olmesartan vs 3 (1,1%) placebo. Iperkalemia: 9,2% olmesartan vs 5,3% placebo. Amputazioni: 1,4% olmesartan vs 0 placebo.</b>
MEDI CARE (5)	158.054 (O)	coorte	in trattamento con olmesartan oppure un altro sartano	sartani	<b>Olmesartan ad alte dosi per &gt; 6 mesi: IMA: 1,48 (diabetici) vs 0,72 (non diabetici); Morte: 2,03 (diabetici) vs 0,46 (non diabetici)</b>
CPRD (6)	3.964 (O)	coorte	in trattamento con olmesartan oppure un altro sartano	sartani	Olmesartan in tutta la coorte: <b>morte: HR=1,16 (0,95-1,42).</b> Nel sottogruppo trattato con alte dosi: IMA: HR= 3,09 e morte: HR=2,03
Walker et al (7)	57.123 (O)	coorte	in trattamento con olmesartan, un altro sartano oppure ACE-i	sartani	Nella sottopopolazione diabetica, raddoppio del rischio di morte improvvisa nei trattati con olmesartan vs altri sartani oppure vs ACE-i (tuttavia il numero di eventi è esiguo)
Padwal et al (8)	10.370 (O)	coorte	Diabetici, in trattamento con olmesartan oppure un sartano	sartani	Lieve aumento del rischio di ricovero e/o morte con olmesartan in pazienti con pregressa malattia cardiovascolare. <b>Aumento significativo del rischio di ricovero e non significativo per morte o ricovero nei pazienti con nefropatia.</b>

Anche in questo studio sembra esserci uno squilibrio tra i pazienti trattati con olmesartan (potenzialmente più giovani e sani rispetto a quelli trattati con altri sartani), il che suggerisce che l'aumento stimato del rischio con olmesartan potrebbe essere una sottostima del rischio reale.

Il quinto studio era una metanalisi<sup>1</sup> realizzata dall'azienda produttrice, Daiichy-Sankyo, non pubblicata, di cui sappiamo solo che olmesartan è stato confrontato a placebo, oppure ad altri comparator attivi, per una durata di almeno 28 giorni. Secondo le informazioni pubblicate nel report dell'FDA, quando si escludono i risultati degli studi ROADMAP<sup>2</sup> e ORIENT<sup>3</sup>, due degli studi più importanti per accertare la sicurezza cardiovascolare di olmesartan, non si osserva più una differenza nella mortalità cardiovascolare o totale tra olmesartan e i comparator. La metanalisi non ha determinato gli outcome in pazienti diabetici, neppure in quelli trattati con alte dosi di olmesartan.

Il sesto studio osservazionale<sup>7</sup>, condotto dallo stesso produttore, ha confrontato olmesartan *versus* altri sartani (circa 75.000 pazienti) e *versus* ACE-inibitori (più di 80.000 pazienti). Nella popolazione generale olmesartan non è risultato associato ad un incremento della morte cardiaca improvvisa

e neppure della mortalità totale, mentre nella sottopopolazione diabetica trattata con olmesartan (individuata attraverso l'uso di farmaci ipoglicemizzanti), è emerso un aumento della morte improvvisa sia rispetto agli altri sartani che verso gli ACE-inibitori. Il numero di eventi era però esiguo.

E' stato recentemente pubblicato un ulteriore studio, retrospettivo di coorte<sup>8</sup>, non considerato nell'analisi dell'FDA, in cui sono stati confrontati outcome in pazienti diabetici trattati con olmesartan rispetto agli stessi trattati con altri sartani. L'outcome primario era il ricovero ospedaliero per qualsiasi causa oppure la mortalità. Nel confronto con gli altri sartani, olmesartan non ha mostrato un aumento del hazard ration (HR) per l'outcome primario (ricovero e/o mortalità), neppure per i singoli outcome. Tuttavia si è osservato un lieve aumento dei ricoveri per cause gastrointestinali (HR=1,08); tra queste le enteriti non infettive e le coliti con un HR aggiustato di 1,21. Un'analisi per sottogruppo è stata svolta in due tipi di pazienti ad alto rischio e cioè

- pazienti con pregressa malattia cardiovascolare (n=8.755)
- pazienti con malattia renale (n= 4.575) il cui tasso di filtrazione glomerulare era <60ml/min.

In entrambi i sottogruppi è emerso un aumento del rischio di ospedalizzazione e mortalità da tutte le cause per i trattati con olmesartan rispetto gli altri sartani e, nel caso di pazienti con malattia renale, tale aumento è risultato statisticamente significativo.

### Minori rischi, possibili risparmi

Il costo medio dei vari sartani senza brevetto (losartan, telmisartan, valsartan, candesartan, irbesartan) è di € 0,162/DDD, quella dei sartani associati è di € 0,262/DDD. Il costo di olmesartan non associato è di € 0,79/DDD e quindi quasi 5 volte superiore alla media degli altri. Il costo di olmesartan + idroclorotiazide è di € 0,78/DDD, mentre olmesartan + amlodipina costa € 0,88/DDD (cioè almeno 3 volte di più). Ipotizzando che le prescrizioni di olmesartan (sia da solo che associato) si spostino verso i sartani senza brevetto, ne deriverebbero per la Regione Veneto un risparmio stimabile attorno a 12.000.000 €/anno e per la sicurezza dei pazienti, cosa sicuramente più importante, un verosimile vantaggio.

### Conclusioni

Secondo l'FDA le evidenze valutate non sono sufficienti a determinare una variazione importante delle condizioni di autorizzazione del farmaco, il cui rapporto beneficio/rischio rimane positivo<sup>1</sup>. Tuttavia l'agenzia precisa che il potenziale aumento del rischio cardiovascolare osservato con le alte dosi di olmesartan in pazienti diabetici **desta preoccupazione**.

Tra gli studi finora effettuati per testare i risultati dello studio ROADMAP, solo lo studio osservazionale effettuato con il database di Medicare<sup>5</sup> ha valutato la popolazione diabetica trattata con alte dosi del farmaco. I risultati di questo studio *sembrano confermare i dati dello studio ROADMAP, ma i risultati discrepanti ottenuti nella popolazione diabetica trattata con olmesartan* (aumento della mortalità rispetto i diabetici trattati con altri sartani) *rispetto a quella non diabetica* (minor mortalità nei trattati con olmesartan rispetto i non diabetici trattati con gli altri sartani) *rendono poco plausibili i risultati*.

L'insieme dei risultati dei vari studi pubblicati mostrano però un trend compatibile con un aumento del rischio CV in particolare a dosi elevate di olmesartan e per periodi di tempo non brevi in ampi sottogruppi di pazienti (diabetici, nefropatici o con pregressi eventi cardiovascolari). A questo trend di aumentato rischio CV rispetto ad altri sartani occorre aggiungere il rischio di enteropatie gravi riportato dall'Agenzia regolatoria francese<sup>9</sup>.

In un contesto di abbondanti alternative nel trattamento dell'ipertensione, la scelta di utilizzare olmesartan sembra oramai davvero insostenibile dal punto di vista della sanità pubblica, e della salute e sicurezza degli assistiti.

### Riferimenti bibliografici

1. FDA Drug safety Communications: FDA review of cardiovascular risks for diabetics taking hypertension drug olmesartan not conclusive; label updates required. 24.06.2014. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm>. (accesso del 21.07.2014).
2. ROADMAP: Haller H; Ito S; Izzo JL et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-17.
3. ORIENT Imai E; Chan JCN; Yamasaki T et al: Effects of olmesartan and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54:2978-86.
4. Nota Informativa Importante dell'AIFA: Comunicazione Diretta agli Operatori Sanitari sull'esito di una procedura di Referral art. 31 riguardante l'uso in associazione dei medicinali che agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina (RAS). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-procedura-di-referral-sul-sistema-renina-angiotensina-ras-280>. (accesso del 21.08.2014).
5. MEDICARE. Graham DJ; Zhou EH; McKean S et al: Cardiovascular and mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with olmesartan versus other angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23:331-9.
6. CPRD. Zhou EH; Gelperin K; Levenson MS et al: Risk of acute myocardial infarction, stroke, or death in patients initiating olmesartan or other angiotensin receptor blockers-a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23:340-7.
7. Walker AM; Liang C; Clifford CR et al: Cardiac mortality in users of olmesartan, other angiotensin-receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23:348-56.
8. Padwal R; Lin M; Etminan M; Eurich DT: Comparative effectiveness of olmesartan and other angiotensin receptor blockers in diabetes mellitus. Retrospective cohort study. *Hypertension* 2014; 63: 977-83.
9. ANSM, 15.07.2014. L'ANSM rappelle le risque d'entéropathies graves chez certains patients traités par l'olmésartan. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (accesso del 25.07.2014).

**NOTA 13 2014: DI MALE IN PEGGIO****Ipolipemizzanti per gli anziani ad alto rischio e ancora soglie di colesterolo LDL**

A Battaglia, Medico di Medicina Generale, InfoFarma. Verona

A Donzelli, Medico, Consiglio direttivo Fondazione *Allineare Sanità e Salute*, esperto di Sanità pubblica. Milano

M Font, Farmacista, U.O.C. Servizio Farmaceutico Ulss 20, Verona

L Mascitelli, Ufficiale Medico Cardiologo, Comando Brigata alpina Julia. Udine

M Tringali, Medico, U.O. Governo dei dati, strategie e piani del sistema sanitario, Direzione Generale Salute, Regione Lombardia\*

\* Le posizioni espresse in questo articolo sono degli autori e non riflettono necessariamente quelle ufficiali delle Amministrazioni di appartenenza

La nuova nota AIFA 13 dell'8-7-2014<sup>1</sup> rispetto alla precedente del 26-3-2013 estende la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti ai pazienti di età >65 anni con aumentato rischio cardiovascolare limitatamente (in prevenzione primaria) ai soggetti da 66 a 80 anni. Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento. Nei pazienti con età >65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria.

A sostegno di questa scelta cita lo studio PROSPER<sup>2</sup>, le raccomandazioni delle linee guida e i risultati delle metanalisi. La scelta sembra un ripensamento rispetto alla versione 2013, in quanto la bibliografia di accompagnamento non è cambiata. Come per le versioni della Nota successive al 2007, anche questa versione non convince ed estende gli ipolipemizzanti ad altri soggetti con rapporto rischi-benefici discutibile e non supportato.

**Il termine (“farmaci ipolipemizzanti”) implica che negli anziani ad aumentato rischio tutti i trattamenti in grado di ridurre i livelli lipidici siano rimborsabili**

La letteratura sui trattamenti farmacologici delle dislipidemie negli anziani è già in sé molto scarsa: PROSPER<sup>2</sup> è l'unico RCT in cui una statina (pravastatina) sia stata sperimentata esplicitamente su un ampio campione di soggetti anziani (se si esclude il piccolo RCT di Bruckert con fluvastatina<sup>3</sup>): tutte le altre prove si riferiscono ad analisi per sottogruppi di altri trial. Ma la posizione AIFA sorprende ancor di più perché a nostra conoscenza nessun trattamento ipolipemizzante diverso dalle statine (e neppure statine ad alta intensità di azione) è stato mai sperimentato su pazienti reclutati in quanto appartenenti a queste fasce di età.

Pertanto, per cominciare, non esiste alcun motivo scientifico per raccomandare in prevenzione primaria o secondaria farmaci ipolipemizzanti diversi dalle statine a bassa e media intensità di azione nei confronti della colesterolemia LDL di soggetti anziani. In ogni caso, nessuna linea guida supporta l'uso di statine ad alta intensità né di ezetimibe né di fibrati né di resine a scambio ionico nelle persone >75 anni.

Inoltre, nelle stesse linee guida europee ESC 2011<sup>4</sup> è scritto che può essere ragionevole offrire statine (i RCT riportati si riferiscono solo a simva- e pravastatina), tenendo presente che:

- la forza delle raccomandazioni scientifiche sarebbe classe IIb, cioè *conflittuale e/o con divergenza di opinioni*.

**La terapia farmacologica rivolta alla prevenzione cardiovascolare (CV) primaria o secondaria è ben lungi dall'essere supportata da solide prove nell'anziano**

L'unico trial basato sul confronto *statine versus placebo* che abbia reclutato **solo** anziani è lo studio PROSPER (5.804 anziani ad alto rischio cardiovascolare (CV) dai 70-82 anni, età media 75,5 anni), che non ha dimostrato vantaggi sulla mortalità generale, ma ha rilevato risultati significativi per l'importante esito composito *morte coronarica o morte da ictus o infarto non fatale o ictus non fatale*, su cui era stato tarato il campione, al prezzo di un significativo aumento (+25%) dell'incidenza di cancro, e di un tendenziale aumento della mortalità da cancro (+28%, IC 95% 0,97-1,68).

Un'analisi post hoc della stessa ricerca dimostrava che il vantaggio -pur con identica intensità di effetto- risultava *statisticamente significativo* solo nello strato di pazienti in prevenzione secondaria, mentre era *non significativo* nei pazienti in prevenzione primaria. Quanto rilevato in quest'analisi non pianificata suggerisce che i risultati generali di PROSPER siano stati trascinati in realtà dall'abbattimento del rischio osservato in prevenzione secondaria, ma l'ipotesi non può essere confermata, in quanto il trial non ha potuto dimostrare che avere o non avere già subito un evento possa rappresentare un modificatore di effetto (test for interaction  $p=0,24$ )<sup>2</sup>. Per altro nel sottogruppo in prevenzione primaria di PROSPER la mortalità totale ha teso ad aumentare rispetto al placebo (**RR 1,08**; IC 95% 0,85-1,37)<sup>6-7</sup>, e **gli assistiti avrebbero il diritto di ricevere anche questa importante informazione**. Si fa notare che anche i dati secondari del citato RCT di Bruckert con fluvastatina che ha reclutato solo anziani<sup>2</sup> presentano un RR 1,02 (non statisticamente significativo) per la mortalità totale.

