

Dicembre 2016

6

EDITORIALE

Non sempre meno é meglio

FORUM CLINICO

Ipertensione e curva J:
revisione della letteratura

Profilassi della TVP in
ortopedia

Una proposta per migliorare
l'accessibilità di alcuni
farmaci

**NOVITA SULLLE REAZIONI
AVVERSE**

**SINTESI
NORMATIVA IN
AMBITO SANITARIO**

G.U. dal 16.10.2016 al
15.01.2017
e Normativa regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Etanercept Biosimilare
(Benepali)

NET dal 16.10.2016 al
15.12.2016



InfoFarma

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



L Bozzini¹; M Bobbio²

1. Farmacista. Verona

2. Cardiologo. Torino

NON SEMPRE MENO E' MEGLIO

Forse in nessun campo della medicina esistono controversie e dibattiti tanto accesi come in quello della pressione arteriosa (PA). Per ottenere i massimi benefici, quali sono i valori pressori normali di una persona adulta sana e quelli ottimali da raggiungere in caso di ipertensione, per ridurre il rischio di eventi cardio-cerebrovascolari? La risposta a tali interrogativi è una questione della massima importanza visto il ruolo che l'ipertensione gioca nel provocare morbilità e mortalità, la grande massa di soggetti colpiti, l'incertezza tuttora esistente sui limiti pressori più favorevoli. A questo proposito, basti ricordare che la maggior parte delle ultime linee guida sull'ipertensione (2013), rispetto alle precedenti (2007) ha modificato, in genere **umentandoli**, i valori della PA che devono essere raggiunti con la terapia.

Un ruolo importante in questo contesto gioca il fenomeno della **curva J**, a cui è dedicato il primo articolo di questo numero di InfoFarma; per curva J s'intende l'aumento di eventi cardiovascolari quando la riduzione della PA raggiunge valori troppo bassi, al di là di una determinata soglia.

I risultati dello studio SPRINT¹, presentati in un recente articolo di InfoFarma (3-4/2016), hanno dimostrato che tanto più basso è il livello di PA raggiunto (almeno fino a valori di 115 mm Hg per la PAS e di 75 mmHg per la PAD), tanto più marcata è la riduzione di eventi cardiovascolari. Tuttavia, un po' sorprende che a distanza di più di più di un anno dalla pubblicazione dei risultati dello studio, nonostante qualche (raro) invito alla revisione delle linee guida sull'ipertensione, non risultino finora modificate.

Lo stato di incertezza su che cosa fare è evidente. A questo proposito, basta leggere un recente editoriale del New England Journal of Medicine² (settembre 2016), il giornale che ha pubblicato lo SPRINT, che, in collaborazione con National Heart Lung and Blood Institute e National Institute of Health (sponsor indipendente dello studio), propone e sponsorizza un'iniziativa assai originale ad opera di studiosi in materia: ri-analizzare i dati dello studio SPRINT (disponibili da novembre 2016 in una piattaforma dedicata), sia da soli che accorpate a quelli di altre indagini (metanalisi). La finalità dichiarata di tale iniziativa è di generare nuove conoscenze, che consentano di capire meglio come trattare i pazienti ipertesi. Ma è altresì una decisione rilevante e significativa del NEJM, che assume in impegno a sostegno dell'accesso, della trasparenza e della condivisione di dati della ricerca. Nel frattempo, la questione di come trattare e, soprattutto, con quale intensità trattare il paziente iperteso, in particolare ad alto rischio CV, rimangono tuttora senza risposta. Qual è il valore ottimale della pressione arteriosa al di sopra e al di sotto del quale aumenta il rischio cardiovascolare? Forse i risultati dello studio SHOT³, attualmente in corso, potranno fornire informazioni sui trattamenti più opportuni, per lo meno in determinati gruppi di pazienti (ipertesi con pregresso ictus o TIA).

Non verrà comunque risolto il problema, particolarmente rilevante sul piano clinico, dell'**individualizzazione** della terapia. I trial e le metanalisi non sono in grado di fornirci una risposta alle necessità di un singolo individuo, ma solo e sempre alcune indicazioni di massima che il medico deve elaborare per trovare la soluzione più adatta per quel determinato paziente. E ciò combinando alcune informazioni: *lower is better*, l'esistenza di un il valore ottimale al di sotto del quale è meglio non abbassare la pressione, l'età, le patologie concomitanti o pregresse (infarto, ictus, diabete, insufficienza renale, ecc), il rischio di cadute, le aspettative del paziente, il benessere soggettivo, ecc. Non va dimenticato infine che non è possibile costringere delle persone a una vita miserevole a causa dell'ipotensione indotta, con speranza di far loro guadagnare qualche anno di vita o con invece il rischio di ridurre loro la durata della vita se si è inconsapevolmente oltrepassata la curva J. Probabilmente il concetto *one rule fits all* non funziona in medicina dove le variabili che caratterizzano la vita di una persona sono tantissime, non indagabili e spesso imprevedibili.

Sembra emergere chiaramente che non esista un valore ottimale valido per tutti i pazienti ipertesi (e magari per lo stesso paziente nel corso degli anni) e, pertanto, dopo tante ricerche, contrasti e discussioni, conviene rifarci al buon senso: "riduci la pressione, ma non esagerare". In cui non esagerare è un concetto che va applicato a quel singolo caso, soppesando con il paziente i benefici futuri con gli effetti indesiderati della terapia antipertensiva. In tale ottica, ed è una buona notizia, si muove l'atteggiamento prudente e conservativo della maggior parte degli esperti e delle società scientifiche e/o istituzioni, che ritengono tuttora accettabili e non modificabili le soglie di pressione sistolica e diastolica finora in atto (ovvero precedenti ai risultati dello studio SPRINT).

1. Wright JT et al for the The SPRINT Research Group. N Eng J Med. 2015; 373: 2103-16
2. Drazen JM et al. N Engl J Med 2016; 375:1182-3.
3. Zanchetti A et al. J Hypertens 2014;32:1888-97.

Bozzini L¹.
Font M²
1.Farmacista.
Verona
2.ULSS 20 Verona

IPERTENSIONE E CURVA J: REVISIONE DELLA LETTERATURA

La verità era uno specchio che, cadendo, si rompe. Ciascuno ne prese un pezzo e, vedendosi riflessa la propria immagine, credette di possedere l'intera verità.

Rumi

Ipertensione: una condizione 'essenziale'?

Più di un secolo è passato da quando Eberhard Frank coniò il termine 'ipertensione essenziale' quando scrisse: *"poiché in questa malattia l'evento primario è l'aumento del tono nelle piccole arterie di tutto l'organismo, il che porta ad un aumento della pressione arteriosa (PA), in seguito chiamerò questo fenomeno ipertensione essenziale (essentielle hypertonie)"*¹. Frank ed altri studiosi del tempo, riscontrando l'insorgenza di tale condizione in un numero crescente di soggetti al crescere della loro età, ritennero che l'ipertensione fosse una condizione atta a preservare la perfusione degli organi a fronte di un aumento della resistenza vasale sistemica, servendo a forzare il sangue nei distretti dell'organismo. Da qui, l'**essenzialità** dell'aumento pressorio.

Fino agli anni 70 del secolo scorso, notevole credito fu accordato a tale concetto, tanto che affermazioni datate del tipo *"... per quanto ne sappiamo, l'ipertensione potrebbe essere un meccanismo di compensazione che non deve essere alterato anche quando fosse certo che potremmo controllarlo"*² e *"l'aumento della PA potrebbe essere una risposta naturale per garantire una circolazione congrua in cuore, cervello e reni"*³, hanno continuato a godere di attualità in articoli e testi di medicina.

Non deve pertanto sorprendere la riluttanza di molti medici a sottoporre i pazienti a terapia antipertensiva, anche in caso di emergenze, a partire dalla considerazione che un brusca riduzione pressoria avrebbe potuto aumentare la patologia di organi vitali, originando insufficienza renale, encefalopatia, ischemia coronarica, così come provocare direttamente infarto miocardico (IM), ictus e morte⁴.

Lower is better

Nel corso degli anni 70-80 del secolo scorso, in seguito ai risultati di studi condotti, si venne progressivamente ad allentare la posizione prudentiale del trattamento antipertensivo e ad enfatizzare gli effetti benefici della riduzione pressoria nella maggior parte degli stati ipertensivi.

L'assioma **"lower is better"** - vale a dire tanto più bassa è la PA, tanto maggiore è il beneficio in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV) e riduzione del rischio di morbidità e mortalità CV - è stato il principio dominante nel campo dell'ipertensiologia.

In base ad una metanalisi di ampie dimensioni si era giunti a dedurre che l'abbassamento della PA si accompagnava a una ridotta incidenza di eventi CV, senza alcuna evidenza di soglie sfavorevoli, almeno fino a una pressione arteriosa sistemica (PAS) di 115 mmHg e una pressione arteriosa diastolica (PAD) di 75 mmHg⁵. Altri studi osservazionali e l'analisi di grandi database epidemiologici avevano ulteriormente dimostrato una riduzione di eventi ischemici cardiaci, cerebrali e della mortalità per cause CV in individui con PAS <120 mmHg e PAD <85 mmHg. Tale indagine rafforzò il concetto *lower is better*, così che la correlazione fu considerata una verità di per sé evidente e indiscutibile, osservabile sia negli ipertesi trattati anche senza complicanze CV, sia in individui ad alto rischio pur se inizialmente normotesi⁶.

Il fenomeno della curva J

Anche se a cavallo del nuovo millennio *lower is better* era l'assioma prevalente in medicina, restavano alcune perplessità circa la possibilità che un trattamento antipertensivo potesse diventare rischioso anziché essere sempre benefico. Quasi 40 anni fa (1979) uno studio di piccole dimensioni sollevò il dubbio che un trattamento troppo aggressivo fosse in grado di aumentare le complicanze CV, per eccessiva riduzione della PAD: confrontando i valori pressori di 169 soggetti in trattamento da 6 anni, venne segnalato che, rispetto ad una PAD di 100-109 mmHg, una più bassa, 90 mmHg, risultava associata ad un rischio 5 volte maggiore di IM⁷. Furono però Cruickshank e coll., in uno studio apparso nel 1987 e condotto su 902 pazienti con ipertensione da moderata a grave, a descrivere per primi il fenomeno della curva J, evidenziando un aumento della mortalità cardiovascolare quando la PAD scendeva tra 85-90

mmHg, anche se solo in soggetti con patologia coronarica⁸.

Ciò dava origine all'ipotesi che una riduzione della PA a valori troppo bassi, al di là di una determinata soglia (nadir), fosse tutt'altro che benefica. Più specificamente, esisterebbe un andamento a forma di J quale espressione di una correlazione tra incidenza di eventi di morbilità e variazioni pressorie: gli eventi si riducono al decrescere della pressione per poi aumentare bruscamente quando questa raggiunge il valore di nadir.