Si ricorda anche che le poche metanalisi sulle statine nelle dislipidemie dell'anziano<sup>8-10</sup> sono di scadente qualità in quanto, o hanno arruolato campioni gravemente contaminati da soggetti non anziani<sup>8</sup>, o sono gravate da importante publication bias<sup>9,10</sup> come documentato altrove<sup>7,11,12</sup>. L'unico esito su cui esistano ragionevoli prove di efficacia è l'ictus, il cui rischio sembra essere ridotto dalle statine nel paziente dislipidemico anziano, *ma solo in prevenzione secondaria* (tuttavia in PROSPER l'incidenza totale di ictus non si è affatto ridotta, né in prevenzione primaria né in secondaria, ma in tendenza è lievemente aumentata, con un effetto più pronunciato per gli ictus fatali: RR 1,57, IC 95% 0,80-3,08).

### Studio PROSPER-LONG

Lo studio PROSPER-LONG<sup>13</sup> rappresenta un'estensione dello studio PROSPER<sup>2</sup>, che aveva considerato in un follow-up di 3,2 anni, in un confronto pravastatina 40 mg vs placebo. L'outcome primario era un composito di morte coronarica, infarto non fatale, stroke fatale o non fatale. Lo studio aveva dimostrato per l'endpoint primario una riduzione significativa di rischio pari al 15%: HR=0,85 (0,74-0,97); lo studio segnalava anche un incremento del 25% del rischio di cancro: HR=1,25 (1,04-1,51).

Gli autori di PROSPER-LONG hanno recuperato i dati di mortalità e di morbilità di 5.188 pazienti dello studio PROSPER, attraverso linkage con archivi amministrativi, portando il follow-up complessivo a

statistica<sup>14</sup>, se si vogliono interpretare correttamente i risultati riferiti a sette endpoint il livello di confidenza deve salire al 99,72% (valore che corrisponde a un cut off di p pari a P=0,00275). Pertanto la significatività rilevata per la mortalità coronarica ha una probabilità molto alta di rappresentare un falso positivo.

- **Rassicurazioni sul rischio di cancro.** La prosecuzione del follow-up in PROSPER-LONG ha rilevato in realtà per l'outcome *cancro* un incremento di rischio pari all'8% e per l'outcome *morte per cancro* un incremento pari al 12%. Questi risultati non sono clinicamente irrilevanti ed è quindi importante considerare, nonostante la riportata non significatività statistica, anche la probabilità di errore di tipo II (errore beta) associato all'analisi. Abbiamo pertanto calcolato la potenza statistica dei due confronti in un modello di sopravvivenza (Log-Rank survival power analysis) tarato sulla frequenza degli esiti riportati dalla tabella 2 dello studio PROSPER-LONG e sulla perdita al follow-up dichiarata di 616 soggetti. Per i risultati riferiti al rischio di *cancro* la probabilità di falsi negativi corrisponde al 78,3% e per

una media di 8,6 anni. Lo studio riporta i seguenti risultati (solo i principali):

- mortalità da ogni causa: HR=0,99 (0,91-1,07);
- mortalità non CV: HR=1,01 (0,91-1,12);
- mortalità CV: RR=0,95 (0,84-1,08);
- mortalità coronarica: RR=0,80 (0,68-0,95);
- mortalità per ictus: RR=1,24 (0,96-1,62);
- incidenza di cancro: RR=1,08 (0,96-1,21);
- mortalità per cancro: RR=1,12 (0,96-1,30).

Gli autori concludono che la pravastatina somministrata per 3,4 anni a una coorte di pazienti anziani ad alto rischio ha svolto nel lungo termine un effetto protettivo nei confronti del rischio di eventi coronarici e di morte coronarica, ma che nonostante ciò non ha prodotto un incremento dell'aspettativa di vita.

I risultati dello studio PROSPER LONG mostrano forti criticità per le seguenti ragioni:

- **Efficacia sulla mortalità coronarica.** I risultati dell'analisi di questo endpoint secondario sono stati valutati a un livello di confidenza (=95%) che non ha considerato l'incremento di errore di tipo I associato ad analisi multiple eseguite sullo stesso campione. La probabilità di falsi positivi in presenza di sette confronti (*considerando quindi in modo generoso solo le analisi principali riportate dallo studio*) corrisponde al 30,2% ed esprime in questo contesto la probabilità che uno o più risultati siano dovuti al caso. Correggendo adeguatamente il cut off di significatività

quelli riferiti al rischio di *morte da cancro* corrisponde al 74,5%. Il campione necessario a dimostrare *con significatività statistica* gli stessi risultati ai livelli abituali di confidenza (95%) e a un livello di errore beta al 20% corrisponderebbe a 32.883 pazienti per l'outcome *cancro* e a 27.024 pazienti per l'outcome *morte da cancro*'

- A prescindere dalle fondate critiche metodologiche, il risultato dell'uso della statina in ultrasettantenni è stato comunque sconsigliato. Infatti, rispetto al placebo la mortalità totale non è cambiata, e a fronte di **54 casi in meno di morti coronariche** (ma **28 in più di ictus** e solo 11 morti CV totali in meno), il gruppo con statina ha avuto **31 morti di cancro in più**. Lo scenario disegnato da PROSPER si può descrivere come una **sostituzione di morti coronariche con morti per ictus e per cancro**: gli anziani andrebbero informati del fatto che questa sembra la prospettiva, allo stato delle conoscenze.

### Non è chiara la soglia di rischio a partire dalla quale intervenire

L'estensione della rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti individua un'ennesima categoria di pazienti: quelli con età >65 anni e **con aumentato rischio cardiovascolare**, senza precisare come va individuato e quantificato tale aumento del rischio.

**A differenza dei pazienti con età >65 in prevenzione secondaria** (cioè quelli con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito) verosimilmente già in trattamento, l'individuazione dell'aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti in prevenzione primaria è incerto in quanto le carte del rischio cardiovascolare proposte dalla nota sono tarate per i pazienti fino ai 65 anni. Paradossalmente, è probabile che proprio in questo gruppo con benefici complessivi più discutibili si determinerà un maggior aumento nell'utilizzo d'ipolipemizzanti come conseguenza dell'ultima modifica della Nota 13.

### Le linee guida ESC-EAS e la teoria delle soglie

L'AIFA continua a considerare credibili le linee guida ESC-EAS e la *teoria delle soglie*, di recente messa in discussione da altre importanti linee guida<sup>15</sup> in quanto non basata sulle prove<sup>16</sup>. Ed estende questi trattamenti a strati di popolazione sempre più vasti<sup>17-19</sup>, allargando ora agli anziani genericamente "ad alto rischio" la rimborsabilità di **tutti** i farmaci usati nel controllo delle dislipidemie. Così da un lato supporta la teoria "lower is better", malgrado un'ampia letteratura metodologica tenda ormai a contrastarla<sup>20-24</sup>, dall'altro mantiene la confusione tra mero effetto biologico (riduzione del valore di un esame di laboratorio) e la ben più rilevante efficacia clinica (riduzione di mortalità globale, di mortalità specifica, e di eventi clinici non fatali, ricoveri, disabilità), di ben altra importanza per gli assistiti. Per quanto riguarda le linee guida ESC 2011<sup>4</sup>, una valutazione indipendente dell'Istituto Superiore della Sanità<sup>25</sup> e altre valutazioni<sup>26-27</sup> l'hanno ritenuta uno strumento operativo di mediocre valore.

### Le linee guida ESC-EAS e conflitto d'interessi

In questa linea guida<sup>4</sup> hanno lavorato, con diverso titolo, 73 persone diverse: 18 autori e 35 revisori nel gruppo di lavoro tecnico e 20 componenti del comitato Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC).

Di costoro, solo 7 persone hanno dichiarato di non avere relazioni con l'industria (produttori di statine o altri farmaci o diagnostici in area cardiovascolare): 1 solo autore e 6 revisori.

Il dettaglio degli interessi dichiarati dalle altre 67 persone è il seguente:

- 17 autori su 18 (95% degli autori): 15 pagamenti diretti, 13 pagamenti alla istituzione o fondi di ricerca.
- 29 revisori su 35 (82% dei revisori): 20 pagamenti diretti, 2 royalties su brevetti, 16 pagamenti alla propria istituzione o fondi di ricerca.
- 20 componenti del comitato d'indirizzo e controllo della LG su 20 (100% del comitato): 17 pagamenti diretti, 14 pagamenti all'istituzione o fondi di ricerca<sup>5</sup>.

***In pratica il 90% delle persone coinvolte nella stesura di queste linee guida europee ha ricevuto fondi personali o istituzionali o di ricerca da numerose industrie del settore.***

### La posizione del NICE

La linea guida NICE 2014<sup>28</sup> non sostiene i target di colesterolo LDL differenziati per particolari situazioni di rischio, ma consiglia piuttosto un obiettivo lipidologico più generico (l'abbattimento del 40% del livello preesistente di colesterolo non-HDL) e raccomanda in prevenzione primaria una valutazione sistematica del rischio CVD attraverso lo strumento QRISK2 (esclusi i pazienti diabetici di tipo 1 e i pazienti affetti da IRC, che costituiscono categorie a parte), consigliando la terapia con statine in presenza di livelli di rischio CVD superiori al 10% in dieci anni.

Cosa importante, sottolinea che nella scelta del farmaco ogni priorità dovrebbe essere assegnata a statine che si siano dimostrate attive nell'abbassare il rischio di esiti maggiori, cioè mortalità e morbilità cardiovascolare.

Circa l'estensione della prevenzione CV all'età geriatrica, il NICE consiglia di valutare il rischio CV tramite QRISK2 in tutte le età fino a 84 anni, e considera in particolare potenziali candidati al trattamento con statine per l'elevato profilo di rischio i pazienti con età superiore a 75 anni quando coesistano abitudine al fumo o ipertensione arteriosa. Date le incertezze sul profilo rischio/beneficio in queste fasce di età, la linea guida NICE raccomanda che l'opportunità del trattamento sia valutata per ogni singolo caso e discussa con il paziente.

### Alcune considerazioni sulla Linea Guida NICE

1- Estendendo la prescrivibilità delle statine alle fasce di rischio medio (10-20% in 10 anni), la linea guida NICE sostiene di fatto la posizione CTT 2012<sup>29</sup>, non condivisa da vari autori per la mancanza di prove di efficacia delle statine in queste fasce di rischio nei confronti di esiti non fatali, e della mortalità totale in soggetti a rischio basso-intermedio<sup>20-24</sup>.

2- L'adozione di un obiettivo surrogato generico quale l'abbassamento del 40% dei livelli di colesterolo non-LDL è comunque in aperto contrasto con la posizione AIFA ed ESC nei confronti

dell'adozione di target precisi di LDL-colesterolo, tarati per singole situazioni di rischio.

3- La raccomandazione NICE di dare priorità all'utilizzo di statine con prove di efficacia dimostrate su esiti maggiori è anch'essa in contrasto con la posizione AIFA che, all'opposto, attribuisce valore alla potenza del farmaco su esiti surrogati come il colesterolo LDL (si nota in proposito che una riduzione del colesterolo LDL non può considerarsi un esito surrogato *validato*, cioè la cui modificazione assicura gli esiti clinici maggiori, come dimostrano chiaramente i casi di torcetrapib<sup>26</sup>, dalcetrapib<sup>31</sup>,

niacina senza<sup>32</sup> o con laropiprant<sup>33</sup>, e dell'olio di cartamo/acido linoleico<sup>34</sup>).

4- Circa l'età geriatrica, il NICE considera la fascia compresa tra 65 e 75 anni candidabile al trattamento con statine con gli stessi criteri delle età inferiori, vale a dire attraverso lo score QRISK. La posizione di cautela nelle decisioni operative che riguardino gli ultra 75enni e la necessità di formulare con il paziente un piano condiviso di trattamento si spiegano con la povertà di prove sull'efficacia di queste terapie nell'età geriatrica.

### Conclusioni

Con la pubblicazione del Concept Paper<sup>35</sup> era già stata resa nota la mancanza di prove delle statine su esiti fatali in strati della popolazione con rischio cardiovascolare medio-basso, per cui sembra poco opportuna la decisione AIFA di estenderne la rimborsabilità a questa popolazione. La discrepanza osservata, a questi livelli di rischio, tra l'efficacia delle statine nei confronti di esiti non fatali (infarto e ictus) e l'inefficacia su esiti fatali quali morte da ogni causa e morte cardiovascolare è un paradosso biologico<sup>11, 20, 35</sup> e in tal senso la nostra posizione si discosta nettamente dalle conclusioni operative formulate dalla metanalisi CTTC 2012<sup>29</sup>.

Chiediamo all'AIFA di riconsiderare la posizione assunta sulla rimborsabilità delle statine nei soggetti anziani (66-80 anni) ad aumentato rischio in prevenzione primaria, perché le prove a supporto sono troppo deboli, di scarsa qualità e contraddittorie per consentire audaci decisioni allocative, soprattutto tenendo conto che il rapporto rischio/beneficio potrebbe essere ancora molto incerto<sup>7</sup> (soprattutto nella fascia  $\geq 75$  anni). Chiediamo anche all'AIFA di scegliere un'altra linea guida di riferimento, per la mediocre qualità metodologica delle linee guida ESC<sup>25</sup>, sulla quale si è anche espressa di recente un'importante associazione di consumatori<sup>36</sup>; e ancor più di fare puntuale riferimento alle prove scientifiche disponibili, piuttosto che adottare in toto *linee guida*.

Somministrare o no un farmaco ipolipemizzante è un problema di carattere non solo professionale ma anche etico, e andrebbe sempre discusso con il

paziente. Il paziente anziano dovrebbe essere adeguatamente informato quando un'eventuale terapia ipolipemizzante non è verosimilmente in grado di aumentare la sua longevità (su questo aspetto le prove sono ragionevolmente certe), e che l'efficacia di questo trattamento su esiti non fatali come ictus e infarto *in prevenzione primaria* è supportata per queste età da una produzione scientifica metodologicamente debole.

Dovrebbe quindi essere il paziente a concordare con il suo medico l'opportunità o meno di assumere il farmaco dopo essere stato completamente informato sui risultati **complessivi** associati alla terapia ipolipemizzante, allo stato delle conoscenze.

### Riferimenti Bibliografici

1. Nota AIFA 13 anno 2014. 8 Luglio 2014 – Gazzetta Ufficiale n. 156 pag 66-79.
2. Shepherd J, et al. for PROSPER study group PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
3. Bruckert E, Lièvre M, Giral P, et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fuvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:225-31.
4. ESC 2011- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818. In: <http://www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/Dyslipidemia.aspx>.
5. Declarations of Interest of the experts involved in the elaboration of the document. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS): <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC-EAS-Dyslipidaemias-DOI.pdf>.
6. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
7. Battaglia A, Donzelli A, Mascitelli L. Statine nell'anziano. Revisione critica della letteratura metanalitica. *InfoFarma* 2013;6:14-18.
8. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Aug;62(8):879-87.

9. Afilalo J et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):37-45.
10. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. A meta-analysis. *Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 14. doi:pii: S0735-1097(13)03880-1. 10.1016/j.jacc.2013.07.069. [Epub ahead of print]
11. Battaglia A 2013. Errare humanum est, perseverare ... *Infofarma* n. 2 2013 <http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>.
12. Battaglia A, Donzelli A, Mascitelli L 2014. Questioning the Benefits of Statin Therapy in Older People without Established Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation* (2014) <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2014.05.010>.
13. Lloyd SM et al: Long-Term Effects of Statin Treatment in Elderly People: Extended Follow-Up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) *PLOS ONE* 2013 8(9):e72642.
14. Benjamini Y and Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Volume 29, Number 4 (2001), 1165-1188.*
15. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
16. Hayward RA et al 2006. Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. *Ann Intern Med.* 2006;145:520-30.
17. Nota AIFA 13 anno 2011. 6 Giugno 2011 – *Gazzetta Ufficiale* n. 163 All. 1.
18. Nota AIFA 13 anno 2012. 27 Nov 2012 – *Gazzetta Ufficiale* n. 277 pag 84-98.
19. Nota AIFA 13 anno 2013. 9 Aprile 2013 – *Gazzetta Ufficiale* n. 83 pag 23-36.
20. Donzelli A 2012. Statins for people at low risk of cardiovascular disease. Correspondence. *Lancet* 2012; 380: 1815.
21. Battaglia A 2012a. Statins for people at low risk of cardiovascular disease. Correspondence *Lancet* 2012; 380:1814.
22. Mascitelli L 2012. Statins for people at low risk of cardiovascular disease. Correspondence. *Lancet* 2012; 380:1816.
23. Ray KK 2012. Statins for people at low risk of cardiovascular disease. Correspondence. *Lancet* 2012; 380: 1816.
24. Newman D 2012. Statins for people at low risk of cardiovascular disease. Correspondence. *Lancet* 2012; 380: 1814.
25. SLNG – ISS. Ipercolesterolemia: Punteggi AGREE delle Linee Guida selezionate. [http://www.snlg-iss.it/cms/files/Tabella%20AGREE\\_Ipercolesterolemia.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/Tabella%20AGREE_Ipercolesterolemia.pdf)
26. Garattini S. Cos'è successo con la nota 13? Editoriale. *Dialogo sui farmaci* n. 4/2011 p 143.
27. Battaglia A 2011. La Nota 13 è evidence-based? criticità della nuova Nota AIFA. *Dialogo sui farmaci* n. 4/2011 PAG 178
28. NICE clinical guideline 181: Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease Issued: July 2014. [guidance.nice.org.uk/cg181/LG](http://guidance.nice.org.uk/cg181/LG) NICE 2014.
29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5. Epub 2012 May 17.
30. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. (2007). Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357:2109-2122.
31. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. (2012). Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 367:2089-2099.
32. Teo KK, Goldstein LB, Chaitman BR, et al. (2013). Extended-Release Niacin Therapy and Risk of Ischemic Stroke in Patients With Cardiovascular Disease. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcome (AIM-HIGH) Trial. *Stroke* 44: 2688-2693.
33. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *New Engl J Med* 2014;371:203-12.
34. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013;346:e8707.
35. Concept Paper: per una revisione della nota AIFA 13 2013. *Infofarma* n.1 2013. <http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>.
36. ALTROCONSUMO. Farmaci contenenti Ezetimibe: Lettera aperta al Ministro della Sanità e al Direttore Generale dell'AIFA. In: [http://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.altroconsumo.it%2Forganizzazione%2F~%2Fmedia%2Flobbyandpressaltroconsumo%2Fimagnes%2Fin-azione%2Frichieste-alle-istituzioni%2Flettera%2520ad%2520aifa%2520pdf.pdf&ei=xnDTU7uUAYOB4gSJioHwAg&usq=AFQjCNF-mfMIP\\_G0IF9uWKUlqgie7V8\\_pA](http://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.altroconsumo.it%2Forganizzazione%2F~%2Fmedia%2Flobbyandpressaltroconsumo%2Fimagnes%2Fin-azione%2Frichieste-alle-istituzioni%2Flettera%2520ad%2520aifa%2520pdf.pdf&ei=xnDTU7uUAYOB4gSJioHwAg&usq=AFQjCNF-mfMIP_G0IF9uWKUlqgie7V8_pA)

*Il progressivo invecchiamento della popolazione, accompagnato da un incremento dell'incidenza di patologie cronico-degenerative tipiche dell'età geriatrica ha contribuito allo sviluppo di complessi regimi polifarmacologici in numerosi anziani. Tuttavia, proprio questa fascia di popolazione che riceve il maggior numero di prescrizioni di farmaci potrebbe non avere un rapporto rischio/beneficio favorevole dal loro uso a causa della comparsa di frequenti reazioni avverse che, nei Paesi industrializzati, rappresentano la quinta causa di morte e sono responsabili di circa il 10% dei ricoveri.*

La nuova rubrica "Anziano & Farmaci" vuole affrontare le problematiche associate al corretto impiego dei medicinali in età geriatrica con particolare riferimento alle seguenti tematiche che verranno, di volta in volta, sviluppate nei prossimi numeri della rivista:

1. Effetti dell'età correlati al trattamento farmacologico
2. Il paziente anziano e gli studi clinici
3. Farmacoepidemiologia delle reazioni avverse
4. Le prescrizioni potenzialmente inappropriate (PPI) nell'anziano
5. Metodi per la rilevazione delle PPI
6. Possibili interventi per la riduzione delle PPI

U Gallo  
DD Tinjala  
AM Grion

Dipartimento Interaziendale  
Assistenza Farmaceutica ULSS  
16, Padova

## QUANDO LA TERAPIA FARMACOLOGICA "INVECCHIA": MODIFICAZIONI FARMACODINAMICHE E FARMACOCINETICHE NELL'ANZIANO FRAGILE

*L'età avanzata è caratterizzata da un'alterazione della funzionalità di numerosi processi fisiologici. In particolare, la ridotta capacità nel mantenere l'omeostasi in condizioni di stress, le variazioni farmacodinamiche e la perdita progressiva della capacità di eliminare i farmaci rappresentano condizioni che rendono l'anziano*

*particolarmente suscettibile a manifestare importanti reazioni avverse.*

### Introduzione

La flessione della mortalità infantile e delle complicanze associate alle patologie croniche registrate nel corso del XX secolo grazie agli importanti traguardi raggiunti dalla medicina moderna, agli sviluppi socio-economici e alla diffusione dei programmi sanitari, ha contribuito ad accrescere l'aspettativa di vita favorendo un progressivo e continuo invecchiamento della popolazione. In particolare, recenti indagini epidemiologiche indicano che il numero di soggetti con più di 65 anni sarà destinato a passare dai 461 milioni del 2004 ad un valore di 2 miliardi stimato per il 2050<sup>1</sup>.

Questa transizione demografica sta già mettendo a dura prova la sostenibilità dei sistemi sanitari e del welfare, soprattutto a causa di quella classe di soggetti definiti come "anziani fragili" che, attualmente, rappresentano il 25-50% degli assistiti ultraottantacinquenni<sup>2</sup>. La fragilità si presenta come un'augmentata vulnerabilità a manifestare improvvise variazioni dello stato di salute a seguito anche da piccoli eventi stressanti, con conseguente incremento del rischio di disabilità e mortalità<sup>3</sup>. Questa condizione si sviluppa a causa del declino di numerosi sistemi fisiologici che, nell'insieme, determinano un "accumulo" di patologie croniche con conseguente instaurazione di complessi regimi polifarmacoterapici. Recenti indagini evidenziano che, paradossalmente, è proprio questa categoria di anziani fragili che manifesta un aumentato rischio di incorrere in reazioni avverse a farmaci a causa

sia dell'elevato numero di farmaci assunti (che potenzialmente, possono causare sia importanti interazioni farmaco-farmaco o farmaco-patologia) sia delle importanti variazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche tipiche dell'età senile avanzata<sup>4</sup>.

Scopo del presente articolo è di analizzare gli aspetti concernenti le variazioni fisiologiche che si manifestano in età geriatrica e le conseguenti implicazioni nella dinamica e nella cinetica dei farmaci.

### Variazioni farmacodinamiche

La farmacodinamica è responsabile, nello stesso tempo, sia dell'azione terapeutica di una sostanza sia dei cosiddetti "effetti collaterali" (reazioni avverse di tipo A). L'equilibrio tra questi due effetti è determinato da numerosi fattori quali la concentrazione del farmaco che raggiunge il recettore, gli eventi post-recettoriali nelle cellule bersaglio e la presenza di alterazioni omeostatiche. Tutti questi elementi si modificano con l'avanzare dell'età e, nei soggetti fragili, possono interessare in modo particolarmente importante uno o più organi diversi.

Nella **Tabella 1** sono schematizzate le più importanti implicazioni delle variazioni farmacodinamiche di alcuni farmaci di frequente utilizzo in età geriatrica e le relative raccomandazioni per un loro corretto impiego nella pratica clinica.

Tabella 1. Principali modificazioni farmacodinamiche età-correlate [modificato da Trifirò G, 2011]

Classe terapeutica	Modificazioni farmacodinamiche	Possibili conseguenze cliniche	Raccomandazioni nell'anziano
β-bloccanti	Down-regulation recettoriale e alterata trasduzione del segnale	⇒ Ridotta attività dei β-bloccanti	– Adeguata titolazione del farmaco
Ca-antagonisti	Ridotta risposta dei barocettori  Aumento dell'effetto cronotropo negativo a livello del nodo SA da parte di verapamil e diltiazem	⇒ Rischio di ipotensione posturale e cadute ⇒ Riduzione della frequenza cardiaca e prolungamento dell'intervallo QT	– Aggiustamento delle dosi, specialmente se somministrati assieme ad altri antipertensivi o farmaci che riducono la frequenza cardiaca
Diuretici	Ridotta risposta ai diuretici a causa dell'alterata filtrazione glomerulare  Ridotta conservazione renale degli elettroliti	⇒ Riduzione dell'efficacia dei diuretici soprattutto se somministrati assieme a FANS ⇒ Comparsa di iponatriemia, ipokaliemia e ipomagnesemia	– Titolazione della dose – Evitare la somministrazione di FANS
Anticoagulanti, antiaggreganti, FANS	Alterazione dell'equilibrio di coagulazione-fibrinolisi	⇒ Rischio di sanguinamento	– Utilizzo della minima dose efficace – Evitare, se possibile, la co-somministrazione con altri farmaci ad azione anticoagulante/antiaggregante
Sulfoniluree	Diminuzione della secrezione di insulina e comparsa di insulino-resistenza	⇒ Crisi ipoglicemiche	– Utilizzo della minima dose efficace – Monitoraggio glicemia
Benzodiazepine	Aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica e modificazioni recettori GABA <sub>A</sub>	⇒ Sedazione accentuata e alterazioni psicomotorie	– Aggiustamento della dose – Evitare l'utilizzo delle benzodiazepine nel lungo termine
Antipsicotici	Aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica e riduzione del contenuto della riserva di dopamina e acetilcolina	⇒ Aumento degli effetti anticolinergici, ipotensione ortostatica ed eventi cerebrovascolari	– Verificare la necessità della prescrizione – Aggiustamento della dose – Evitare l'associazione con altre sostanze ad azione anticolinergica (es. antidepressivi triciclici)
Antidepressivi	Riduzione dei sistemi adattivi omeostatici e del contenuto della riserva di acetilcolina  Blocco della ricaptazione della serotonina dalle piastrine  Inappropriata secrezione ormone antidiuretico	⇒ Aumento del rischio di effetti anticolinergici (triciclici) ⇒ Aumento rischio sanguinamento gastrointestinale (SSRI) ⇒ Comparsa di iponatriemia (SSRI)	– Verificare la necessità della prescrizione – Aggiustamento della dose – Evitare l'associazione con altre sostanze ad azione anticolinergica (es. antipsicotici)

### Modificazioni del sistema cardiovascolare

Nell'anziano è di frequente riscontro la comparsa di un'ipotensione posturale determinata da più fattori quali la diminuzione della risposta dei barocettori, variazioni della sensibilità e reattività simpatica, compromissione della risposta vasomotoria e alterazioni della regolazione della volemia<sup>5</sup>. A questo proposito, tra i farmaci che possono contribuire allo sviluppo di un'ipotensione posturale, con

conseguente comparsa di **episodi sincopali e cadute**, si annoverano non solo quelli ad azione cardiovascolare (es. antipertensivi e antiaritmici) ma anche farmaci antipsicotici e antidepressivi con residua azione anticolinergica (es. triciclici)<sup>6</sup>.