Possibili meccanismi del fenomeno della curva J

L'ipotesi che una PA ottenuta con trattamenti antipertensivi presenti una curva a J relativamente ad eventi CV trova origine innanzitutto a considerazioni di buonsenso e a dati fisiologici. Il primo afferma che deve esistere un valore di PA al di sotto del quale la perfusione e la funzione degli organi sono compromesse e, di conseguenza, un target pressorio troppo basso non può che provocare effetti negativi su morbilità e mortalità⁹. Ciò è confermato da studi di fisiologia, in cui è dimostrato che in organi vitali, come cervello, cuore, reni, esistono meccanismi di autoregolazione in grado di indurre vasodilatazione e mantenere la perfusione costante quando la PA si riduce progressivamente; ma ciò fino ad un certo limite, oltre il quale un'ulteriore riduzione si accompagna ad una forte caduta del flusso circolatorio⁹.

A livello cardiaco, la circolazione coronarica è caratteristica e specifica avvenendo in massima parte nella fase di diastole, in quanto il miocardio, quando si contrae, comprime i vasi intramiocardici ostacolando il flusso di sangue¹⁰. Se la dilatazione delle coronarie è massimale, un'ulteriore riduzione della PA si traduce in un calo del flusso perfusionale e, specie in presenza di lesioni stenotiche delle coronarie - ad esempio in soggetti con diabete mellito, malattia coronarica, ipertrofia del ventricolo sinistro - per mantenere il flusso distale oltre la stenosi è richiesto uno spostamento verso l'alto della pressione di perfusione. Ne consegue che una minor tolleranza alla riduzione della PAD e un ulteriore progressivo calo dei suoi valori potrebbe abbassare la pressione di perfusione coronarica ad un livello critico,

intensificando l'ischemia e potenzialmente causando un evento CV^{10,11}. In definitiva, un'eccessiva riduzione dei valori della PAD mette maggiormente a rischio il cuore, comportando un marcata riduzione del flusso coronarico e conseguente ischemia del miocardio. Se ciò avviene, e specie se si è in presenza di soggetti ad alto rischio CV, può manifestarsi IM anche con valori pressori considerati "fisiologici".

A sostegno della curva J

In base ai risultati di numerosi studi osservazionali, molti dei quali ottenuti da analisi post hoc di trial clinici d'intervento, randomizzati e controllati, è stata osservata una correlazione a forma di J tra riduzioni della PA ed eventi CV. In altri termini, se confrontati a riduzioni pressorie più contenute a partire da livelli inizialmente più elevati, non sono stati riscontrati ulteriori effetti protettivi a livello CV dipendenti da riduzioni oltre un a certa soglia, quanto piuttosto una loro attenuazione o scomparsa⁹. La **Tabella 1** riporta sinteticamente alcuni studi in cui è stata discussa la presenza della curva J.

I risultati dei vari studi possono essere sintetizzati nel modo di seguito riportato⁹.

- a) Una maggiore incidenza di eventi CV è stata osservata con riduzioni più spinte rispetto a riduzioni meno aggressive sia della PAS che della PAD.
- b) I valori di PAS e PAD, al di sotto dei quali aumenta il rischio CV, sono differenti tra diversi studi, a dimostrazione che i valori pressori di nadir differiscono tra gruppi diversi di soggetti¹².
- c) Il fenomeno della curva J è stata associato sia alla comparsa di eventi fatali che a severe complicanze CV (scompenso cardiaco, IM, ictus) e renali (deterioramento della funzione renale).
- d) Le osservazioni di cui sopra sono state evidenziate in popolazioni di pazienti tra loro molto diverse, anche se nella maggior parte dei casi la frequenza degli eventi è stata riscontrata in soggetti con elevato rischio CV (es. diagnosi di PA sistolo-diastolica iniziale marcatamente elevata, ipertensione sistolica isolata, coronariopatia, età avanzata, presenza di più fattori di rischio CV, danno d'organo)⁹.

Tabella 1. Caratteristica degli studi che hanno valutato il fenomeno della curva J nell'ipertensione (da Kang YY et al. The J-Curve phenomenon in hypertension. *Pulse* 2016;4:49-60 - modificato)

Primo autore o acronimo (Anno)	Totale soggetti	Età (anni) all'ingresso	Patologia	Commenti
Studi osservazionali prospettici				
Stewart (1979) ⁷	169	Età di mezzo	Iipertensione non complicata trattata	Prima descrizione di curva J espressione di correlazione tra valori pressori ed eventi CV
Cruickshank (1987) ⁸	932	17-77	Iipertensione moderata- severa trattata	Aumento della mortalità CV con PAD al di sotto di 85 mmHg
Analisi post hoc di RCT su trattamenti antipertensivi				
INVEST (2006) ¹³	22.576	≥50	Iipertensione e coronaropatia	Diminuzione di incidenza di morbilità e mortalità CV per riduzione di PAD tra 80-89 mmHg, con aumento progressivo per valori <80-70 mmHg
INVEST (2006) ¹⁴	6.400 pazienti diabetici dei 22.576	≥50	Iipertensione, coronaropatia e diabete mellito	Diminuzione eventi CV per riduzione PAS da >150 a 130-139 mmHg, aumento per PAS <130 mmHg, con rischio più che raddoppiato con valori pressori scesi a 110 mmHg
ONTARGET (2008) ^{15,16}	25.588	>55	Patologia vascolare (coronaropatia, ictus, TIA, arteriopatia periferica) o DM2 e danno d'organo	Diminuzione incidenza di eventi CV per riduzione PA da 145/82 a 133/76 mmHg; nuovo aumento per PA tra 116/68 e 125/72 mmHg. Maggior numero di eventi avversi (ipotensione, sincope, disfunzione renale, iperkaliemia) per riduzione più marcata della PA.
PROFESS (2011) ¹⁷	20.332	≥50	Ictus ischemico non cardioembolico recente	Per diminuzione di PAS da ≥150 mmHg a 140-149 mmHg e a 130-139 mmHg riduzione progressiva del rischio di morbilità e mortalità CV. Per ulteriore riduzione <130 e <120 mmHg, aumento del rischio con valori anche maggiori di quelli osservati in soggetti trattati con target 140-149 mmHg
VALUE (2015) ¹⁸	15.245	≥55	Iipertensione e alto rischio CV	Curva possibile per valori di PA <130/80 mmHg. Una riduzione aggressiva può non offrire vantaggi sostanziali, eccetto forse in soggetti o condizioni in cui il rischio di ictus è maggiore
Analisi post hoc di RCT su altri target indagati				
OPTIMA (2009) ¹⁹	477	>60	Demenza, decadimento cognitivo	Il grado di declino cognitivo mostra una forma a J dipendente dalla PAD
TNT (2010) ²⁰	10.001	36-75	Coronaropatia e LDL <130 mg/dl clinicamente manifesti	Aumento esponenziale del rischio di eventi CV (eccetto ictus) per PA <110-120/60-70 mmHg
PROVE IT (2010) ²¹	4.162	≥18	Sindrome coronarica acuta	Target pressori troppo bassi (specie se <110/70 mmHg) possono essere rischiosi
VADT (2011) ²²	1.791	60,4 (media)	Iipertensione e DM 2	Rischio elevato per PAD < 70 mmHg

Contro la curva J

Da parte di diversi studiosi è stata messa in discussione l'esistenza di una correlazione a forma di J tra PA e morbilità e mortalità CV, in quanto derivata prevalentemente da dati epidemiologici di studi osservazionali. Le obiezioni principali sollevate sono che:

- il numero di pazienti e di eventi in sottogruppi di pazienti con PA più bassa (quelli in cui si verificano aumenti del rischio CV) può essere molto piccolo⁹;
- l'approccio post hoc all'analisi dei dati comporta il confronto tra i gruppi non randomizzati: quelli in cui la riduzione della PA è maggiore e il valore assoluto raggiunto è il più basso, (che di solito mostrano il profilo peggiore di rischio CV) rispetto a quelli in cui la riduzione della PA è meno pronunciata o il valore pressorio raggiunto è più alto⁹.

La causalità inversa

Le due obiezioni principali contro la curva J (riportate in "Contro la curva J") derivano dall'ipotesi che i risultati degli studi osservazionali siano conseguenti a causalità inversa, il che significa che un maggiore rischio CV, originariamente già presente o residuale nei soggetti ipertesi, determini una più consistente caduta pressoria e una maggiore incidenza del numero di outcome negativi. Esisterebbero pertanto errori intrinseci nell'identificazione delle soglie dei fattori di rischio e curve a forma di J per cui la correlazione non lineare potrebbe erroneamente derivare da processi di selezione, comuni negli studi di coorte prospettici²⁴. Quando si selezionano gli individui per la partecipazione a questo tipo di studi in base a un pregresso stato di malattia, esiste la probabilità che il rischio primario sia confuso con altri fattori di rischio già presenti (scarsa funzionalità ventricolare sinistra, arterie sclerotiche, cattive condizioni di salute generale) responsabili sia di valori bassi di PAD che dell'aumentato del rischio di eventi coronarici²⁵.

È importante sottolineare che, se questi fattori di rischio confondenti agiscono in combinazione con il rischio primario, come avviene in caso di malattie CV, allora l'effetto complessivo è una distorsione non lineare della correlazione PA e rischi CV (la distorsione è anche denominata regression dilution bias). Tale distorsione esiste di norma in studi di outcome di patologie CV e può produrre una soglia apparente o una relazione a curva J, anche se la vera relazione di base è lineare²⁴.

Nel 1990 è stato pubblicato uno studio, condotto su una popolazione di 420.000 pazienti arruolati in nove grandi studi osservazionali prospettici, in cui era stata studiata la possibile relazione tra andamento tra PAD, ictus e patologia coronarica. Non fu evidenziata alcuna curva J dopo

revisione degli outcome, ritenuti non correttamente valutati per causalità inversa (*regression dilution bias*), suggerendo che nella larga maggioranza degli individui la riduzione della PAD non determinava un maggior rischio di patologia CV²³.

In linea con i dati della metanalisi²³, sono i risultati di uno studio prospettico, randomizzato denominato HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)²⁶ del 1998. In una popolazione di 19.193 pazienti, con PAD iniziale di 100-115 mmHg (media 105 mmHg) e randomizzati in tre gruppi di trattamento, era prevista una riduzione della PAD rispettivamente a target ≤ 90 , ≤ 85 , ≤ 80 mmHg. Per qualunque valore pressorio raggiunto, si sono osservate, una riduzione della mortalità e una bassa percentuale di eventi CV, e quindi nessuna evidenza di una curva-J nella popolazione indagata²⁶. La riduzione assoluta della PAD osservata in tutti e tre i suindicati gruppi è risultata simile (20,3-22,3-24,3 mmHg rispettivamente) ma comunque, si è attestata a valori superiori a quelli in cui si può manifestare la curva J. In definitiva, anche se lo studio HOT non fornisce una dimostrazione della curva J, tuttavia neppure la smentisce⁹.

A partire dai risultati dello studio HOT²⁶, è sembrato ragionevole concludere che, negli ipertesi senza problemi di cardiopatia ischemica, l'abbassamento della PAD fino a 80 mmHg era sicuro, ma non conveniva oltrepassare tale limite in caso di coronaropatia.

Tra il 2007-2015 sono stati pubblicati numerosi studi di confronto tra riduzioni della PA intensiva e meno intensiva, valutando gli outcome clinici indagati e mettendo altresì in rilievo il fenomeno della curva J. Una sintesi di tali studi su quest'ultimo aspetto è riportata in **Tabella 2**.

Studio SPRINT³⁵

Allo studio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) InfoFarma ha dedicato una valutazione molto approfondita nel n. 3-4 del 2016³⁶. In sintesi, le principali caratteristiche e i risultati dell'indagine sono di seguito riportati³⁵.

- SPRINT è uno studio clinico prospettico di confronto in aperto fra una terapia intensiva dell'ipertensione (target PAS <120 mmHg) rispetto a una standard (PAS <140 mmHg) in pazienti ipertesi ad alto rischio CV.
- È il più grande studio di questo genere fino ad ora condotto finalizzato a valutare l'impatto di

una PA portata a livelli più bassi di quelli attualmente raccomandati in soggetti con patologie CV e renali gravi, con l'esclusione dei pazienti con DM2 o pregresso ictus cerebrale.

- Endpoint primario: composito di infarto del miocardio, sindrome coronaria acuta, ictus,

scompenso cardiaco acuto, morte per cause cardiovascolari; endpoint secondario: i singoli componenti dell'endpoint composito o morte per qualsiasi causa.

Tabella 2. Caratteristica degli studi di confronto tra riduzione della PA intensiva vs meno intensiva (da Kang YY et al. The J-Curve phenomenon in hypertension. *Pulse* 2016;4:49-60 - modificato)

Primo autore o Acronimo (anno pubblicazione)	N totale soggetti	Età (anni) all'ingresso	Pazienti e patologia	Trattamento o target pressorio	Commenti relativamente alla curva J
Trattamento della PA intensivo vs meno intensivo senza obiettivi predefiniti					
ADVANCE (2007) ²⁷	11.140	≥55	Iperensione e diabete tipo 2	Combinazione di perindopril/ indapamide vs placebo	Nessuna evidenza di curva J
NAVIGATOR (2010) ²⁸	9.306	≥50	Coronaropatia, fattori di rischio CV o alterata tolleranza al glucosio	Valsartan vs placebo	Valsartan riduce del 21% il rischio di ictus ma non di eventi CV
ROADMAP (2011) ²⁹	4.447	18-75	Iperensione e diabete tipo 2	Olmesartan vs placebo	Durante il trattamento in doppio cieco, tasso più alto di eventi CV nei soggetti con preesistente coronaropatia del quartile più basso di riduzione della PAS e in quelli del quartile più alto di riduzione della PAS
Trattamento della PA intensivo vs meno intensivo con obiettivi predefiniti					
ACCORD-BP (2007) ³⁰	4.733	>55	Iperensione e diabete tipo 2	PAS <120 vs <140 mm Hg	Differenze non significative di eventi CV
JATOS (2008) ³¹	4.418	65-85	Iperensione	PAS <130 vs <140 mmHg	Differenze non significative di eventi CV
VALISH (2010) ³²	3.260	70-84	Iperensione sistolica isolata	PAS ≥140 - ≤150 vs < 140 mm Hg	Differenze non significative di eventi CV
INTERACT2 (2013) ^{33,34}	2.839	63,2 media	Emorragia intracereb. PAS 150-220 mmHg	Riduzione PA intensiva (<140 mmHg) vs meno intensiva	Migliori risultati su eventi CV con riduzione intensiva della PA

- Nello studio sono stati arruolati 9.361 soggetti, di età ≥50 anni, suddivisi a random in due gruppi di trattamento in base ai target di PAS da raggiungere.

(rispetto alla media pianificata di 5 anni), in ragione di una manifesta superiorità del

trattamento intensivo rispetto a quello standard.

- Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo un follow-up mediano di 3,3 anni

- Rispetto a quest'ultimo, il trattamento intensivo ha ridotto le percentuali di eventi

cardiovascolari, quali infarto e scompenso cardiaco, ictus, di quasi un terzo e il rischio di decesso di circa un quarto.

- Gli eventi avversi gravi (letali o clinicamente disabilitanti, oppure necessitanti di ospedalizzazione) sono risultati complessivamente simili nei due gruppi dello studio: rispettivamente 38,3% in quello trattato in modo intensivo e 37,1% in quello standard.
- Gli eventi avversi gravi correlati ad ipotensione, sincope, alterazioni degli elettroliti (iposodiemia ed ipopotassiemia), danno renale acuto o insufficienza renale acuta sono risultati invece statisticamente più elevati nel gruppo in terapia intensiva rispetto al gruppo in trattamento standard (4,7% verso 2,5%).
- I risultati dello studio SPRINT evidenziano che in pazienti ad alto rischio CV, ma non diabetici, ridurre la PAS a 120 mmHg migliora la prognosi cardiovascolare, ma aumenta l'incidenza di eventi avversi gravi³⁶.
- Le conclusioni che si possono trarre dallo studio è che, anche negli ipertesi ad alto rischio CV, tanto più basso è il livello di PA raggiunto tanto più marcata è la riduzione di eventi CV, e ciò almeno fino a valori di 115 mmHg per la PAS e 75 mmHg per la PAD³⁶.

Un Editoriale di accompagnamento allo studio SPRINT sottolinea che, siccome esistono sempre più dati non favorevoli all'esistenza della curva J ai livelli pressori in precedenza considerati come non superabili, e sono dimostrati i grandi benefici di un trattamento antipertensivo aggressivo, non dovrebbero più esistere motivi per non applicare l'approccio "lower is better" anche a pazienti anziani o a rischio elevato³⁷. Una seconda considerazione degli editorialisti è che SPRINT ridefinisce gli obiettivi target della PA spingendo a migliorarne il trattamento³⁷. In InfoFarma n. 3-4 del 2016³⁶ sono state espresse allo studio Sprint alcune riflessioni critiche, a cui rimandiamo il lettore.

Quali sono i valori pressori target attualmente indicati?

La possibilità di ampie differenze tra gruppi di pazienti della soglia di PA al di sotto della quale si manifestano ipoperfusione e danno, e forse anche di variazioni pressorie nel singolo individuo con la progressione della malattia o dell'età, nonché la

presenza di particolari condizioni cliniche (coronaropatia, presenza di danno d'organo, evento CV recente ed età avanzata), obbligano a non sottovalutare l'eventuale comparsa di una curva J⁹. Oltre a ciò, possono contribuire all'insorgenza di nadir pressori pericolosi anche l'imprevedibilità del grado di riduzione della PA raggiungibile con trattamenti antipertensivi farmacologici e non.

Tali preoccupazioni sono state condivise dagli estensori delle attuali linee guida europee ESH-ESC dell'ipertensione (del 2013), che consigliano di non optare per obiettivi PA aggressivi, preferendo invece strategie più conservative e sicure.

In pratica, rispetto alle precedenti linee guida del 2007, sono stati elevati i valori pressori da raggiungere con il trattamento nei pazienti con DM2, pregressa patologia CV, malattia renale avanzata, da <130/90 a <140/90 mmHg (140/85 mmHg nel DM2) e i valori sistolici da perseguire negli anziani tra 140 e 150 mmHg³⁸.

I dati che verranno: Studio SHOT

Stroke in Hypertension Optimal Treatment (SHOT) è un trial di prevenzione secondaria attualmente in corso, promosso dall'*European Society of Hypertension* e *Chinese Hypertension League*, che intende arruolare 7500 soggetti ipertesi, di età ≥ 65 anni, colpiti da ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) 1 - 6 mesi prima della randomizzazione³⁹. I pazienti sono suddivisi in tre gruppi: uno, in cui la PAS dovrebbe essere portata e mantenuta mediante trattamento ad un target inferiore a 145-135 mmHg; un secondo, in cui l'obiettivo pressorio è tra 135-125 mmHg; un terzo, in cui la soglia della PAS è inferiore a 125 mmHg. L'outcome primario è rappresentato da ictus fatale o non fatale ricorrente, ma altrettanto importanti sono gli outcome clinici secondari quali un composito di eventi CV maggiori, il declino cognitivo e la demenza.

E' probabile che i risultati dello SHOT possano dare informazioni anche sull'esistenza o meno della curva J, in quanto il trial è strutturato a tre livelli di trattamento, potendo quindi offrire chiarimenti in merito al rischio di eventi CV che dovessero manifestarsi o essere meno efficacemente prevenuti con una PAS (o PAD) al di sotto di un determinata soglia³⁹.

Conclusioni

- La PA svolge un ruolo di fondamentale affinché la perfusione del sangue nell'organismo sia ottimale
- E' un dato indiscutibile che esistono valori pressori al di sotto dei quali può verificarsi una rilevante ipoperfusione a danno di organi e tessuti. Ciò è particolarmente evidente a livello CV, per cui la correlazione tra PA ed outcome CV non è lineare ma necessariamente a forma di J.
- Non sono noti al presente i limiti di nadir pressori raggiungibili tramite trattamento antipertensivo, al di sotto dei quali la perfusione è ridotta a tal punto da compromettere la funzionalità CV.
- La domanda è se la curva J possa verificarsi all'interno di intervalli considerati fisiologici di PA, se cioè il punto di flessione della linea esista nel range di valori pressori comunemente raggiunti nel trattamento della popolazione dei pazienti ipertesi.
- Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile individuare un livello di PA valido per tutti i pazienti: i nuovi studi potranno suggerire livelli pressori vantaggiosi per la maggior parte dei pazienti ipertesi o per gruppi di pazienti?
- I benefici ottenibili con un controllo ottimale della PA potrebbero variare in rapporto a patologie concomitanti: una PAS di 120 mmHg, rispetto a una di 140 mmHg, potrebbe prevenire l'ictus nei pazienti diabetici³⁰ e lo scompenso cardiaco nei pazienti non diabetici³⁵.
- La disponibilità in merito di dati approfonditi è un problema non da poco, perché clinicamente fondamentale per la gestione pratica dell'ipertensione.
- In numerosi studi osservazionali è stato evidenziato che in alcune condizioni cliniche, ma soprattutto in presenza di rischio CV elevato o molto elevato, la parte ascendente

sinistra della curva J può originare a valori pressori raggiungibili con trattamenti antipertensivi⁹.