In età geriatrica si riscontra inoltre una **minore risposta ai β-bloccanti**, determinata non tanto da una riduzione della loro densità o affinità ma piuttosto da una modificazione nel segnale di

trasduzione post-recettoriale attribuibile ad un'alterazione della proteina G<sub>s</sub>. Anche la risposta ai **calcio-antagonisti** ad azione vascolare (es. amlodipina, lacidipina) e ad azione cardiaca (diltiazem e verapamile) è ridotta nell'anziano, probabilmente a causa di una diminuzione dell'attività dei barocettori<sup>6</sup>.

### Modificazioni del sistema nervoso centrale (SNC)

L'età avanzata è associata a modificazioni strutturali e neurochimiche a carico del SNC. In particolare, tra i 20 e gli 80 anni, il peso del cervello si riduce del 20% con conseguente perdita neuronale a livello di numerose aree cerebrali. Inoltre, a causa della minor capacità della barriera ematoencefalica di "filtrare" le sostanze xenobiotiche (dovuta alla ridotta funzionalità della glicoproteina-P) il cervello può essere esposto a concentrazioni tossiche di farmaci<sup>7</sup>. Infatti, numerose sostanze quali antipsicotici, antiepilettici, anticolinergici e benzodiazepine possono raggiungere livelli elevati nel SNC con conseguente comparsa di importanti **stati confusionali e deficit cognitivi**<sup>8</sup>.

Dal punto di vista neurochimico, la senilità si associa a una riduzione nella sintesi di dopamina che predispone a un incremento nella frequenza e severità di **sintomi extrapiramidali** in risposta al blocco dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub> da parte di neurolettici e metoclopramide. In particolare, a seguito di una prolungata terapia con questi farmaci, negli anziani si può riscontrare un'elevata incidenza di discinesia tardiva, acatisia e sindrome di Parkinson. In modo simile, la riduzione del contenuto di acetilcolina rende il soggetto anziano più suscettibile agli effetti anticolinergici causati da neurolettici e antidepressivi triciclici<sup>9</sup>. Le modificazioni a carico delle subunità del recettore GABA<sub>A</sub> sembrano essere invece responsabili di un'umentata sensibilità alle benzodiazepine con conseguente comparsa di **sedazione accentuata, confusione, atassia e immobilità**<sup>10</sup>.

### Modificazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico

Nell'anziano si assiste a una progressiva diminuzione della capacità di escrezione del carico di acqua libera a causa di una minore produzione di prostaglandine e di una ridotta conservazione renale del sodio. A questo proposito è doveroso precisare che i diuretici dell'ansa, frequentemente utilizzati in questa fascia di popolazione, possono essere causa di un'importate disidratazione con conseguente comparsa di ipovolemia e **riduzione dell'emoperfusione di organi vitali**. La loro combinazione con diuretici tiazidici può invece determinare **iponatriemia e/o ipokaliemia**<sup>10</sup>.

### Modificazioni dell'emostasi

In età geriatrica si assiste ad una progressiva alterazione dell'equilibrio di coagulazione-fibrinolisi con conseguente propensione a manifestare **sanguinamenti** a seguito dell'uso di anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e FANS<sup>10</sup>.

### Variazioni nell'omeostasi glicemica

La riduzione della tolleranza glucidica, dovuta a una minore secrezione di insulina e alla comparsa di un'insulino-resistenza, può portare alla comparsa di importanti **episodi ipoglicemici** indotti da sulfoniluree<sup>10</sup>.

### Variazioni farmacocinetiche

In qualità di xenobiotico (dal greco "xènos"= straniero e "bios"= vita), un farmaco tende ad essere espulso rapidamente dall'organismo, generalmente attraverso processi di biotrasformazione e di eliminazione. In particolare, l'emivita di un farmaco ( $t_{1/2}$ ) è funzione sia del volume di distribuzione ( $Vd$ ), tipico di ogni sostanza, sia della clearance ( $Cl$ ), che rappresenta la velocità con la quale una sostanza viene allontanata dall'organismo (principalmente rene e fegato). Tutto questo può essere espresso con la seguente equazione:  $t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot Vd}{Cl}$ .

In altre parole: **l'emivita di un farmaco aumenta se la clearance diminuisce o se il suo volume di distribuzione aumenta**. Alcuni studi, che hanno valutato le variazioni della clearance in soggetti adulti, hanno rilevato che questo parametro resta sostanzialmente inalterato nelle prime sei decadi di vita per poi ridursi sensibilmente negli anni successivi. La massima variazione è stata osservata a partire dagli 80-85 anni di età dove la clearance diminuisce del 50% e l'emivita dei farmaci aumenta del 60%<sup>11</sup>. In particolare, **la più importante variazione farmacocinetica che si verifica con l'età è la progressiva riduzione della funzionalità renale**, condizione di frequente riscontro nell'anziano fragile. Nella **Tabella 2** sono riassunte le principali variazioni farmacocinetiche che si possono osservare in età geriatrica.

### Assorbimento

Nonostante l'invecchiamento sia accompagnato da una minore superficie di assorbimento intestinale e del flusso ematico nell'area splanchnica, una diminuzione dell'assorbimento sembra interessare in maniera significativa solo pochi farmaci (indometacina, prazosina, digossina) e alcune sostanze che attraversano l'epitelio intestinale attraverso meccanismi di trasporto facilitato (es. ioni Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> e vitamina B<sub>12</sub>). Anche l'assorbimento del gabapentin e di farmaci a struttura nucleotidica è mediato da trasportatori di membrana ma, al momento, non è ancora chiaro se l'invecchiamento determini un'effettiva riduzione della loro

biodisponibilità<sup>10</sup>. La levodopa, invece, può essere assorbita in maggiore misura negli anziani, probabilmente a causa di una riduzione della dopadecarbossilasi presente nella mucosa gastrica<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda i farmaci somministrati per via transdermica, nonostante che con l'età si assista a un

assottigliamento di epidermide e derma, il loro assorbimento può risultare ridotto a seguito di una diminuzione del flusso di perfusione tissutale. Viceversa, l'assorbimento può aumentare in caso di un incremento della temperatura corporea<sup>10</sup>.

Tabella 2. Principali modificazioni farmacocinetiche età-correlate [modificato da Midlöv P, 2013]

Farmacocinetica	Modificazioni	Rilevanza clinica	Esempi
Assorbimento	Forse rallentato, ma la quota di farmaco assorbita non risulta in genere influenzata	Bassa	-
Distribuzione	Declino della massa magra e aumento della massa adiposa con conseguente aumento del volume distribuzione per farmaci liposolubili e riduzione per quelli idrosolubili.	Importante per alcuni farmaci	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmaci liposolubili quali vancomicina, amiodarone, diazepam e flunitrazepam possono avere un aumento dell'emivita</li> <li>- Farmaci idrosolubili quali digossina e litio possono avere importanti picchi plasmatici e una ridotta emivita</li> </ul>
Metabolismo epatico	Il metabolismo epatico può risultare diminuito a causa della riduzione del flusso ematico portale e del numero di epatociti	Importante per numerosi farmaci in presenza di gravi epatopatie	- Amlodipina, diltiazem, ropirinolo e teofillina
Eliminazione renale	Riduzione del flusso renale e del numero di glomeruli funzionanti	Importante per farmaci con ristretto range terapeutico in caso di riduzione della VFG	- Digossina, aminoglicosidi, etambutolo, litio, metotrexato, chinidina, procainamide

### Metabolismo di primo passaggio

L'invecchiamento è associato a un rallentamento del metabolismo di primo passaggio determinato, probabilmente, dalla riduzione del numero di epatociti e del flusso epatico. Pertanto, la biodisponibilità di farmaci soggetti a un estensivo "effetto di primo passaggio" come alcuni  $\beta$ -bloccanti (es. propranololo e labetalolo) può aumentare significativamente. Per contro, alcuni pro-farmaci, che richiedono una loro attivazione da parte degli enzimi epatici (es. enalapril, perindopril), possono avere una minore biodisponibilità e, conseguentemente, un ridotto effetto farmacologico<sup>12</sup>.

### Distribuzione

Come precedentemente accennato, l'emivita di un farmaco è direttamente proporzionale al suo volume di distribuzione, parametro farmacocinetico strettamente correlato dalla composizione corporea e dal profilo delle proteine plasmatiche (soprattutto albumina e  $\alpha_1$ -glicoproteina acida).

Per quanto concerne le variazioni della composizione corporea, con l'avanzare dell'età si assiste a un progressivo declino della quantità d'acqua corporea (che si riduce del 10-15%) e ad un incremento della massa grassa (che aumenta del 20-40%), associato ad

una progressiva riduzione della massa magra a partire dall'età di 45 anni. Ciò è alla base della diminuzione del 10-20% del volume di distribuzione dei farmaci idrofili (es. gentamicina, digossina, teofillina) e dell'aumento, di un'analoga frazione, dei farmaci lipofili (es. benzodiazepine). Tuttavia, **negli anziani fragili con basso peso corporeo, si assiste a un importante calo anche del tessuto adiposo con conseguente riduzione del volume di distribuzione e aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci lipofili.**

Relativamente al *profilo plasmatico* è doveroso sottolineare che la lieve riduzione nella sintesi di albumina, proteina che lega numerosi farmaci con caratteristiche di acidi deboli (es. benzodiazepine, salicilati, FANS, warfarin), non comporta generalmente significative variazioni nella distribuzione se non in presenza di severe **disfunzioni epatiche** (es. cirrosi) o **renali** (es. sindrome nefrosica) oppure nel caso di un'importante condizione di **malnutrizione**<sup>10</sup>.

### Metabolismo (clearance epatica)

Il fegato è il principale organo dove hanno luogo quelle reazioni di biotrasformazione necessarie per aumentare l'idrosolubilità degli xenobiotici e favorire così la loro escrezione renale. La clearance epatica

( $Cl_{ep}$ ) dipende sia dal flusso ematico nel fegato ( $Q$ ) che dalla capacità di estrazione del farmaco degli epatociti ("rapporto di estrazione",  $E$ ), secondo l'equazione  $Cl_{ep} = QE$ .

Con l'avanzare dell'età si assiste ad una riduzione sia delle dimensioni epatiche (-25-35%) che del flusso ematico (-40%). Al momento, tuttavia, non è ancora chiara l'influenza di queste modificazioni in quanto alcuni studi rilevano la presenza di un'ampia variabilità interindividuale nella clearance epatica indipendente dall'età anagrafica del soggetto. Probabilmente, tale la variabilità può essere spiegata dalla diversa attività dei citocromi associata a fenomeni di polimorfismo genetico e/o alla presenza di determinanti ambientali (es. dieta, fumo, uso di farmaci concomitanti)<sup>11</sup>. Anche lo stato nutrizionale del soggetto può avere un effetto sulla clearance epatica; è stato infatti osservato che negli anziani fragili con evidente malnutrizione, il metabolismo si riduce notevolmente rispetto a soggetti normopeso di pari età<sup>13</sup>. È noto infine che in particolari condizioni di alterata funzionalità (es. **grave insufficienza epatica**) o di riduzione del flusso ematico (es. **grave scompenso cardiaco** o presenza d'**insufficienza portale**), si può manifestare un'importante riduzione nel metabolismo dei farmaci con conseguente aumento della loro emivita plasmatica.

### Eliminazione renale (clearance renale)

Il rene rappresenta la principale via di eliminazione per numerosi farmaci (e loro metaboliti), pertanto, un aggiustamento della dose da assumere può essere richiesto in relazione allo stato della funzionalità

#### Concetti chiave

- L'anziano fragile è un soggetto particolarmente a rischio di manifestare reazioni avverse a causa dell'elevato numero di farmaci assunti e delle importanti modificazioni fisiologiche che determinano variazioni nella dinamica e cinetica dei farmaci.
- Le modificazioni farmacodinamiche possono essere particolarmente significative per i farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare e sul SNC.
- La più importante variazione farmacocinetica che si verifica con l'invecchiamento è la progressiva riduzione della funzionalità renale. Pertanto, la posologia di farmaci, soprattutto quelli con ristretto indice terapeutico, deve essere proporzionata al grado di VFG.

renale. Questo parametro viene frequentemente misurato in termini di *velocità di filtrazione glomerulare* (VFG) che, in un soggetto adulto sano si aggira attorno ai 100-130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**A partire dai 40-50 anni la VFG si riduce approssimativamente di 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per decade<sup>8</sup>.** Questo evento è da attribuirsi principalmente a fenomeni di sclerosi glomerulare, alla riduzione del flusso renale e dei processi di trasporto tubulare. Nell'anziano, pertanto, si assiste a una progressiva perdita nella capacità di eliminare numerosi farmaci idrosolubili comunemente usati per la cura di patologie croniche tipiche dell'età senile (es. diuretici, digossina,  $\beta$ -bloccanti, e FANS). L'importanza clinica di tale riduzione è in funzione della loro tossicità e quindi **la posologia di farmaci con basso indice terapeutico (es. aminoglicosidi, digossina e litio) deve essere proporzionata al grado di funzionalità renale di ciascun singolo individuo.**

A questo proposito è doveroso rilevare come la determinazione della sola clearance della creatinina ( $Cl_{cr}$ ) non sia sufficiente a valutare in modo preciso la funzionalità renale in quanto tale parametro può essere frequentemente nella norma anche in persone con una VFG ridotta, specialmente nei soggetti fragili e malnutriti. In questi casi, **una stima più accurata della funzionalità renale può essere ottenuta applicando la formula di Cockcroft e Gault:**

$$VFG [mL / \text{min}] = \frac{(140 - \text{età} [\text{anni}]) \cdot (\text{peso corporeo} [\text{Kg}])}{72 \cdot \text{creatinina sierica} [\text{mg} / \text{dL}]} \cdot (0,85 \text{ [nelle donne]})$$

#### Riferimenti Bibliografici

1. Kinsella K, Phillips DR. Global aging: the challenge of success. Population bulletin vol. 60 no. 1. Washington: *Population Ref. Bureau*, 2005.
2. Song Xm Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-years outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*, 2010; 58: 681-87.
3. Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet*, 2013; 381: 752-62.
4. Onder G, van der Cammen TJM, Petrovic M et al. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age and Ageing*, 2013; 42: 284-91.
5. Phillips PA, Hodsman GP, Johnston CI. Neuroendocrin mechanism and cardiovascular homeostasis in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1991. 4(6): 1209-32.
6. Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems, 2011. *Current Drug Metabolism*, 2011; 12:611-20.
7. Toornvliet R, van Berckel BN, Lubberink M et al. Effect on age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[(11)C]verapamil and positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther*, 2006; 79(6): 540-48.
8. Midlöv P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *OA Elderly Medicine*, 2013; 1(1): 1-5.
9. Kompoliti K, Goetz CG. Neuropharmacology in the elderly. *Neurol Clin North Am*, 1998; 16: 599-610.
10. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, 2003; 38: 843-53.
11. Ginsberg G, Hattis D, Russ A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factor that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect*, 2005; 113(9): 1243-49.
12. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical application. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 57(1): 6-14.
13. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*, 1996; 31:47-64.