- E' possibile dimostrare se e quando una curva J abbia origine durante un trattamento antiipertensivo solo mediante studi randomizzati, in grado di confrontare gli effetti di differenti valori pressori ottenuti in una popolazione di soggetti in cui sia assicurata inizialmente l'identità delle caratteristiche demografiche e cliniche⁹.

Riferimenti Bibliografici

1. Frank E. Deutsches Archiv Fur Klin. Medizin 1911;103:397-4.12)
2. White P. Heart Disease 1st edition. New York, NY: McMillan, 1931
3. Tice F. Practice of Medicine 1st edition. Hagerstown, MD: W.F. Prior Company, Inc. 1924
4. Grossman E et al. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276:1328-31
5. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13 .
6. Mancia G et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58
7. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; 1:861-5
8. Cruickshank J et al. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1: 81-4
9. Mancia G et al. Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the j-curve. Pro side of the argument. *Hypertension* 2014; 63: 29-36
10. Dudenbostel T et al. J curve in hypertension. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2012; 6:281-90
11. Polese A et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83: 845-53
12. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2837-84
13. Messerli FH et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann intern Med.* 2006; 144: 884-93
14. Cooper-DeHoff RM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among

- hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010; 304: 61-68
15. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59
 16. Sleight P et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *Hypertens*. 2009; 27:360-9
 17. Obviagele B et al. for PROFESS Investigators. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306: 2137-44
 18. Mancia G et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 955-64
 19. Razay G et al. Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 28:70-4
 20. Bangalore S et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010; 31:2897-908.
 21. Bangalore S et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; 122: 2142-51
 22. Anderson RJ et al for VADT study grup. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 34-8
 23. MacMahon SW et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74
 24. Marschner IC et al. Biases in the identification of risk factor thresholds and J-curves. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 824-31
 25. Sverre E et al. The J-curve phenomenon revisited again: SPRINT outcomes favor target systolic blood pressure below 120 mmHg. *Blood Pressure*. 2016; 25:1-3
 26. Hansson et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998; 351:1755-62
 27. The ADVANCE Collaborative Group: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40
 28. The NAVIGATOR Study Group: Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-1490
 29. Haller H et al. ROADMAP Trial Investigators: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-17
 30. The ACCORD Study Group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585
 31. The JATOS Study Group: Principal results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115-27
 32. Ogihara T et al. Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group: Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56:196-202
 33. Anderson CS et al. for the INTERACT2 Investigators: Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-65
 34. Manning L. et al. INTERACT2 Investigators: Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 364-73.
 35. The SPRINT Research Group: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16
 36. Bozzini L. Ridurre la pressione sistolica a meno 120 mmHg: il bilancio dello studio SPRINT. *InfoFarma* 3-4; 201: 13-17. In https://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Infarma_n3-4_2016.pdf
 37. Perkovic V et al. Redefining Blood-Pressure Targets — SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015; 373: 2175-78
 38. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357
 39. Zanchetti A et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens* 2014;32:1888-1897

GALLO U¹, GRION AM¹, TINJALA DD¹, MISICIO M², PENGO V³

¹ Farmacista - Dipartimento Interaziendale Politiche del Farmaco, Ulss 16 Padova
² UO Farmaceutico-Protetico-Dispositivi medici, Regione del Veneto
³ UOC Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Padova

PROFILASSI CON ANTICOAGULANTI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CASO DI INTERVENTI SUL GINOCCHIO IN ARTROSCOPIA E DI APPLICAZIONE DI APPARECCHI GESSATI AGLI ARTI INFERIORI: CHE FARE?

Abstract

Ad oggi, in ambito ortopedico, l'impiego delle eparine/fondaparinux nella profilassi di eventi tromboembolici è rimborsato dal SSN limitatamente agli interventi di chirurgia protesica di anca, femore e ginocchio e nelle fratture di femore (ortopedia "maggiore"). Tuttavia, l'impiego di tali farmaci risulta essere molto diffuso nella pratica clinica anche per indicazioni ortopediche diverse (uso "off-label"), con

particolare riferimento ai pazienti sottoposti ad artroscopie del ginocchio o ai soggetti portatori di gessature agli arti inferiori (in assenza di interventi chirurgici), indicazioni per le quali la letteratura internazionale presenta evidenze discordanti. Scopo del presente articolo è quello di fornire un aggiornamento in merito alle attuali evidenze scientifiche sul corretto impiego degli anticoagulanti nelle sopraindicate indicazioni ortopediche "minori" e di proporre eventuali strumenti per identificare i pazienti a rischio di tromboembolismo al fine di evitare una "profilassi anticoagulante di massa".

Introduzione

Nella popolazione generale la prevalenza di un primo episodio di tromboembolismo venoso, TEV (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare), è di **1-2 casi su 1000 persone/anno** e rappresenta una significativa causa di mortalità e di future complicazioni (es. sindrome post-trombotica, ipertensione polmonare cronica). Si stima che il rischio "lifetime" per un individuo di incorrere in un episodio di TEV sia pari a circa l'11%¹.

Diversi fattori, suddivisi in predisponenti e incidenti, possono contribuire ad aumentare il rischio tromboembolico di un soggetto. Tra i **fattori predisponenti** si annovera l'età avanzata, la diagnosi di una neoplasia attiva e il riscontro di mutazioni a carico di alcuni fattori della coagulazione (es. fattore V di Leiden o variante della protrombina) che determinano la presenza di uno stato intrinseco di "ipercoagulabilità"². Condizioni patologiche acute (es. polmonite, grave insufficienza cardiaca) e il ricorso a procedure chirurgiche rappresentano invece i principali **fattori incidenti** che possono aumentare, temporaneamente, il rischio tromboembolico di un soggetto. In quest'ultimo caso le linee guida internazionali raccomandano il ricorso ad una appropriata profilassi anticoagulante declinando tempi e razionalità d'impiego a seconda della diversa tipologia di pazienti e/o di intervento eseguito.

In campo ortopedico, le principali linee guida sono d'accordo nel raccomandare l'uso di eparine a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux (FPX) nella profilassi del TEV dopo interventi ortopedici "maggiori" (chirurgia protesica di anca, femore e ginocchio o fratture femorali) mentre non evidenziano la necessità di estendere tale profilassi a **tutti** i pazienti sottoposti a procedure "minori" quali interventi in **artroscopia** e **applicazione di apparecchi gessati** agli arti inferiori^{3,4}. In quest'ambito, infatti, la letteratura si muove in una sfera di ambiguità in quanto le evidenze attualmente disponibili appaiono discordanti in merito ai diversi risultati ottenuti a seguito di una profilassi anticoagulante "estesa" e alla definizione dell'effettiva rilevanza clinica della riduzione delle trombosi venose profonde (TVP) **asintomatiche**.

Si rileva, infine, che l'uso delle EBPM e di FPX nelle suindicate indicazioni di ortopedia "minore" sono da considerarsi "off-label" e, pertanto, non rimborsate dal SSN.

Classificazione delle TVP

Clinicamente le TVP sono distinte in **prossimali**, con localizzazione al di sopra della vena poplitea (inclusa) e **distali**, ossia trombosi che si verificano al di sotto di questo livello. Il principale motivo di questa distinzione è che le complicanze emboliche importanti sono sostenute nella grande maggioranza dei casi dalle TVP prossimali e solo raramente da quelle distali. Dati di letteratura evidenziano che circa i due terzi delle trombosi osservate strumentalmente dopo un intervento

chirurgico sono confinate nel distretto sottopopliteo. **La rilevanza clinica di queste TVP distali è molto controversa in letteratura in quanto sono raramente sintomatiche e, nella maggior parte dei casi, presentano una risoluzione spontanea entro le 72 ore**⁵. Tuttavia, si stima che circa il 10-25% delle TVP distali possano estendersi nelle vene prossimali e aumentare l'incidenza di una sindrome post-trombotica agli arti inferiori caratterizzata da gonfiore, cianosi, dolore persistente e aumentato rischio di sviluppare ulcere venose e/o embolia polmonare^{5,6}.

Nella pratica clinica, un'altra classificazione delle trombosi prevede una loro distinzione in TVP **sintomatiche** e **asintomatiche**, queste ultime individuate strumentalmente in assenza di una sintomatologia da parte del paziente. Attualmente, sono due le metodiche utilizzate per la diagnosi strumentale delle TVP: la **venografia** (flebografia) e l'**ultrasonografia** (ecografia B-mode, duplex scanning, eco-color-doppler). La venografia rappresenta il gold standard per la diagnosi di TVP ma il suo impiego è limitato a causa del suo carattere invasivo che prevede la somministrazione di un mezzo di contrasto. L'ultrasonografia, per contro, pur presentando un'accuratezza e una specificità inferiore rispetto alla venografia, garantisce una maggiore praticità e sicurezza per il paziente. Come per le TVP distali, **anche per quanto riguarda la rilevanza clinica delle TVP asintomatiche esistono diverse posizioni nella letteratura internazionale, ad oggi, non ancora risolte**⁷.

Epidemiologia e profilassi delle TVP dopo artroscopia del ginocchio

L'artroscopia del ginocchio è una tecnica chirurgica mini-invasiva nella quale un artroscopio (una fibra ottica collegata ad una telecamera) viene introdotto attraverso una piccola incisione cutanea di circa 1 cm all'interno dell'articolazione. L'artroscopia trova impiego per indicazioni sia di tipo **diagnostico** che **chirurgico** (interventi di meniscectomia e sinevrectomia, asportazione di frammenti liberi, ricostruzione del legamento crociato anteriore e trapianti osteocondrali). **L'artroscopia del ginocchio rappresenta la causa più comune di intervento ortopedico**, con più di 3,5 milioni di procedure effettuate annualmente a livello

globale (circa 190.000 in Italia) che interessano soprattutto soggetti giovani⁸.

A seguito di un intervento artroscopico l'incidenza di TVP varia ampiamente a seconda dell'indagine diagnostica utilizzata. La letteratura disponibile riporta una frequenza complessiva di TVP pari al 9,9% e un'incidenza del 2,1% e dello 0,028% per quanto riguarda rispettivamente le TVP prossimali e gli episodi di embolia polmonare^{9,10}.

In merito all'efficacia di una profilassi anticoagulante, successiva ad un intervento di artroprotesi, una revisione del gruppo Cochrane, effettuata su quattro studi clinici (n=527 pazienti), evidenzia una riduzione significativa delle TVP **diagnosticate strumentalmente** a seguito dell'uso di EBPM vs placebo [RR=0,16 (IC_{95%}: 0,05-0,52), **NNT (number needed to treat) = 17**]. **Tutte le TVP rilevate erano distali**, ad eccezione di un evento di embolia polmonare (diagnosticato nel gruppo dei trattati con eparina). Per contro, il numero di eventi avversi è stato più elevato nel gruppo trattato con eparine rispetto a quello di controllo [RR=2,04 (IC_{95%}: 1,21-3,44)]; in particolare, la complicazione più frequentemente riscontrata è stata la comparsa di una **emorragia minore** [RR=2,23 (IC_{95%}: 1,99-4,99), **NNH (number needed to harm) = 20**]. Nelle conclusioni della revisione, gli stessi Autori si chiedono quale sia la rilevanza clinica delle TVP diagnosticate strumentalmente dal momento che la letteratura, in questa area clinica, risulta essere non conclusiva e, pertanto, auspicano la conduzione di futuri studi in grado di stratificare il rischio tromboembolico del paziente sulla base di fattori di rischio individuali e della tipologia di intervento artroscopico effettuato¹¹.

A questo proposito, sono stati recentemente pubblicati nel New England Journal of Medicine i dati relativi ad uno studio clinico randomizzato multicentrico (**POT-KAST**), eseguito su 1.451 soggetti sottoposti ad interventi di artroprotesi del ginocchio. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una profilassi con EBPM (2850 UI di nadroparina o 2500 di dalteparina) fino a 8 giorni dopo l'intervento (n=731) oppure nessun trattamento (n=720). L'end-point principale dello studio ha previsto la rilevazione dell'incidenza cumulativa di **tromboembolismo sintomatico** con un follow-up fino a 3 mesi dall'intervento. Al termine del periodo di osservazione, **non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i due gruppi**. In particolare, nel gruppo dei trattati con

eparina è stata riscontrata un'incidenza di TEV pari allo 0,7% mentre in quello di controllo l'incidenza è stata pari allo 0,4% [RR=1,6 (IC_{95%}: 0,4-6,8)]. La frequenza di un sanguinamento maggiore si è attestato su uno 0,1% in entrambi i bracci. Gli Autori dello studio concludono sulla **non efficacia di una profilassi anticoagulante in tutti i soggetti sottoposti ad interventi di artroprotesi del ginocchio ma, altresì, rilevano la necessità di utilizzare score predittivi specifici per individuare i pazienti a maggior rischio di sviluppare un episodio tromboembolico**¹².

Alla luce dei dati attualmente disponibili si sottolinea che **le linee guida ACCP e NICE non raccomandano una profilassi anticoagulante sistematica in soggetti sottoposti a interventi di artroscopia del ginocchio** senza anamnesi di precedenti episodi tromboembolici^{3,4}.

Epidemiologia e profilassi delle TVP a seguito di applicazione di apparecchi gessati per lesioni agli arti inferiori

Le lesioni agli arti inferiori includono una miscelanea di traumatismi che vanno dalle lesioni muscolo-tendinee acute (es. distorsioni) alle fratture. Esistono inoltre diverse modalità per l'immobilizzazione dell'arto sia per quanto riguarda il posizionamento del gesso (es. completo, parziale) sia per il tipo di presidio utilizzato (apparecchi rigidi o semirigidi).

Tale eterogeneità di variabili, associate anche alle succitate diverse modalità per la rilevazione delle trombosi, ha inevitabili ripercussioni sulle diverse stime di prevalenza di TVP ad oggi pubblicate nella letteratura in questo ambito. A questo proposito, lo studio di Bergqvist e Lowe evidenzia un **maggior numero di rischio di TVP nei pazienti gessati con frattura** (range: 24-45%) rispetto a quelli senza frattura (range: 1-16,5%). In entrambi i casi, la rilevazione delle TVP, nelle indagini considerate, **era stata effettuata attraverso indagini flebografiche e/o ultrasonografiche**¹³.

L'efficacia di una terapia anticoagulante nella profilassi della TVP, nei pazienti con applicazione di apparecchi gessati agli arti inferiori, è stata oggetto di una revisione Cochrane che ha considerato sei studi clinici controllati pubblicati nel periodo 1993-2007. Tutti gli studi si sono proposti di valutare l'eventuale riduzione delle

TVP (**rilevate strumentalmente**) associate al trattamento con EBPM rispetto al placebo per tutta la durata dell'immobilizzazione dell'arto. Gli Autori della revisione, pur registrando complessivamente una riduzione delle TVP nel gruppo dei trattati [OR=0,49 (IC_{95%}: 0,34-0,72)], sottolineano la necessità di **chiarire quale è la reale rilevanza clinica delle TVP distali** (riscontrate in maggior frequenza) e **rilevano la necessità di realizzare studi mirati ad evidenziare particolari sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare di una profilassi anticoagulante**¹⁴.

Il recente studio randomizzato **POT-CAST**, condotto in 1.435 soggetti con gessatura degli arti inferiori (90% con esiti di frattura), si è proposto di valutare l'efficacia di una EBPM (2850 UI di nadroparina o 2500 di dalteparina) vs nessun trattamento nella **riduzione delle TVP sintomatiche**. I risultati dello studio POT-CAST, pubblicati assieme a quelli del succitato POT-KAST, hanno evidenziato complessivamente una bassa prevalenza delle TVP sintomatiche sia nel gruppo trattato (1,4%) sia in quello di controllo (1,8%) con una **differenza non significativa tra le due popolazioni** [RR=0,8 (IC_{95%}: 0,3-1,7)]. Nessun evento emorragico maggiore è stato registrato nei due gruppi. Come per lo studio POT-KAST, anche in questo caso gli Autori dello studio sottolineano l'importanza di **sviluppare semplici algoritmi, di impiego routinario, per la corretta identificazione dei soggetti a maggior rischio di incorrere un episodio di TEV a seguito dell'applicazione di una apparecchio gessato**¹². Analoga posizione viene espressa dalle principali linee guida internazionali che propongono una profilassi "mirata" sui pazienti a maggior rischio di TVP piuttosto che una profilassi routinaria^{3,4}.

Quali strumenti sono disponibili per una stratificazione del rischio tromboembolico nel paziente sottoposto ad artroscopia e in quello con applicazioni di apparecchi gessati?

Nel corso degli anni sono stati sviluppati e validati alcuni modelli predittivi del rischio tromboembolico specificatamente indirizzati ad alcune categorie di pazienti. Tra i principali algoritmi si ricorda il **"Caprini Risk Assessment Model"** utilizzato per stabilire il rischio di TEV nel soggetto sottoposto ad un intervento di chirurgia "maggiore", il **"Padua Prediction Score"** impiegato per il paziente ospedalizzato per motivi non chirurgici e, infine, lo

“score Khorana” appositamente ideato per il paziente oncologico¹⁵⁻¹⁷.

Per quanto riguarda i soggetti con applicazione di **apparecchi gessati** è di recente pubblicazione lo studio di Nemeth e coll. nel quale è stato sviluppato un algoritmo predittivo del rischio tromboembolico in questa categoria di pazienti [L-TRiP(cast) score]¹⁸. Il modello, realizzato sulla base di un vasto studio caso-controllo (10.500 soggetti), ha identificato i diversi predittori correlati ad un aumento del rischio di manifestare un episodio di TEV (v. Tabella).

La somma del punteggio assegnato a ciascuna variabile consente al medico di definire il livello di rischio tromboembolico per ciascun paziente sottoposto a gessatura e, pertanto, di decidere se intraprendere o meno un’appropriata profilassi anticoagulante. A questo proposito, gli Autori dello studio consigliano, prudenzialmente, di considerare “a rischio” i soggetti con un punteggio complessivo ≥ 9 . **La facilità d’impiego e l’accuratezza del modello [AUC=0,77 (IC_{95%}= 0,66-0,87)] ne consentono il suo impiego nella pratica clinica corrente evitando, in tal modo, di ricorrere ad una profilassi anticoagulante routinaria di tutti i pazienti con apparecchio gessato.**

Per quanto riguarda invece i pazienti sottoposti ad un **intervento artroscopico**, ad oggi, non è stato sviluppato alcun score predittivo specifico. A questo proposito, tuttavia, un ampio studio di coorte realizzato su 4.833 pazienti sottoposti ad artroscopia, nell’evidenziare una bassa prevalenza di tromboembolismo sintomatico (0,2%), rileva come **fattori predittivi** di TEV l’età **avanzata** [HR=1,34 (IC_{95%}= 1,03-1,75)] e la presenza di un **ricovero ospedaliero** avvenuto immediatamente prima o dopo l’intervento [HR=14,1 (IC_{95%}= 5,3-37,6)]¹⁹.

Tabella. L-TRiP(cast) score per pazienti con applicazione di apparecchi gessati¹⁸

Variabile predittrice	Punteggio
Età ≥ 35 e < 55 anni	2
Età ≥ 55 anni	3
Sesso maschile	1
Utilizzo di contraccettivi orali	4
Diagnosi di neoplasia nei precedenti 5 anni	3
Gravidanza o puerperio	3
BMI ≥ 25 e < 35 Kg/m ²	1
BMI ≥ 35 Kg/m ²	2
Diagnosi di polmonite	3
Anamnesi personale o familiare (parenti di primo grado) di TEV	2
Comorbidità (artrite reumatoide, insufficienza renale cronica, BPCO, sclerosi multipla)	1
Ospedalizzazione nei precedenti 3 mesi	2
Allettamento nei precedenti 3 mesi	2
Interventi chirurgici nei precedenti 3 mesi	2
Anamnesi di trombosi venosa superficiale	3
Gessatura completa della gamba	5
Gessatura con caviglia libera	2
Gessatura del piede	2
Gessatura della parte inferiore della gamba	4

Legenda:

BMI: Body Mass Index

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva

TEV: tromboembolismo venoso

CONCETTI CHIAVE

– Le EBPM/FPX sono largamente utilizzate nella profilassi del tromboembolismo nei cosiddetti interventi di ortopedia “minore” (artroscopia o applicazione di apparecchi gessati). Tale uso è da considerarsi off-label.

– Ad oggi, i dati disponibili in letteratura sull’incidenza del TEV e sull’utilità di una profilassi anticoagulante routinaria per queste indicazioni sono contraddittori in quanto esiste un’ampia discussione sulla reale rilevanza clinica della prevenzione delle TVP distali.

– L’utilizzo di score predittivi, che permettano di identificare i pazienti maggiormente a rischio di TEV, può determinare un uso più appropriato delle EBPM/FPX in questi ambiti.