MR Luppino

Farmacista,  
Azienda  
ULSS 20,  
Verona.**GRAVI ENTEROPATIE;  
CONCLUSIONI FDA  
SUL RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE****Olmesartan**

Olmotec®/DAIICHI SANKIO

Olpress®/MENARINI

**Antagonisti dell'angiotensina**

Classe A

**Gravi enteropatie**

L'agenzia regolatoria francese ha recentemente pubblicato una nota informativa rivolta agli operatori sanitari nella quale **richiama l'attenzione sul rischio di rare ma gravi enteropatie** osservate durante il trattamento con olmesartan, uno degli ultimi antagonisti dei recettori dell'angiotensina II ad essere stato commercializzato<sup>1</sup>. Oltre a diarrea cronica severa e notevole perdita di peso, altri sintomi comunemente osservati sono stati vomito, disidratazione con insufficienza renale funzionale, ipokaliemia con acidosi metabolica<sup>1</sup>. **La reazione avversa è già stata evidenziata dalla FDA circa un anno fa** grazie a segnalazioni spontanee e case-series pubblicati in letteratura sulla base dei quali l'Agenzia ha confermato l'associazione tra olmesartan ed enteropatia<sup>2</sup>. **Su 23 segnalazioni spontanee gravi di enteropatia** rilevate dalla FDA, **in alcuni casi la biopsia intestinale ha evidenziato un'atrofia villare simile a quella osservata nel morbo celiaco**<sup>1,2</sup>. La sospensione della somministrazione del farmaco ha determinato in tutti i casi la risoluzione dei sintomi<sup>2</sup>. Per valutare se l'enteropatia può costituire un effetto di classe dei sartani, la FDA ha effettuato un'analisi sulle segnalazioni integrata con le diagnosi di celiachia utilizzate come marker per l'enteropatia. I risultati hanno mostrato che, dopo circa due anni di esposizione, olmesartan presentava il tasso più elevato di diagnosi di morbo celiaco rispetto agli altri sartani, non supportando quindi l'ipotesi di un effetto di classe<sup>2</sup>.

Una revisione sistematica di 11 pubblicazioni, ha permesso di individuare un totale di 54 pazienti (età media 69 anni) con diagnosi di enteropatia durante la terapia con olmesartan (durata media del trattamento 3,3 anni)<sup>3</sup>. In tutti i casi, tranne in quattro, è stata erroneamente effettuata la diagnosi di celiachia mentre nel 100% dei pazienti la sospensione della somministrazione del sartano ha determinato la remissione completa dei sintomi (diarrea e perdita di peso)<sup>3</sup>.

In conclusione, **non è stato ancora possibile definire le cause della potenziale correlazione tra olmesartan ed enteropatie, il cui esordio può**

**variare da mesi ad anni dall'inizio della terapia, né spiegare perché questo tipo di reazioni avverse non si osservino con gli altri sartani**<sup>2,5</sup>. Tra le ipotesi eziologiche plausibili alla base dell'atrofia villare osservata con la terapia con olmesartan sono stati annoverati meccanismi di ipersensibilità ritardata o risposte immuni cellulo-mediate<sup>2</sup> piuttosto che un effetto di pro-apoptosi mediato dall'angiotensina II sulle cellule dell'epitelio intestinale<sup>3</sup>.

**Rischio cardiovascolare**

A giugno di quest'anno, **la FDA ha pubblicato le conclusioni della sua revisione**, iniziata nel 2010, **sull'aumento del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici trattati con olmesartan**<sup>4</sup>. Secondo l'Agenzia le evidenze valutate non sono sufficienti a determinare una variazione importante delle condizioni di autorizzazione del farmaco, **il cui rapporto beneficio/rischio rimane positivo**<sup>4</sup>. Gli studi analizzati dalla FDA sono stati il ROADMAP<sup>5</sup> e l'ORIENT<sup>6</sup> nei quali l'olmesartan, somministrato in pazienti diabetici, ha dimostrato di incrementare la mortalità cardiovascolare.

Insieme a questi dati tuttavia, sono state considerate altre evidenze tra le quali un ampio studio su dati Medicare, ed evidenze fornite dalla ditta produttrice (una metanalisi ed uno studio osservazionale)<sup>4</sup>. Poiché l'analisi di questi dati ha prodotto risultati contrastanti, la FDA ha concluso che non esistono chiare evidenze su un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di olmesartan nei pazienti diabetici<sup>4</sup>.

Uno studio di coorte retrospettivo recentemente pubblicato, condotto su i dati amministrativi di più di 45.000 pazienti diabetici nuovi utilizzatori di sartani, seguiti per una durata mediana di 2,3 anni, ha confrontato l'olmesartan rispetto agli altri sartani<sup>5</sup>. Sia per l'end point I (ospedalizzazione e mortalità da tutte le cause) che per quelli II (ospedalizzazione per cause cardiovascolari, gastrointestinali e per enteriti e coliti non infettive), non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra l'olmesartan e gli altri sartani<sup>5</sup>. Per l'end point I, comunque, è stato evidenziato un aumento del rischio dovuto principalmente alle ospedalizzazioni per tutte le cause nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica (HR 1,21; IC 95% 1,04-1,41)<sup>5</sup>.

1. ANSM, 15.07.2014. L'ANSM rappelle le risque d'entéropathies graves chez certains patients traités par l'olmesartan. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (accesso del 25.07.2014).

2. FDA, March 2013. FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 25.07.2014).

3. Ianiro G et al. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 16-23.

4. FDA, June 2014. FDA review of cardiovascular risks for diabetics taking hypertension drug olmesartan not conclusive; label updates required. www.fda.gov (accesso del 25.07.2014).

5. Padwal R et al. Comparative effectiveness of olmesartan and other angiotensin receptor blockers in diabetes mellitus. Hypertension 2014; 63: 977-83.

## VARIABILITÀ FARMACOCINETICA: MINORE EFFICACIA E MAGGIORE RISCHIO EMORRAGICO A DOSI FISSE?

### Dabigatran

Pradaxa®/BOEHRINGER INGELHEIM

### Antitrombotici

Classe A PHT

Il 24 luglio scorso, il BMJ ha pubblicato un'analisi in merito al profilo di rischio di dabigatran<sup>1</sup>, il primo esponente della classe dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) ad essere stato autorizzato dalle Agenzie regolatorie. Centrale nelle fasi preliminari di valutazione delle evidenze da parte della FDA e dell'EMA e, in seguito, nella fase di lancio sul mercato da parte della ditta produttrice, è stato l'impiego del dabigatran a dosi fisse, senza necessità di aggiustamento del suo intervallo posologico in funzione del monitoraggio dell'attività anticoagulante, indubbio vantaggio sul warfarin<sup>2</sup>. Grazie a queste caratteristiche, il dabigatran ha beneficiato delle politiche regolatorie che promuovono l'innovatività, pertanto per la sua autorizzazione da parte della FDA è stato necessario presentare un solo RCT di fase III (RE-LY) piuttosto che almeno due<sup>2</sup>.

L'analisi del BMJ si basa su documenti confidenziali interni alla ditta produttrice del farmaco, resi pubblici grazie ad una causa legale contro la ditta farmaceutica intentata dalle famiglie di alcuni pazienti reclutati nello studio RE-LY, deceduti in varie circostanze in seguito a eventi emorragici; secondo l'accusa alcuni eventi fatali emorragici sarebbero stati conteggiati dalla ditta solo come decessi e non come emorragie<sup>1,2</sup>.

### Variabilità farmacocinetica

Secondo quanto pubblicato dal BMJ, la ditta farmaceutica non avrebbe condiviso con le Agenzie regolatorie le informazioni sui potenziali benefici derivanti dal monitoraggio dell'attività anticoagulante e avrebbe nascosto le analisi che hanno quantificato quante emorragie maggiori si sarebbero potute prevenire con l'aggiustamento delle dosi del farmaco<sup>1</sup>. Da quanto appurato dal BMJ, **il profilo farmacocinetico del dabigatran sarebbe gravato da una notevole variabilità, fino a 5 volte la sua concentrazione plasmatica<sup>1,2</sup>**. Le analisi per

sottogruppi dello studio RE-LY condotte dalla ditta stessa ed emerse grazie ad e-mail interne rese pubbliche durante il processo, hanno, infatti, dimostrato che **il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco e l'aggiustamento delle dosi potrebbero determinare una riduzione del 30-40% delle emorragie maggiori rispetto al warfarin<sup>2</sup>**. Secondo questa documentazione, **un rapporto ottimale tra i benefici** (riduzione del rischio di ictus ischemico) **ed i rischi** (aumento del rischio di emorragie) del dabigatran **si sarebbe ottenuto entro il range di concentrazioni plasmatiche 40 ng/ml-215 ng/ml<sup>2</sup>**. Questi dati, in realtà erano stati evidenziati già nel 2010 durante l'iter autorizzativo del farmaco in USA, da parte di un revisore della FDA che non riteneva plausibile approvare il dabigatran alla dose fissa di 150 mg/2 volte die, senza prevederne il monitoraggio, vista la sua concentrazione plasmatica altamente variabile, considerazioni cui l'Agenzia non ha dato seguito<sup>1</sup>.

Documenti EMA risalenti al 2010, inoltre, attestano che la ditta stessa aveva identificato e comunicato all'Agenzia europea un valore limite della concentrazione plasmatica del NAO, pari a 200 ng/ml, superato il quale il rischio emorragico aumentava<sup>2</sup>. Inoltre, l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa sarebbe stata condizionata dalla disponibilità sul mercato di un **test per il monitoraggio della concentrazione del dabigatran** che avrebbe potuto essere l'Hemoclot (test che monitora l'attività anticoagulante e calcola le concentrazioni plasmatiche del farmaco)<sup>2</sup>. Tuttavia, durante un meeting di esperti EMA avvenuto nel marzo del 2012, è stato stabilito che l'Hemoclot era ancora in sviluppo e che non era particolarmente rapido nel dare i risultati<sup>2</sup>. Nello stesso mese, però, la ditta produttrice pubblicava un articolo sull'accuratezza e rapidità dei risultati del test Hemoclot nei pazienti trattati con dabigatran<sup>2</sup>.

### Emorragie gastrointestinali

Nel novembre 2012, la FDA ha pubblicato i risultati della sua revisione sull'aumento del rischio di emorragie gastrointestinali ed intracraniche con dabigatran rispetto al warfarin (vedi Informa n. 6/2013, pag. 22). La fonte sulla quale si è basata la FDA era il database del Mini-Sentinel-Program, alimentato da dati amministrativi ed osservazionali e finanziato dalla FDA stessa. I risultati hanno mostrato che la frequenza di entrambi gli eventi non era maggiore tra i nuovi utilizzatori di dabigatran rispetto a warfarin (vedi Informa n. 6/2013, pag. 22). In particolare, per quanto riguarda le sole emorragie gastrointestinali, il tasso è risultato di 1,6 con dabigatran rispetto a 3,5 con warfarin<sup>3</sup>.

Indipendentemente dalla FDA, un'analisi successiva limitata alla frequenza di emorragie gastrointestinali da dabigatran, basata su dati provenienti esclusivamente da RCT, è giunta a conclusioni opposte<sup>3</sup>. Mediante una

revisione sistematica limitata ai soli RCT, incluse le informazioni su quest'ultimi reperite da dati pubblicati dalla FDA e dal registro dei clinical trial della ditta produttrice di dabigatran, **è stata condotta una metanalisi di 4 RCT per un totale di 26.076 pazienti arruolati**<sup>3</sup>.

**I risultati hanno mostrato un significativo aumento del rischio di emorragie gastrointestinali con dabigatran rispetto a warfarin (RR 1,41; IC 95% 1,28-1,55; p<0,001)**<sup>3</sup>. Gli autori della metanalisi hanno evidenziato che lo stretto intervallo di confidenza supporta la dimostrazione inequivocabile dell'incremento di rischio con il NAO rispetto al comparator<sup>3</sup>.