BIBLIOGRAFIA

- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012; 379: 1835-46
- Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*, 2010; 376: 2032-39
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patient : Antithrombotic Therapy and Prevention Thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012; 141:e278S-325S
- Hill J, Treasure T. Reducing the risk of VTE in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*, 2010; 96:873-82
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107:I-22-I-30
- Kahn SR, Ginsberg JS. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies and directions for future research. *Blood Reviews*, 2002; 16(3): 155-65
- Bounameaux H, Agnelli G. Symptoms and clinical relevance: a dilemma for clinical trials on prevention of venous thromboembolism. *ThrombHaemost*, 2013; doi:10.1160/TH12-08-0627
- Eurostat. Surgical operations and procedures statistics. Disponibile al sito: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Main_Page (accesso verificato il 18.12.2016).
- Ilahi O, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy*, 2005:21727-30.
- Hetsroni I, Lyman S, Do H, Mann G, Marx RG. Symptomatic pulmonary embolism after outpatient arthroscopic procedures of the knee: The incidence and risk factors in 418323 arthroscopies. *J Bone Joint Surg Br*, 2011; 93:47-5.
- Ramos J, Perrotta C, Badariotti G et al. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008; Issue 4. Art. N°: CD005259
- van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A et al. Thromboprophylaxis after knee arthroscopy and lower-leg casting. *N Engl J Med*, 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1613303.
- Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med*, 2002; 162:2173-76.
- Testroote M, Stigter WAH, Janssen L et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008; Issue 4. Art. No: CD006681.
- Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *SeminThrombHemost*, 1991; 17 Suppl 3:304-12.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J ThrombHaemost*, 2010; 8:2450-57.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008; 5; 111(10): 4902-07.
- Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A et al. Venous thrombosis risk after cast immobilization of the lower extremity: derivation and validation of a clinical prediction score, L-Trip(cast), in three population-based case-control studies. *PLOS Medicine*, 2015; DOI:10.1371/journal.pmed.1001899.
- Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J ThrombHaemost*, 2013; 11:1279-86.

G. Brazzale; M Font.

Farmaciste.

ULSS 20 Verona

UNA PROPOSTA PER MIGLIORARE L'ACCESSIBILITA' DI ALCUNI FARMACI

I farmaci di competenza specialistica sono sottoposti a ricetta limitativa (ripetibile o meno) e richiedono, di conseguenza la prescrizione a carico di determinati specialisti o centri autorizzati. Per quelle condizioni che richiedono un trattamento prolungato oppure cronico, l'istituzione del piano terapeutico consente la continuità del trattamento a carico del medico di medicina generale.

Tuttavia, esistono alcuni farmaci che, pur essendo limitati alla prescrizione specialistica, non possono essere prescritti dal MMG perché non hanno piano terapeutico né sono inseriti nell'elenco dei farmaci PHT.

Nei servizi farmaceutici territoriali capita spesso di ricevere telefonate da parte delle farmacie al pubblico o da parte degli assistiti a cui sono stati prescritti alcuni medicinali con obbligo di ricetta limitativa e che la farmacia non può erogare con una ricetta del MMG (ripetibili o meno).

Medicinali di Classe A con ricetta limitativa.

Si tratta di medicinali in classe A per terapie croniche. L'assistito per avere l'erogazione a carico SSN deve tornare dallo specialista ogni volta per rinnovare la prescrizione e spesso è costretto a prenotare una visita presso lo specialista che l'ha in cura solo per avere la ricetta. Il medico di medicina generale non può prescrivere tali medicinali in quanto non è previsto il Piano terapeutico e nemmeno l'inserimento nel PHT, quale continuità ospedale territorio con la possibilità di distribuzione diretta. I pazienti con codice di esenzione per patologia in terapia da lungo tempo con i farmaci sopra elencati, sono in parte agevolati dal fatto che sulla ricetta SSN è possibile effettuare la pluriprescrizione

fino a 6 pezzi per un massimo di 180 giorni di terapia, ma comunque resta il problema di accesso alla struttura ospedaliera per ottenere la ricetta con i conseguenti disagi per il paziente. Per la prima prescrizione, è giusto che lo specialista prescriva una sola confezione, tuttavia anche per le visite successive è frequente che non faccia ricorso alla pluriprescrizione creando potenzialmente un problema per la continuità del trattamento.

Un'ulteriore considerazione è che, non essendo previsto un piano terapeutico per questi farmaci, fa venire meno la comunicazione tra lo specialista ed il medico di medicina generale nel tenere eventualmente monitorata la terapia. Alcune Regioni d'Italia hanno cercato di ovviare a questa problematica prevedendo un Piano terapeutico dedicato oppure inserendo i medicinali in PHT.

Si segnala anche una discrepanza per un medicinale della tabella 1: tra prodotti contenenti lo stesso principio attivo per Kayexalate® (sodio polistirene sulfonato da 500 g) è necessaria la ricetta limitativa, mentre per le formulazioni in buste di Sorbisterit®, a base di calcio polistirene solfato con le stesse indicazioni, è sufficiente la ricetta ripetibile senza limitazioni.

La recente Nota AIFA 95 sui farmaci topici per la cheratosi attinica, include fra le varie terapie rimborsabili l'Ingenolo mebutato (Picato®), un farmaco finora in classe A con ricetta limitativa. Con la nuova Nota lo specialista deve indicare nella ricetta Nota AIFA 95, ma non essendo istituito il Piano Terapeutico, il problema per la continuità del trattamento non è comunque risolto.

Nella tabella 1 risultano elencati i farmaci in classe A sopra evidenziati

NOME	Formulazione	Principio attivo	PREZZO	CLASSE		SPECIALISTI	Proposta
PICATO®	3 tubi gel transd 150 mcg g	Ingenolo mebutato	101,34	A Nota 95	RRL	Centri ospedalieri o dermatologi	PT o PHT
PICATO®	2 tubi gel transd 500 mcg g	Ingenolo mebutato	101,34	A Nota 95	RRL	Centri ospedalieri o dermatologi	PT o PHT
INOVELON®	10 cpr riv 100 mg	Rufinamide	7,69	A	RRL	CO o specialista	PT o PHT
INOVELON®	60 cpr riv 200 mg	Rufinamide	92,15	A	RRL	CO o specialista	PT o PHT
INOVELON®	60 cpr riv 400 mg	Rufinamide	184,31	A	RRL	CO o specialista	PT o PHT
TALOXIA®	40 cpr 600 mg	Felbamato	79,11	A	RRL	CO; Ped; Neurops	PT o PHT
TALOXIA®	os sosp 1 fl 120 mg/ml 230 ml	Felbamato	95,80	A	RRL	CO; Ped; Neurops	PT o PHT
XENAZINA®	112 cpr div 25 mg	Tetrabenazina	225,84	A	RRL	Neurops; Psi; Ger	PT o PHT
PROGLICEM®	100 cps 25 mg	Diazossido	22,58	A	RRL	CO	PT/PHT*
PROGLICEM®	100 cps rigide 100 mg	Diazossido	87,39	A	RRL	CO	PT/PHT*
KAYEXALATE®	os sosp 1 fl 100 mg/g 453,6 g	Sodio polistirene solfonato	29,09	A	RRL	Int; Nef; Car	PT anomalia vs Sorbisterit che è in classe A Rr

*Per esclusivo uso di enti ospedalieri e case di cura e a dimissione avvenuta, su indicazione ospedaliera

Medicinali di Classe C con ricetta limitativa

Un'analisi a parte meritano alcuni medicinali di fascia C esitabili con ricetta limitativa. Il primo caso è il collirio di ciclosporina: per il trattamento della cheratite grave in pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco. Nella Regione del Veneto non vi sono provvedimenti specifici.

Per i farmaci a base di testosterone, è intervenuta una variazione del regime di dispensazione. Infatti, nella GU n. 259 del 6 novembre 2015 è stata pubblicata la determina del 16 ottobre 2015 che prevede la modifica del regime di fornitura di medicinali per uso umano a base di testosterone di fascia C che venivano dispensati con ricetta ripetibile.

Tali farmaci devono essere ora dispensati con una ricetta medica limitativa non ripetibile (C/RNRL) prescrivibile da centri ospedalieri o dallo specialista endocrinologo.

Per i preparati a base di testosterone, intramuscolo e gel, si segnala che molte formulazioni limitatamente per l'ipogonadismo maschile grave sono state poste dalla Regione del Veneto a carico del Servizio Sanitario (DGR n.3144/2007 e DGR n.2637 del 2013). Restano esclusi due medicinali a basso costo: Sustanon® e Testoviron® da 250 mg/ml.

Varrebbe la pena renderli concedibili a carico SSR, come hanno fatto anche alcune regioni. Gli assistiti in trattamento con questi medicinali, stabili nel tempo potrebbero beneficiare di questa terapia senza passare a Nebid®, farmaco iniettivo a più alto costo (e concedibile dal SSR).

Allargare la scelta di prodotti a base di testosterone avrebbe anche senso, tenuto conto dei ciclici problemi produttivi per alcune specialità con le relative carenze temporanee.

Nella tabella 2 risultano elencati i farmaci in classe C

NOME	Formulazione	Principio attivo	PREZZO	CLASSE		SPECIALISTI
IKERVIS®	coll 30 fl 1 mg/ml	CICLOSPORINA	242,00	C	RRL	da rendere concedibile per determinate categorie di assistiti
Formulazioni a base di testosterone transdermico						
TESTIM®	gel 30 tubi 50 mg	Testosterone	77,44	C	RNRL	concedibile SSR
TESTOGEL®	gel 30 buste 50 mg	Testosterone	75,60	C	RNRL	concedibile SSR
TOSTREX®	gel 2% tubo 60 g + dosatore	Testosterone	59,61	C	RNRL	concedibile SSR
Formulazioni a base di testosterone intramuscolo						
NOME	Formulazione	Principio attivo	PREZZO	CLASSE		SPECIALISTI
NEBID®	im 1 fl 1000 mg 4 ml	Testosterone	159,00	C	RNRL	concedibile SSR
SUSTANON®	im 1 fl 250 mg 1 ml	Testosterone	12,00	C	RNRL	Da rendere concedibile SSR come Nebid®
TESTOVIRON®	im 1 fl 250 mg 1 ml	Testosterone	10,50	C	RNRL	Da rendere concedibile SSR come Nebid®

MR Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.**CANCRO ALLA VESCICA****Ippoglicemizzanti orali****Pioglitazone,
Pioglitazone/glimepride,
Pioglitazone/metformina***Tutte le specialità*

Classe A PHT

Il 12 Dicembre 2016, la FDA ha pubblicato la conclusione della revisione sul pioglitazone, iniziata nel 2010, il cui esito ha confermato che l'ipoglicemizzante orale **può essere correlato ad un incremento del rischio di cancro alla vescica**¹.

Il primo comunicato dell'Agencia statunitense in merito a tale correlazione risale al 2010, quando l'analisi ad interim a 5 anni dei risultati di uno studio osservazionale di tipo prospettico condotto dalla ditta produttrice del farmaco aveva rilevato un aumento significativo del rischio di cancro alla vescica in seguito al trattamento con il glitazone per un periodo maggiore di due anni.

La modifica delle informazioni contenute nel RCP del pioglitazone arriva nel 2011, quando la FDA e, in Europa, l'EMA inseriscono la controindicazione dell'uso del farmaco nei pazienti con carcinoma della vescica in fase attiva o storia pregressa di questo tipo di cancro e con ematuria macroscopica di natura non accertata. Tuttavia, il rapporto beneficio/rischio del pioglitazone rimane, a giudizio di entrambe le Agenzie, positivo. Sempre nel 2011, di contro, l'Agencia regolatoria francese sospende la commercializzazione del pioglitazone sulla base di uno studio di coorte che, sulla base di un follow-up di 4 anni su più di un milione di pazienti, evidenzia un'associazione statisticamente significativa tra il farmaco e il rischio di cancro alla vescica. All'azione regolatoria della Francia fanno seguito la Germania e il Lussemburgo con la restrizione delle indicazioni d'uso del pioglitazone ai soggetti già in terapia, con esclusione dei pazienti *naive*.

Le evidenze a supporto del nuovo comunicato della FDA consistono nel follow-up a 10 anni del già citato studio osservazionale prospettico, condotto dalla ditta produttrice del farmaco, di un'analisi di tipo osservazionale condotta sui

pazienti che avevano concluso lo studio PROactive e di uno studio di coorte di tipo retrospettivo condotto su nuovi utilizzatori di antidiabetici tra il 2000 e il 2013, con un follow-up fino al luglio 2014¹. I risultati definitivi comprensivi del follow-up a 10 anni dello studio condotto dalla ditta produttrice, su un totale di 158.918 pazienti che non avevano mai assunto il pioglitazone rispetto a 34.181 utilizzatori del glitazone, hanno rilevato un incremento non significativo del rischio di cancro alla vescica (HR 1,06; IC 95% 0,89-1,26). Anche se non statisticamente significativi, gli esiti dello studio hanno mostrato una tendenza all'aumento del rischio in funzione dell'incremento della durata d'uso del pioglitazone¹.

Il secondo studio osservazionale ha incluso circa 3.600 pazienti dei 4.873 che avevano completato lo studio PROactive, seguiti per 12,8 anni. Gli esiti hanno mostrato che il rischio di cancro alla vescica, documentato dal PROactive tra i trattati con il pioglitazone rispetto ai non trattati, non persisteva durante il follow-up¹.

Il terzo ed ultimo studio, di tipo retrospettivo, ha invece documentato la correlazione tra rischio di cancro alla vescica e assunzione del pioglitazone su una coorte di nuovi utilizzatori di farmaci antidiabetici trattati tra il 2000 e il 2013, seguiti fino al luglio del 2014. Su un totale di 145.806 pazienti, di cui 10.951 trattati con il pioglitazone, dopo un follow-up medio di 4,7 anni, in 622 soggetti, dei quali 54 trattati con il pioglitazone, è stato diagnosticato un cancro alla vescica ricevuto la diagnosi (HR 1,63; IC 95% 1,22-2,19). È stata, inoltre, documentata una tendenza del rischio di cancro alla vescica statisticamente significativa in funzione dell'incremento della durata d'uso e della dose assunta di pioglitazone¹.

1. FDA Drug Safety Communications, December 12, 2016. Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increase risk of bladder cancer. www.fda.gov (accesso del 14/12/2016).

REAZIONI AVVERSE PSICHIATRICHE**Antidepressivi****Bupropione**

Zyban® Glaxosmithkline

Classe C

Farmaci per la dipendenza da nicotina**Vareniclina**

Champix® Pfizer

Classe C

A dicembre 2016, la FDA ha rimosso il boxed warning sulla correlazione potenziale tra i due farmaci impiegati per la disassuefazione dal fumo, bupropione e vareniclina, e le gravi reazioni avverse psichiatriche (effetti sull'umore, sul comportamento e sulla capacità cognitiva) presente nei loro RCP fin dal 2009¹.

Questa azione regolatoria è stata intrapresa sulla base della revisione di uno studio clinico richiesto alle ditte produttrici dei farmaci nel quale è stato evidenziato un rischio inferiore all'atteso di queste reazioni avverse¹.

Lo studio, in doppio cieco, controllato versus placebo e versus prodotti sostitutivi della nicotina, della durata di 24 settimane, condotto su 8.144 pazienti con o senza anamnesi di disturbi psichiatrici, aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della vareniclina 1 mg/2 volte die e del bupropione 150 mg/2 volte die¹.

I risultati hanno evidenziato un'incidenza di reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico simile tra i diversi trattamenti (vareniclina, bupropione, sostitutivi della nicotina e placebo) nei pazienti senza anamnesi di disturbi psichiatrici. Nella coorte di pazienti con diagnosi di patologie psichiatriche, invece, l'incidenza delle ADR neuropsichiatriche è risultata maggiore tra i trattati con la vareniclina o il bupropione (circa il 12%) rispetto ai sostitutivi della nicotina o a placebo¹.

Per quanto riguarda la vareniclina, qualche mese prima della decisione della FDA di eliminare il boxed warning sui gravi eventi psichiatrici correlabili al farmaco, **l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) statunitense** ha

pubblicato un documento nel quale ha espresso delle forti perplessità in merito alle evidenze che poi sarebbero state prese in considerazione dalla FDA per modificare il RCP della vareniclina². Tra gli aspetti dello studio citato criticati dall'ISMP, la scelta di un end point composito costituito da 12 sintomi psichiatrici, mai utilizzato prima e quindi non validato per la rilevazione degli eventi avversi poi documentati, lo scarso potere statistico e la valutazione arbitraria da parte degli investigatori dell'intensità della sintomatologia².

L'ISMP, infine, **fornisce dei dati quantitativi sulle segnalazioni pervenute alla FDA fino ad aprile del 2016 che consistono in 17.872 segnalazioni gravi di reazioni avverse psichiatriche nelle quali il primo farmaco sospetto è la vareniclina**. Sul totale delle segnalazioni, il 43% proveniva da operatori sanitari, il 38% da pazienti e il 19% da azioni legali. In merito a queste ultime, la ditta produttrice della vareniclina ha rimborsato circa 2.500 pazienti che avevano assunto il farmaco sviluppando reazioni avverse, per una cifra stimata di 300 milioni di dollari².

1. FDA Drug Safety Communications, December 16, 2016. FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings. www.fda.gov (accesso del 16/12/2016).

2. ISMP, August 2016 – Strengthen the varenicline (Chantix) boxed warning and medguide. A statement from the Institute for Safe Medication Practices. www.ismp.org (accesso del 16/12/2016).

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2 Feltre

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO G.U. e Normativa regionale dal 16.10.2016 al 15.01.2017

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Sostituzione PT palivizumab (Synagis®)

La Determina 20.10.2016 modifica il Piano Terapeutico di palivizumab (Synagis®).

La prescrizione di palivizumab è ora a carico del SSN per le seguenti **condizioni cliniche**:

- Bambini nati con età gestazionale inferiore o uguale alle 29 settimane entro il primo anno di vita
- Bambini affetti da displasia broncopolmonare di età inferiore ad 1 anno con età gestazionale inferiore a 32 settimane
- Bambini di età inferiore ai 2 anni affetti da displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi e che abbiano ricevuto terapia medica - ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori, diuretici- nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica
- Bambini di età inferiore a 1 anno con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa
- Prosecuzione di profilassi post trapianto cardiaco in bambini di età inferiore a 2 anni.

In accordo con quanto previsto dalla **Legge 648/96** il palivizumab può essere prescritto nei seguenti casi:

- Patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni entro il primo anno di vita
- Gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite entro il primo anno di vita
- Documentata immunodeficienza primitiva o secondaria entro il secondo anno di vita.

Determina del 20.10.2016 in G.U. n. 252 del 27.10.2016

Legge 648/96

- La Determina 06.12.2016 **modifica** la Determina 20.06.2016 relativa all'inserimento delle **EBPM** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per la profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio. **Nell'allegato 1 vengono aggiunti i seguenti criteri di inclusione:** pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi; pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

- La Determina 14.12.2016 **modifica** la Determina 20.06.2016 relativa all'inserimento delle **EBPM**

nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per il trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina k (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging). La modifica prevede l'inserimento delle EBPM (per quanto riguarda questa indicazione terapeutica) nell'**allegato 8** alla legge 648/96 relativo ai farmaci con uso consolidato nel **trattamento di patologie cardiache** per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.

- A partire dal 29.12.2016 il medicinale **everolimus (Afinitor®)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per il "trattamento di neoplasie neuroendocrine di origine polmonare e gastrointestinale (metastatiche o non operabili), in progressione di malattia dopo analoghi della somatostatina".

- A partire dal 29.12.2016 il medicinale **octreotide** è escluso dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dell'ipotensione ortostatica grave in disfunzioni generalizzate del sistema nervoso vegetativo". L'esclusione è stata decisa dalla CTS dell'AIFA considerata l'assenza in letteratura di studi clinici randomizzati controllati sull'efficacia soprattutto a medio e lungo termine.

- A partire dal 29.12.2016 il medicinale **octreotide acetato** è escluso dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento delle fistole pancreatiche". L'esclusione è stata decisa dalla CTS dell'AIFA considerato che l'efficacia non risulta più supportata dalle più recenti evidenze di letteratura.

- A partire dal 29.12.2016 il medicinale **octreotide acetato** è escluso dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della diarrea secretoria refrattaria". L'esclusione è stata decisa dalla CTS dell'AIFA considerata l'assenza in letteratura di studi clinici randomizzati controllati sull'efficacia soprattutto a medio e lungo termine.

- *Determina del 06.12.2016 in G.U. n. 295 del 19.12.2016*
- *Determina del 14.12.2016 in G.U. n. 302 del 14.12.2016*
- *Determina del 14.12.2016 in G.U. n. 302 del 28.12.2016*
- *Determina del 15.12.2016 in G.U. n. 302 del 28.12.2016*

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

Sono stati individuati i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni farmaci.