Tenuto conto che il Mini-Sentinel Program della FDA si basa su dati osservazionali, e quindi in quanto tali soggetti a rischio di bias<sup>3</sup>, sarebbe stato auspicabile un commento da parte dell'Agencia USA su questi nuovi dati, a tutt'oggi non ancora pubblicato.

- 
1. Charlton B, Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ* 2014; 349: g4681 doi: 10.1136/bmj.g4681.
  2. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014; 349: g4756 doi: 10.1136/bmj.g4756.
  3. Sipahi I et al. A comparison of results of the US Food and Drug Administration's Mini-Sentinel Program with randomized Clinical Trials: the case of gastrointestinal tract bleeding with dabigatran. *JAMA Internal Medicine* 2014; 174: 150-51.

## INEFFICACIA IN FUNZIONE DEL PESO CORPOREO: RISULTATI DELLA REVISIONE EMA

### Contraccettivi d'emergenza

#### Levonorgestrel

Norlevo<sup>®</sup>/FARMA1000 SRL

Lone1<sup>®</sup>/BAYER

#### Ulipristal

EllaOne<sup>®</sup>/HRA PHARMA ITALIA

Classe C

A Dicembre del 2013, l'AIFA aveva pubblicato una Nota Informativa Importante in merito alla ridotta efficacia dei contraccettivi d'emergenza a base di levonorgestrel nelle donne con peso corporeo  $\geq 75$  kg e la mancata efficacia nelle donne con peso  $> 80$  kg, proponendo come alternativa i dispositivi intrauterini oppure l'ulipristal (EllaOne<sup>®</sup>, vedi InfoFarma n. 6/2013, pag. 22).

In seguito alla richiesta della Svezia di avviare una revisione su tutti i contraccettivi d'emergenza, compreso l'ulipristal, l'EMA ne ha recentemente pubblicato le conclusioni ritenendo **positivo il rapporto beneficio/rischio di questi farmaci nelle donne con qualunque peso corporeo, anche  $> 80$  kg**<sup>1</sup>.

La decisione dell'Agencia europea è supportata da dati limitati (complessivamente tre metanalisi), giudicati troppo poco robusti "per concludere con certezza che l'effetto contraccettivo sia ridotto dall'aumento di peso corporeo"<sup>1</sup>.

Per il levonorgestrel, vengono riportati i risultati di due metanalisi<sup>1</sup>. Nella prima, su due studi pubblicati condotti su donne caucasiche, il tasso di gravidanze aumentava parallelamente all'aumento di peso: 0,96% (IC 0,44-1,82) in donne con BMI 18,5-25; 2,36% (1,02-4,60) con BMI 25-30; 5,19% (2,62-9,09) con BMI  $\geq 30$ <sup>1</sup>. Al contrario, nella seconda metanalisi, su 3 studi condotti in donne africane e asiatiche, il tasso di gravidanze non ha mostrato di variare significativamente in funzione del peso: 0,99% (0,70-1,35) in donne con BMI 18,5-25; 0,57% (0,21-1,24) con BMI 25-30; 1,17% (0,24-3,39) con BMI  $\geq 30$ <sup>1</sup>.

Per quanto riguarda l'ulipristal, è stata effettuata una metanalisi di quattro studi clinici inclusi nel dossier registrativo europeo nei quali è stata rilevata una certa tendenza all'incremento del tasso di gravidanze all'aumentare del peso, anche se è stata sottolineata la sovrapposizione dei limiti di confidenza: 1,23% (0,78-1,84) in donne con BMI 18,5-25; 1,29% (0,59-2,43) con BMI 25-30; 2,57% (1,34-4,45) con BMI  $\geq 30$ <sup>1</sup>.

- 
1. EMA Press release, 24 July 2014. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 25.05.2014)

F Schievenin

Farmacista  
ULSS 2,  
Feltre.

## Sintesi normativa in ambito sanitario

G.U. dal 16.06.2014 al 31.08.2014 e Normativa regionale

### Normativa Nazionale

#### Legge 648/96

- A partire dal 17.06.2014 il medicinale **metirapone (Metopirone®)** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96.
- A partire dal 19.06.2014 il medicinale **midazolam (Buccolam®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento di crisi convulsive acute prolungate in soggetti di età uguale o maggiore a 18 anni, già sottoposti a terapia in età pediatrica".
- A partire dal 28.06.2014 il medicinale **elosulfase alfa (Vimizim®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IV A (MPS IV A, Sindrome di Morquio A)".
- A partire dal 28.06.2014 il medicinale **bevacizumab (Avastin®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "degenerazione maculare correlata all'età (AMD)".

L'erogazione del medicinale bevacizumab (Avastin®) deve essere effettuata secondo le seguenti **condizioni**: allo scopo di **garantire la sterilità, il confezionamento in monodose** dovrà essere effettuato **esclusivamente** dalle **farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti**, nel rispetto delle norme di buona preparazione; la somministrazione dovrà essere riservata a **centri oculistici a alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni**; la somministrazione del farmaco potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del **consenso informato**; è prevista infine l'attivazione di un **registro di monitoraggio** al quale sia allegata **scheda di segnalazione delle reazioni avverse**.

La prescrizione del farmaco deve essere effettuata per singolo paziente mediante la compilazione

della **scheda di prescrizione informatizzata** ([www.agenziafarmaco.gov.it/registri](http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri));

- A partire dal 15.07.2014 il medicinale **triossido di arsenico (Trisenox®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "Trattamento della Leucemia Acuta Promielocitica (LAP) come terapia di prima linea, in combinazione con ATRA (Acido All-Trans Retinoico) in pazienti con diagnosi confermata geneticamente e non ad alto rischio (globuli bianchi  $\leq 10 \times 10^9/L$ )".

**I Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco Trisenox® individuati dalla Regione Veneto sono le Unità Operative Complesse di Ematologia e le Unità Operative Complesse di Oncoematologia Pediatrica** delle Strutture sanitarie della Regione, così come identificate dalla DGR n. 2122/2013. La **prescrizione** da parte dei Centri autorizzati dovrà avvenire attraverso la compilazione del **Registro di Monitoraggio AIFA** e secondo le modalità definite sul sito [www.agenziafarmaco.gov.it/registri/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/).

- A partire dal 11.07.2014 è **aggiornato l'allegato 5 (lista farmaci Trapiantologia)** alla Legge 648/96.
- A partire dal 20.07.2014 il medicinale **brentuximab vedotin (Adcetris®)** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 in seguito alla definizione del regime di rimborsabilità e prezzo di vendita dello stesso da parte dell'AIFA a giugno 2014.
- A partire dal 11.07.2014 il medicinale **desametasone (Ozurdex®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dei pazienti affetti da edema maculare diabetico, resistenti o intolleranti al trattamento con il farmaco ranibizumab (Lucentis®)".
- A partire dal 26.07.2014 il medicinale **iloprost (Ventavis®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali

erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "ipertensione polmonare arteriosa secondaria a malattia del connettivo classe NYHA III non responsiva ai trattamenti orali (inibitori recettoriali dell'endotelina 1 e/o inibitore delle fosfodiesterasi 5)".

- A partire dal 29.07.2014 il medicinale **tossina botulinica di tipo A (Botox<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup>, Xeomin<sup>®</sup>)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "spasticità, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate; iperidrosi palmare e facciale; distonie focali e segmentarie, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate". AIFA ha predisposto un **Piano Terapeutico** per la prescrizione del medicinale **valido per un singolo trattamento con obbligo di rivalutazione dopo 3 mesi**. Il medicinale era precedentemente inserito nell'allegato 4 (lista farmaci Neurologia) alla Legge 648/96 per le stesse indicazioni.
- A partire dal 29.07.2014 il medicinale **ciclosporina in emulsione oftalmica allo 0,05% (Restasis<sup>®</sup>)** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96.
- A partire dal 29.07.2014 è aggiornato **l'allegato 4 (lista farmaci Neurologia)** alla Legge 648/96.
- A partire dal 30.07.2014 **l'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina e deferiprone è sospesa** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 in quanto è stata riscontrata la mancanza di dati certi che possano supportare, con elevati livelli di evidenza clinica, l'assenza di rischi di eventi avversi seri per il paziente (agranulocitosi, neutropenia etc) derivanti da questa modalità di trattamento.
- A partire dal 30.08.2014 è aggiornato **l'allegato 3 (lista farmaci Ematologia)** alla Legge 648/96: alla voce "**bendamustina**" viene aggiunta la seguente indicazione "in monoterapia oppure in associazione a bortezomib e steroide, nel trattamento del mieloma multiplo recidivato e per il quale altri trattamenti sono inappropriati o controindicati".

- 
- Determina del 28.05.2014 in G.U. n. 137 del 16.06.2014
  - Determina del 09.06.2014 in G.U. n. 139 del 18.06.2014
  - Determina del 23.06.2014 in G.U. n. 147 del 27.06.2014
  - Determina del 30.06.2014 in G.U. n. 158 del 10.07.2014
  - Determina del 07.07.2014 in G.U. n. 166 del 19.07.2014
  - Determina del 10.07.2014 in G.U. n. 171 del 25.07.2014

- Determina del 17.07.2014 in G.U. n. 173 del 28.07.2014
- Determina del 08.07.2014 in G.U. n. 175 del 30.07.2014
- Determina del 13.08.2014 in G.U. n. 200 del 29.08.2014

### Sostituibilità dei medicinali a base di omega-3

Conseguentemente alla scadenza del brevetto dei medicinali a base di omega-3, l'AIFA ha autorizzato all'immissione in commercio due medicinali a base di omega-3: **Olevia<sup>®</sup>** e **Omega-3 Doc Generici<sup>®</sup>**. Finora le specialità medicinali in commercio a base di omega-3 erano Esapent<sup>®</sup>, Eskim<sup>®</sup> e Seacor<sup>®</sup> (classe A, Nota 13 e 94).

Ai fini della fornitura Olevia<sup>®</sup> e Omega-3 Doc Generici<sup>®</sup> sono soggetti a prescrizione medica ripetibile (RR) mentre ai fini della rimborsabilità **Olevia<sup>®</sup>** risulta essere in **classe A, Nota 13 e 94** (analogamente a Esapent<sup>®</sup>, Eskim<sup>®</sup> e Seacor<sup>®</sup>) mentre **Omega-3 Doc Generici<sup>®</sup>** risulta essere in **classe A, Nota 13**.

Tale differenza è dovuta al **diverso quantitativo di EPA+DHA esteri etilici** contenuto nelle capsule di Olevia<sup>®</sup> e Omega-3 Doc Generici<sup>®</sup>.

La **Nota AIFA 94** infatti regolamenta la prescrizione a carico del SSN dei soli medicinali a base di omega-3 con **contenuto minimo di EPA+DHA esteri etilici pari a 850 mg/g**. **Omega-3 Doc Generici<sup>®</sup>** ha un **contenuto inferiore** (840 mg/g) **a quello previsto dalla Nota AIFA 94** mentre per **Olevia<sup>®</sup>** il **contenuto rientra nei quantitativi previsti dalla Nota**.

Per tale motivo **AIFA, avendo ritenuto che solo Olevia<sup>®</sup> sia equivalente a Esapent<sup>®</sup>, Eskim<sup>®</sup> e Seacor<sup>®</sup>, non ha inserito Omega-3 Doc Generici<sup>®</sup> nella lista di trasparenza.**

- 
- Determinazioni n. 399 e n. 420 del 18.04.2014 in G.U. n. 108 del 12.05.2014
  - Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 325125 del 30.07.2014

### Modifica della Nota AIFA 13

E' stata modificata la Nota AIFA 13 che regolamenta la prescrizione a carico del SSN dei **farmaci ipolipemizzanti**.

La modifica estende la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti impiegati nel trattamento delle dislipidemie e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari ai **pazienti con età > 65 anni**. Relativamente al trattamento dei pazienti con età > 65 anni in prevenzione primaria, la Nota non specifica né cosa si intende per aumentato rischio cardiovascolare (quale score) né come calcolare il rischio cardiovascolare (le carte del rischio sono applicabili infatti tra i 40 e i 65 anni).

- 
- Determinazione del 19.06.2014 in G.U. n. 156 del 08.07.2014
  - Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 325125 del 30.07.2014

### Semplificazione per la prescrizione dei medicinali per il trattamento di patologie croniche

A partire dal 25 giugno 2014 il medico può prescrivere, a carico del SSN, medicinali **fino a 6 confezioni per ricetta**, fermo restando che:

- **l'assistito sia affetto da una patologia cronica e invalidante** e sia in possesso del relativo **codice di esenzione**;
- **abbia utilizzato**, per la cura della patologia cronica, **da almeno 6 mesi la stessa specialità medicinale o, in caso di farmaci a brevetto scaduto, un medicinale con lo stesso principio attivo, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosaggio unitario**. La pluriprescrizione deve comunque essere riservata ai soli pazienti con **trattamenti consolidati** e per i quali è **pressoché certa la prosecuzione a lungo termine**.

Inoltre:

- la possibilità di prescrivere fino a 6 confezioni è riservata ai soli farmaci correlati alle patologie, individuati dal DDR n. 141/2012 (ovviamente il medico dovrà indicare nella prescrizione il codice di esenzione a cui sono correlati i medicinali prescritti);
- **la prescrizione non dovrà superare i 180 giorni di terapia**;
- la stessa ricetta potrà contenere anche la prescrizione di **specialità diverse** (con un **massimo di 2**);
- non possono invece essere prescritti nella stessa ricetta farmaci correlati alla patologia cronicoinvalidante e farmaci non correlati alla stessa;
- rimangono invariate le attuali disposizioni in materia di compartecipazione alla spesa farmaceutica a favore dei pazienti affetti da patologie croniche e invalidanti unicamente per i farmaci correlati alla patologia;
- le nuove disposizioni si riferiscono alle prescrizioni di medicinali distribuiti attraverso il **canale convenzionale**;
- non viene modificato il periodo di **validità della ricetta** che rimane di **30 giorni** escluso il giorno di emissione;
- la prescrizione di **paracetamolo** e di medicinali assoggettati alla disciplina del DPR n. 309/1990 in materia di stupefacenti, inclusi nell'**Allegato III – bis**, per il trattamento del dolore severo, sono escluse dall'applicazione del DL 90 (per paracetamolo sono prescrivibili al massimo 3 confezioni per ricetta; per i medicinali inclusi nell'Allegato III – bis è prescrivibile una terapia di durata massima pari a 30 giorni per ricetta)

- Decreto Legge n. 90 del 24.06.2014 (art. 26) in G.U. n. 144 del 24.06.2014

- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 287710 del 04.07.2014

- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 339947 del 08.08.2014

### Modifica Nota AIFA 39

A partire dal 6 luglio 2014 è in vigore la modifica della Nota AIFA 39 che regola la prescrizione a carico del SSN di ormone della crescita (somatropina).

La Nota è stata rivista da AIFA limitatamente all'inserimento dei nuovi **metodi di dosaggio modificativi dei livelli di GH**. Risultano inoltre aggiornate le sezioni Background e Bibliografia. Dal 6 luglio non è più necessaria l'autorizzazione da parte della Commissione Regionale per poter accedere al trattamento con GH da parte dei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), purché rispondano ai criteri riportati in Nota.

Si ricorda che dal 1 giugno u.s. è attivo in Veneto l'**applicativo informatizzato regionale per la prescrizione, dispensazione e monitoraggio dell'ormone della crescita (GH)** (*vedi Sintesi normativa Infofarma 2/2014 e 3/2014*).

- Determinazione del 19.06.2014 in G.U. n. 154 del 05.07.2014

- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 324778 del 30.07.2014

### Piano terapeutico unico incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

I Piani Terapeutici per il monitoraggio delle incretine e degli inibitori DPP-4 sono stati sostituiti integralmente da un **nuovo Piano Terapeutico unico**, disponibile sul sito dell'AIFA all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Piano\\_Terapeutico\\_Incretine\\_cartaceo\\_Generale\\_04.08.2014.zip](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Piano_Terapeutico_Incretine_cartaceo_Generale_04.08.2014.zip).

Il nuovo Piano Terapeutico, nelle more della definizione del PT web-based, ai fini della rimborsabilità è da compilarsi **in formato cartaceo** a cura dei Centri specializzati individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano e va **rinnovato semestralmente**.

Il razionale del nuovo Piano Terapeutico è basato sulla **revisione della letteratura** e sull'**analisi dei dati del registro di monitoraggio AIFA**, al fine di garantire le necessarie **appropriatezza prescrittiva e sostenibilità**.

Il Piano Terapeutico aggiornato comprende delle **limitazioni generali alla rimborsabilità**, applicabili a tutte le molecole senza distinzione di sorta, e delle **limitazioni alle indicazioni terapeutiche autorizzate**, specifiche per ogni molecola, in base alla consistenza dei dati in letteratura e alla disponibilità o meno di alternative terapeutiche.

- Determina AIFA n. 878 del 13.08.2014 in G.U. n. 200 del 29.08.2014

### Normativa Regionale

#### Dispensazione dietetici a carico del SSR a pazienti affetti da IRC in terapia conservativa

Con DGR del 27 maggio 2014 sono state **modificate le modalità di dispensazione dei prodotti dietetici ipo/aproteici** a carico del SSR in favore dei **pazienti affetti da IRC** (filtrato glomerulare  $\leq 45$  ml/min) in **terapia conservativa**.

Il Provvedimento **aggiorna i criteri di eleggibilità** dei pazienti, introduce **flessibilità nelle categorie dei prodotti prescrivibili** dallo specialista e **approva una nuova modulistica** per l'autorizzazione alla fornitura (Allegato A) e per il ritiro degli alimenti presso le farmacie aperte al pubblico (Allegato B). Il beneficio è confermato per un **valore massimo mensile pari a 100€**.

- DGR n. 773 del 27.05.2014 in Bur n. 60 del 17.06.2014

#### Disciplina della rete dei Comitati etici

La DGR del 17.06.2014 prevede il riordino delle disposizioni che disciplinano la **rete dei Comitati etici** che è composta da: Comitato Regionale per la Bioetica, Comitati Etici per la Pratica Clinica e Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica.

Il Provvedimento in particolare approva il **regolamento interno** di funzionamento del **Comitato Regionale per la Bioetica** e gli **indirizzi per la costituzione e il funzionamento dei Comitati Etici per la Pratica Clinica**.

- DGR n. 983 del 17.06.2014 in Bur n. 66 del 08.07.2014

#### Percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori nel controllo del Parkinson avanzato, dell'Emicrania Cronica Refrattaria e dell'Epilessia Refrattaria

La Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici (CTRDM), avvalendosi di un gruppo tecnico di lavoro costituito da alcuni propri componenti e da neurologi e neurochirurghi operanti nella Regione Veneto, ha redatto i percorsi assistenziali per gli impianti dei neurostimolatori nel controllo del Parkinson avanzato, dell'Emicrania Cronica Refrattaria e dell'Epilessia Refrattaria, definendo, altresì, alcuni dei **requisiti indispensabili** che i **Centri regionali di riferimento** devono possedere nonché, le **modalità del follow up dei pazienti**.

La DGR 1098/2014 ha individuato, per le tre patologie oggetto dei percorsi, i **Centri Regionali di Riferimento** a cui è stato attribuito il compito di **selezionare il paziente, effettuare le procedure di impianto di neurostimolatori ed il successivo monitoraggio**. Il monitoraggio dovrà essere effettuato utilizzando la modulistica approvata dalla

stessa DGR (Allegati B1, B2, B3, B4 e C1, C2), di cui la Regione chiederà riscontro.

- DGR n. 1098 del 01.07.2014 in Bur n. 70 del 18.07.2014  
- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 310138 del 21.07.2014

#### Centralizzazione dell'allestimento dei farmaci antineoplastici

La DGR n. 1335 del 28.07.2014 stabilisce le **modalità di allestimento e distribuzione dei farmaci antineoplastici nella Regione Veneto**.

Nella Regione Veneto la preparazione e distribuzione dei farmaci antineoplastici dovrà avvenire nel rispetto della **Raccomandazione Ministeriale n. 14** per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici (**Allegato A**).

La DGR inoltre approva l'elenco dei **requisiti minimi (Allegato B)** e **informatici (Allegato C)** che le **U.F.A. devono possedere**.

**Entro 30 giorni** dalla pubblicazione della DGR i **Direttori Generali/Direttori Sanitari dovranno comunicare al Servizio Farmaceutico Regionale il possesso dei requisiti richiesti** da parte delle rispettive U.F.A. già operative, **ovvero, in difetto, i requisiti mancanti e l'impegno a conformarsi alle indicazioni regionali nel termine massimo di 180 giorni**.

- DGR n. 1335 del 28.07.2014 in Bur. n. 82 del 22.08.2014

#### Applicativo "WebCare" per il diabete

Il Decreto n. 127 del DG Area Sanità e Sociale del 24.07.2014 approva, per la successiva sottoscrizione, lo schema di **convenzione tra Regione del Veneto, Farmacie unite e Assofarm per l'utilizzo dell'applicativo web** denominato "**Webcare**" che consente la **gestione informatizzata dei dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione dei pazienti affetti da diabete mellito** da parte delle farmacie pubbliche e private convenzionate a quest'ultime associate.

Questa convenzione risulta **collegata alla convenzione** di cui al DG Area Sanità e Sociale n. **94/2014 già stipulata tra Regione del Veneto e Federfarma Veneto**.

- Decreto del DG Area Sanità e Sociale n. 94 del 13.05.2014  
- Decreto del DG Area Sanità e Sociale n. 127 del 24.07.2014 in Bur n. 83 del 26.08.2014

**NUOVE ENTITA TERAPEUTICHE (NET) Luglio- Agosto 2014****NET NEL TERRITORIO**

<b>Principio attivo</b>	<b>Specialità/Ditta Prezzo al pubblico</b>	<b>Indicazioni</b>
<b>Clindamicina/Tretinoina</b>	ACNATAC - Meda Pharma gel 10 + 0,25 mg/g 30g Pvp: € 30,00 Classe: CN Ricetta: RNR	Trattamento topico dell'acne vulgaris quando sono presenti comedoni, papule e pustole in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Consultare le linee guida ufficiali, relative all'utilizzo appropriato di agenti antibatterici e al trattamento dell'acne.

**NET IN OSPEDALE**

<b>Principio attivo</b>	<b>Specialità/Ditta Prezzo</b>	<b>Indicazioni</b>
<b>Xenon 133Xe</b>	LENOXE - Air Liquide Sanità Serv. 1 bombola 100% 10 L Prezzo ex Factory: € 40.000 Classe: C Ricetta: OSP	L'uso dello xenon è previsto per il mantenimento della narcosi in associazione agli oppioidi nell'ambito dell'anestesia bilanciata in adulti in classe ASA I-II.
<b>Pomalidomide</b>	IMNOVID ®- Celgene Srl 21 cps 1 mg 21 cps 2 mg 21 cps 3 mg 21 cps 4 mg Prezzo ex Factory: € 21.659,00 Classe: CN Ricetta: RnrI	Imnovid, in associazione con desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.
<b>Brentuximab Vedotin</b>	ADCECTIS- Takeda 1 fl 50 mg Prezzo ex-Factory : € 3.333,00  Classe: H Ricetta: OSP	ADCECTIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario: 1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure 2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica. ADCECTIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario.

\*Nota - La classe di rimborsabilità si riferisce al momento in cui è pubblicata in GU la determina AIFA in cui sono riportati il numero di AIC del medicinale, la classificazione ai fini di rimborsabilità e fornitura, il prezzo di vendita. Sono possibili successive variazioni di classe e di prezzo in seguito a negoziazione tra AIFA e ditte produttrici. Pvp: prezzo vendita al pubblico.

R Zimol  
ULSS 21  
Legnago

## REVOCHE E SOSPENSIONI

**in G.U. o da Nota Informativa Importante dal  
16.06.2014 al 30.08.2014**

### REVOCA PER RINUNCIA DELLA DITTA

#### ACECLIDINA/TIMOLOLO

Oftalmologici – S01ED51

**Glautimol**<sup>®</sup> FARMIGEA

coll 1 fl polv **100 + 25 mg** + 1 fl solv

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale associazione di principi attivi.

#### DICICLOVERINA/METILCELLULOSA/MAGNESIO IDROSSIDO/ALGEDRATO/MAGNESIO TRISILICATO

Antiacidi– A02AG

**Merankol**<sup>®</sup> BRUNO FARMACEUTICI SPA

32 cpr riv **5 mg + 50 mg +144 mg +240 mg +90 mg**

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale associazione di principi attivi.

#### ESCINA/TIOLCHICOSIDE

Farmaci per uso topico per dolori articolari e muscolari – M02AX10

**Muscoril Trauma**<sup>®</sup> SANOFI AVENTIS

crema **0,1% + 1%** 30 gr

Classe C SOP

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale associazione di principi attivi.

#### IDOXURIDINA

Antivirali – D06BB01

**Idustatin**<sup>®</sup> SANOFI AVENTIS

crema **3%** 10 gr

Classe C SOP

Oftalmologici – S01AD01

**Iducher**<sup>®</sup> FARMIGEA

coll 1 fl **20 mg/ml** 10 ml

pomata oft **0,2%** 5 g

Classe A RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

#### PARACETAMOLO/CLORFENAMINA

Analgesici– N02BE51

**Zerinetta**<sup>®</sup> BOEHRINGER INGELHEIM

10 sup **150 + 1 mg**

Classe C RR

NDR: per la popolazione pediatrica in commercio rimane lo sciroppo contenente tale associazione di principi attivi.

## GENERICI

**in commercio dal 01.07.2014 al 01.09.2014**

### NEL TERRITORIO

#### NUOVI PRINCIPI ATTIVI:

#### DUTASTERIDE/TAMSULOSINA

Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna–G04CA52

**Dutasteride Tamsulosina Glaxosmithkline**<sup>®</sup>

30 cps **0,5 mg + 0,4 mg** - € 40,00

Classe C RR

NDR: Tale associazione di principi attivi è stata commercializzata dalla stessa ditta produttrice sia come specialità che come generico. I singoli principi attivi sono in Classe A, a differenza dell'associazione che è in classe C. E' da notare che per dutasteride non sono in commercio generici o equivalenti, mentre per tamsulosina sono presenti i generici dal 2006.

#### TOLTERODINA

Farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza G04BD07

**Tolterodina Doc Generici**<sup>®</sup>,

14 cps ril mod **4 mg** - € 8,58

28 cpr riv **2 mg** - € 8,58

Classe C RR

#### NUOVA FORMULAZIONE DI PRINCIPI ATTIVI:

#### BETAMETASONE

Corticosteroidi sistemici – H02AB01

**Betametasona Doc Generici**<sup>®</sup>

10 cpr eff **0,5 mg** - € 1,01

10 cpr eff **1 mg** - € 2,08

Classe A RR

#### PRAMIPEXOLO

Antiparkinsoniani – N04BC05

**Pramipexolo Pensa**<sup>®</sup>

10 cpr ril mod **0,26 mg** - € 2,38

10 cpr ril mod **0,52 mg** - € 4,79

30 cpr ril mod **1,05 mg** - € 28,99

30 cpr ril mod **2,10 mg** - € 57,97

30 cpr ril mod **3,15 mg** - € 86,96

Classe A RR PHT

## COMUNICAZIONI REGIONE VENETO

### **SALMETEROLO/FLUTICASONE**

Adrenergici per aerosol – R03AK06

**Rolenium**<sup>®</sup> ELPEN PHARMACEUTICAL

inal 60 dosi **50 mcg + 250 mcg** - € 41,14

inal 60 dosi **50 mcg + 500 mcg** - € 53,87

#### Classe A RR

**NDR:** Il farmaco, entrato in commercio a settembre dell'anno scorso, non è inserito nelle liste di trasparenza AIFA poiché è dotato di un diverso dispositivo di erogazione. La Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) ha preso atto della diversità d'uso dell'inalatore che potrebbe essere causa di ridotta adesione alla terapia nei pazienti già utilizzatori di altri dispositivi in commercio (Aliflus<sup>®</sup> e Seretide<sup>®</sup>) tuttavia, visto l'impatto economicamente favorevole sul SSR che deriverebbe dal suo impiego (il costo è inferiore di circa il 30%), ha ritenuto di suggerirne l'impiego nei pazienti naive al trattamento, giovani e, comunque, in coloro che a giudizio del clinico siano in grado di utilizzare correttamente il nuovo dispositivo (circolare n. 339957 del 08.08.2014).

## MODIFICA REGIME DI FORNITURA

in G.U. dal 16.06.2014 al 31.08.2014

### **DENOSUMAB**

**Prolia**<sup>®</sup> AMGEN SPA

sc 1 siringa **60 mg** 1 ml

**Dispensazione** (G.U. n. 137 del 16.06.2014)

Dalla classe A Nota 79 RNRL (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo) PHT

alla classe A Nota 79 RNRL (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, **ginecologo**) PHT

**RNRL:** medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

### **SODIO NERIDRONATO**

**Nerixia**<sup>®</sup> ABIOTEN PHARMA

ev 2 fl **12 mg/ml** 8 ml

**Dispensazione** (G.U. n. 137 del 16.06.2014)

Dalla classe H RNRL (internista, ortopedico, oncologo) alla classe H RNRL (internista, ortopedico, oncologo, **reumatologo**).

**RNRL:** medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

## RICLASSIFICAZIONI in G.U. dal 16.06.2014 al 31.08.2014

### **CLOBETASOLO**

**Etrivex**<sup>®</sup> GALDERMA ITALIA

Shampoo **500 mcg/g** 125 ml

**Riclassificazione** (G.U. n. 201 del 30.08.2014)

Dalla classe **C RR**

alla classe **A RR Nota 88**

### **LEUPRORELINA**

**Eligard**<sup>®</sup> ASTELLAS PHARMA

sc 1 siringa polv **45 mg** + 1 siringa solv + kit

**Riclassificazione** (G.U. n. 174 del 29.07.2014)

Dalla classe **C RR**

alla classe **A RNR Nota 51**

### **NEPAFENAC**

**Nevanac**<sup>®</sup> ALCON ITALIA

coll 1 fl **1 mg/ml** 5 ml

**Riclassificazione** (G.U. n. 174 del 29.07.2014)

Dalla classe **C RR**

alla classe **H RR** limitatamente ai pazienti con indicazione "Riduzione del rischio di edema maculare post operatorio associato alla chirurgia della cataratta in pazienti diabetici".

### **TOLVAPTAN**

**Samsca**<sup>®</sup> OTSUKA PHARMACEUTICAL

10 cpr **15 mg**

10 cpr **30 mg**

**Riclassificazione** (G.U. n. 175 del 30.07.2014)

Dalla classe **C RR**

alla classe **H RNRL (endocrinologo, nefrologo, oncologo)**.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.gov.it/registri/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/)).

# Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 16.06.2014 al 31.08.2014

AFLIBERCEPT	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Oftalmologici –S01LA05</b>  <b>Eylea®</b> BAYER            intravitreale 1 fl <b>40 mg/ml</b>  <b>Classe H OSP</b>            Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell' AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri">www.agenziafarmaco.gov.it/registri</a>).</p>	<p>Trattamento negli adulti della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) (wAMD) correlata all'età.</p>	<p>L'indicazione precedente.            Trattamento negli adulti della compressione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (central retinal vein occlusion – CRVO).</p>
BEVACIZUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Anticorpi monoclonali –L01XC07</b>  <b>Avastin®</b> ROCHE SPA            ev 1 fl <b>25 mg/ml</b> 4 ml            ev 1 fl <b>25 mg/ml</b> 16 ml  <b>Classe H OSP</b>            Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell' AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri">www.agenziafarmaco.gov.it/registri</a>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma metastatico del colon retto in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine;</li> <li>• carcinoma mammario metastatico in combinazione con paclitaxel o con capecitabina come prima linea in pazienti adulti per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata;</li> <li>• carcinoma polmonare non a piccole cellule non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta in aggiunta a chemioterapia a base di platino come prima linea;</li> <li>• carcinoma renale avanzato e/o metastatico in combinazione con interferone alfa -2 a;</li> <li>• carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Fallopio, carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) come prima linea in combinazione con carboplatino e paclitaxel.</li> </ul>	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Bevacizumab in combinazione con carboplatino e gemcitabina è indicato in pazienti adulti con prima recidiva di carcinoma platino-sensibile ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Fallopio o nel carcinoma peritoneale primario, che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori VEGF o altri agenti mirati al recettore VEGF.</p>
EMTRICITABINA/RILPIVIRINA/TENOFOVIR DISOPROXIL	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Antivirali ad azione diretta –J05AR08</b>  <b>Eviplera®</b> GILEAD SCIENCES            fl 30 cpr <b>200 + 25 + 245 mg</b>  <b>Classe H RNRL (infettivo logo)</b></p>	<p>Trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti mai trattati in precedenza con terapia antiretrovirale e con carica virale ≤ 100.000 copie/ml di HIV-1 RNA. Come per altri medicinali antiretrovirali, il test di resistenza genotipica deve guidarne l'uso.</p>	<p>Trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) senza mutazioni note associate a resistenza alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), a tenofovir o a emtricitabina e con carica virale ≤ 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA. Come con altri medicinali antiretrovirali, a guidare l'uso di Eviplera devono essere l'analisi genotipica delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza.</p>
EVEROLIMUS	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Immunosoppressivi –L04AA18</b>  <b>Certican®</b> NOVARTIS FARMA            60 cpr <b>0,25 mg</b>            60 cpr <b>0,75 mg</b>            60 cpr sol <b>0,25 mg</b>  <b>Classe A RNR PT/PHT</b>            Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell' AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri">www.agenziafarmaco.gov.it/registri</a>).</p>	<p>Profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti, a rischio immunologico da lieve a moderato, sottoposti a trapianto renale o cardiaco allogenico. Certican deve essere utilizzato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi.</p>	<p>L indicazione precedente.</p> <p>Profilassi del rigetto d'organo in pazienti sottoposti a <b>trapianto di fegato</b>. Certican deve essere utilizzato in associazione con tacrolimus e corticosteroidi.</p>

IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Immunoglobuline –J06BA02</b>  <b>Ig Vena®</b> CSL BEHRING  <b>Venital®</b> KEDRION</p> <p>Tutte le confezioni</p> <p><b>Privigen®</b> CSL BEHRING</p> <p>ev 1 fl 100 mg/ml 25 ml  ev 1 fl 100 mg/ml 50 ml  ev 1 fl 100 mg/ml 100 ml</p> <p><b>Classe H OSP</b>  Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>).</p>	<p><u>Terapia sostitutiva</u> in caso di sindromi da immunodeficienza primaria (PID)</p> <p><u>Immunomodulazione</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Porpora trombocitopenica immune (PTI) in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica</li> <li>● Sindrome di Guillain-Barré</li> <li>● Morbo di Kawasaki</li> <li>● Trapianto allogenico di midollo osseo.</li> </ul>	<p><b>Le indicazioni precedenti</b></p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in Poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIPD), per Ig Vena® e Venital®</p> <p>Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIPD). Esistono solo esperienze limitate sull'uso delle immunoglobuline endovenose nei bambini con CIPD, per Privigen®.</p>
INFLIXIMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Immunosoppressori –L04AB02</b>  <b>Remicade®</b> MSD ITALIA</p> <p>ev 1 fl polv 100 mg</p> <p><b>Classe H RRL (reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista)</b></p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Artrite reumatoide</li> <li>● Malattia di Crohn negli adulti e bambini</li> <li>● Spondilite anchilosante</li> <li>● Artrite psoriasica</li> <li>● Psoriasi</li> <li>● Colite ulcerosa: trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6 mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</li> </ul>	<p><b>Le indicazioni precedenti.</b></p> <p>Colite ulcerosa pediatrica: trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado grave, in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.</p>
PEMETREXED	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Antimetaboliti–L01BA04</b>  <b>Alimta®</b> ELI LILLY  ev 1 fl polv 100 mg  ev 1 fl polv 500 mg  <b>Classe H OSP</b></p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mesotelioma pleurico maligno non reseccabile in associazione con cisplatino</li> <li>● Carcinoma polmonare non a piccole cellule - in associazione con cisplatino come prima linea di trattamento nel carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose;</li> </ul>	<p><b>Le indicazioni precedenti.</b></p> <p>Come monoterapia per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino.</p>
RANIBIZUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p><b>Sostanze per le affezioni vascolari oculari –S01LA04</b>  <b>Lucentis®</b> NOVARTIS FARMA  iniezione intravitale 1 fl 10 mg/ml 0,23 ml  <b>Classe H OSP</b></p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD);</li> <li>● trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico;</li> <li>● trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).</li> </ul>	<p><b>Le indicazioni precedenti.</b></p> <p>Trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroidale (CNV) secondaria a miopia patologica (PM).</p>

RIVAROXABAN	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antitrombotici – B01AF01</p> <p><b>Xarelto®</b> BAYER 42 cpr riv <b>15 mg</b> 28 cpr riv <b>20 mg</b></p> <p>Classe A RR PT/PHT</p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età <math>\geq 75</math> anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.</li> <li>Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare (EP) dopo TVP acuta nell'adulto.</li> </ul>	<p>L'indicazioni precedente per la prevenzione dell'ictus in soggetti con fibrillazione atriale</p> <p>Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto.</p>
TERLIPRESSINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Ormone del lobo posteriore dell'ipofisi – H01BA04</p> <p><b>Glipressina®</b> FERRING SPA ev 5 fl <b>0,1 mg/ml</b> 8,5 ml Classe H OSP</p>	Emorragie da varici esofagee. Prevenzione delle emorragie da sclerotizzazione intravaricosa esofagea.	L'indicazione precedente Trattamento della sindrome epatorenale in pazienti con cirrosi epatica, in associazione alla somministrazione di albumina umana.
TIROTROPINA	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Test per la funzionalità tiroidea – V04CJ01</p> <p><b>Thyrogen®</b> GENZYME im 2 fl polv <b>0,9 mg</b></p> <p>Classe H RNRL (endocrinologo, medicina nucleare)</p>	Thyrogen è indicato nel test della tiroglobulina sierica (Tg) con o senza imaging con iodio radioattivo per evidenziare residui tiroidei e carcinoma ben differenziato della tiroide nei pazienti che, in seguito a tiroidectomia, ricevono una terapia ormonale soppressiva (THST). I pazienti con carcinoma ben differenziato della tiroide a basso rischio, che presentano livelli non dosabili di Tg sierica in corso di THST e nessun aumento dei livelli di Tg a seguito di stimolazione con TSH rh (ricombinante umano), potranno essere seguiti tramite dosaggio dei livelli di Tg stimolati da rh TSH.	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Thyrogen è indicato per la stimolazione pre-terapeutica in associazione con iodio radioattivo da 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq) per l'ablazione dei residui di tessuto tiroideo, nei pazienti sottoposti a tiroidectomia subtotale o totale in presenza di cancro della tiroide ben differenziato, che non evidenziano cancro tiroideo con metastasi a distanza.</p>
TOCILIZUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Immunosoppressori – L04AC07</p> <p><b>RoActemra®</b> ROCHE Tutte le confezioni</p> <p>Classe H RRL (reumatologo, internista)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento dell'<b>artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave</b> in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti RoActemra può essere dato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.</li> <li>Trattamento dell'<b>artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs)</b> attiva in pazienti di età <math>\geq 2</math> anni che <u>non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici</u>. RoActemra può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.</li> </ul>	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>In combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della <b>poliartrite idiopatica giovanile (AIGp)</b> (fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età <math>\geq 2</math> anni che <u>non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX</u>. RoActemra può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.</p>

TRASTUZUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Anticorpi monoclonali – L01XC03</p> <p><b>Herceptin®</b> ROCHE SPA ev 1 fl <b>10 mg/ml</b> 15 ml sc 1 fl <b>120 mg/ml</b> 6 ml*</p> <p>Classe H RNRL (oncologo)</p> <p>* Tale formulazione è entrata in commercio il 27/08/2014 e presenta tutte le indicazioni riportate</p>	<p>● Carcinoma mammario metastatico ● Carcinoma mammario in fase iniziale.</p> <p>Herceptin è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile)</li> <li>– dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.</li> <li>– in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.</li> </ul> <p>Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.</p>	<p>Le indicazioni precedenti</p> <p>Carcinoma mammario in fase iniziale: Herceptin è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Herceptin adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro &gt; 2 cm.</p>
USTEKINUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Inibitori dell'interleukina- L04AC05</p> <p><b>Stelara®</b> JANSSEN CILAG</p> <p>sc 1 fl <b>45 mg</b> 0,5 ml sc 1 siringa <b>45 mg</b> 0,5 ml sc 1 siringa <b>90 mg</b> 1 ml</p> <p>Classe H RRL (dermatologo, reumatologo, internista)</p>	<p>Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA.</p>	<p>L'indicazione precedente.</p> <p>Da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata.</p>