- **Riociguat (Adempas®)** indicato come monoterapia o in combinazione con antagonisti del recettore dell'endotelina, per il trattamento di pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) con classe funzionale (CF) OMS da II a III per migliorare la capacità di esercizio fisico: ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, ULSS 18, AOU di Padova, AOUI di Verona;
- **Endoxaban (Lixiana®)** indicato per la prevenzione dell'ICTUS e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio e per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti: UO già identificate con decreto n. 233/2015;
- **Aclidinio/formoterolo e tiotropio/olodaterolo** per il trattamento della BPCO: pneumologi ospedalieri ed ambulatoriali delle strutture pubbliche e private accreditate, internisti operanti in UOC Medicina Interna, geriatri operanti in UOC Geriatria, allergologi operanti in UOC Pneumologia, Medicina Interna, Geriatria. Il Provvedimento aggiorna inoltre il Piano Terapeutico regionale per la prescrizione delle associazioni LABA/LAMA per il trattamento della BPCO;
- **Secukinumab (Cosentix®)** indicato per il trattamento della psoriasi a placchedi grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica: ULSS 1, ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, ULSS 18, AOU di Padova, AOUI di Verona;
- **Argatroban (Novastan®)** indicato per il trattamento di anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale: oltre alle UO individuate con Decreto 325/2015 (Medicina, Anestesia e Rianimazione, Ematologia, Cardiologia, Geriatria, Nefrologia), anche l'UO di Angiologia;
- **Centri "Spoke PS" autorizzati alla gestione dei trattamenti farmacologici per la Sclerosi**

Multipla soggetti a registro di monitoraggio AIFA (integrazione):

- inclusione UOC Neurologia del Presidio Ospedaliero di Bassano del Grappa;
- **Bevacizumab (Avastin®)** indicato in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico: UO di Oncologia delle strutture sanitarie della Regione del Veneto;
- **Cobimetinib (Cotellic®)** indicato in associazione a Vemurafenib (Zelboraf) per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600: ULSS1, ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, ULSS 18, AOU di Padova, AOUI di Verona, IRCCS IOV;
- **Carfilzomib (Kyprolis®)** indicato in associazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia: Centri sovra aziendali: ULSS 9, ULSS 6, ULSS 12, AO di Padova, AOUI di Verona; Centri periferici presso UO di Ematologia – ULSS 1, ULSS 8, ULSS 13, ULSS 15, ULSS 18; Centri periferici presso UO di Oncologia e Medicina, qualora sia operante un ematologo, autorizzati previa delega del centro sovra aziendale di riferimento – ULSS 7, ULSS 3, ULSS 4, ULSS 5, ULSS 14, ULSS 16, ULSS 17, IRCCS IOV, ULSS 20, ULSS 21, ULSS 22;
- **Ibrutinib (Imbruvica®)** indicato per il trattamento di pazienti adulti con macroglobuline mia di Waldenstrom (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata: Centri sovra aziendali: ULSS 9, ULSS 6, ULSS 12, AO di Padova, AOUI di Verona; Centri periferici presso UO di Ematologia – ULSS 1, ULSS 8, ULSS 13, ULSS 15, ULSS 18; Centri periferici presso UO di Oncologia e Medicina, qualora sia operante un ematologo, autorizzati previa delega del centro sovra aziendale di riferimento – ULSS 7, ULSS 3, ULSS 4, ULSS 5, ULSS 14, ULSS 16, ULSS 17, IRCCS IOV, ULSS 20, ULSS 21, ULSS 22;
- **Adalimumab (Humira®)** per nuove indicazioni terapeutiche per le aree reumatologica, dermatologica e gastroenterologica: Centri già individuati con Decreto 329/2015 – Allegato A;

- **NAO** per la prevenzione dell'ICTUS e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio e per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti: integrazione degli elenchi dei Centri autorizzati di cui ai precedenti Decreti 233/2015 e 117/2016

- Decreto n. 111 del 21.10.2016
- Decreto n. 117 del 03.11.2016
- Decreto n. 118 del 03.11.2016
- Decreto n. 119 del 03.11.2016
- Decreto n. 123 del 14.11.2016
- Decreto n. 124 del 14.11.2016
- Decreto n. 131 del 30.11.2016
- Decreto n. 132 del 30.11.2016
- Decreto n. 139 del 07.12.2016
- Decreto n. 140 del 07.12.2016
- Decreto n. 141 del 07.12.2016
- Decreto n. 147 del 28.12.2016

Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la cura dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

Il Decreto n. 98 del 06.10.2016 recepisce il "Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la cura dell'ipercolesterolemia familiare omozigote" licenziato dalla CTRF nella seduta del 28.07.2016. L'obiettivo del documento è valutare i trattamenti ipolipemizzanti convenzionali impiegati per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, analizzare le evidenze di efficacia e sicurezza di due nuovi farmaci (lomitapide e evolocumab), definire il percorso per i pazienti affetti da HoFH.

- Decreto n. 98 del 06.10.2016 in Bur n. 104 del 02.11.2016

Aggiornamento PT incretine

La determina del 26.10.2016, in vigore dal 06.11.2016, aggiorna il PT per l'utilizzo appropriato dei farmaci incretino-mimetici nel diabete di tipo 2. Le principali modifiche del nuovo PT sono:

- la validità del piano terapeutico è di sei mesi, con estensione automatica fino a dodici mesi per i pazienti con livelli adeguati di HbA1c al controllo semestrale eseguito dal MMG;
- per i DPP4i, estensione della rimborsabilità della prescrizione in monoterapia nei pazienti con IRC di grado moderato-severo a partire da livelli di HbA1c $\geq 7\%$

- Determina del 26.10.2016 in G.U. n. 259 del 05.11.2016

Modifica della Nota AIFA 51

La determina del 26.10.2016 modifica la Nota AIFA 51 per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci analoghi del LHRH con l'inserimento del principio attivo **ulipristal acetato** (modulatore selettivo del recettore del progesterone).

- Determina del 26.10.2016 in G.U. n. 259 del 05.11.2016

Istituzione Nota AIFA 95

La determina del 25.11.2016, in vigore dal 02.12.2016, istituisce la Nota AIFA 95 per la prescrizione a carico del SSN dei **farmaci topici per la cheratosi attinica** (diclofenac 3% in ialuronato di sodio, imiquimod crema 3,75%, ingenolo mebutato gel). La prescrizione a carico del SSN di questi farmaci è limitata ai **pazienti adulti immunocompetenti con lesioni multiple in numero ≥ 6** .

- Determina del 22.11.2016 in G.U. n. 281 del 01.12.2016

Modifica della Nota AIFA 75

La determina del 14.12.2016 modifica la Nota AIFA 75 per la prescrizione a carico del SSN dei **farmaci per la disfunzione erettile**.

Il nuovo testo prevede che, in presenza di disfunzione erettile da lesioni del midollo spinale o del plesso pelvico, la prescrizione a carico del SSN di **alprostadil per iniezione intracavernosa** sia limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni complete del midollo spinale, e ai pazienti con disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico qualora vi sia mancata risposta, intolleranza o controindicazione agli inibitori della PDE5 mentre la prescrizione a carico del SSN di **sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil** (inibitori della PDE5) sia possibile in presenza di disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta di origine traumatica, infiammatorio/degenerativa o iatrogena.

Si ricorda che per la prescrizione a carico del SSN di **sildenafil, tadalafil, vardenafil e avanafil** è necessario un **piano terapeutico specialistico** redatto da un **andrologo, endocrinologo, neurologo o urologo**.

E' stato modificato anche il testo del "Background" e delle "Evidenze disponibili", con la conseguente variazione delle voci bibliografiche.

- Determina del 14.12.2016 in G.U. n. 7 del 10.01.2017

ETANERCEPT BIOSIMILARE (BENEPALI®)

CODICE ATC: L04AB01, Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)
 BENEPALI® Samsung Bioepis UL limited
 Benepali 4 penne 50mg/1ml € 1038,10 (PVP); € 629.00 (ex factory)
 Benepali 4 siringhe preriempite 50mg/1ml € 1038,10 (PVP); € 629.00 (ex factory)

Classificazione: Classe H; Tipo di ricetta: RRL (internista, dermatologo, reumatologo)

Data dell'autorizzazione europea: 14/01/2016 (procedura centralizzata) Data AIC: 17/10/2016

Indicazioni:

• **Artrite reumatoide:** in associazione con **metotressato** (MTX) per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, MTX incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

In monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuo con il MTX è inappropriato.

Nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con MTX.

• **Artrite psoriasica:** nella patologia in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata.

• Spondiloartrite assiale:

Spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

• **Psoriasi a placche** da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, MTX o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA).

Posologia e modalità di somministrazione:

La dose raccomandata è di 50 mg di etanercept somministrati una volta a settimana, per iniezione sottocutanea.

In alternativa, per la psoriasi a placche, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 50 mg una volta a settimana fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Benepali® è il primo biosimilare di Enbrel® ma, a differenza di questo non è registrato per alcune indicazioni pediatriche e, al momento, è disponibile in un unico dosaggio (50 mg). Rispetto l'originator consente un risparmio al SSN di circa il 32%.

PUNTI CHIAVE

• **Benepali® è il primo biosimilare di Enbrel® approvato in Europa. Benepali® non presenta tutte le indicazioni dell'originator: non è registrato per l'utilizzo nell'artrite idiopatica giovanile e nella psoriasi pediatrica a placche a partire dai 6 anni di età. Per queste indicazioni si utilizza Enbrel® da 10mg o 25mg, dosaggi non disponibile per il biosimilare. Benepali® 50mg presenta la stessa forma farmaceutica e concentrazione del farmaco originator.**

• **Benepali® è stato studiato su una popolazione adulta di età compresa tra i 18 e i 75 anni, affetta da artrite reumatoide di grado moderato-grave in fase attiva* da più di 6 mesi e meno di 15 anni, in trattamento con MTX da più di 6 mesi e naïve ai farmaci biologici. Le altre indicazioni per cui il biosimilare ha ottenuto l'autorizzazione sono state estrapolate dagli studi effettuati per l'originator.**

• **La biosimilarità di Benepali® rispetto a Enbrel® è stata dimostrata attraverso l'esercizio di comparabilità fisico-chimica, biologica e non-clinica mediante studi di farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia. La comparabilità clinica tra Benepali® e Enbrel® è stata testata con uno studio di fase I in termini di equivalenza farmacocinetica, sicurezza e immunogenicità.**

• **Lo studio registrativo di Benepali® presentato all'EMA è uno studio di fase III, randomizzato in**

doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico in cui l'efficacia e la sicurezza del biosimilare (50 mg) sono state valutate rispetto all'originator (50 mg) in 596 pazienti con artrite reumatoide di grado moderato-grave, trattati con MTX per 52 settimane. L'obiettivo era quello di dimostrare l'equivalenza tra originator e biosimilare. L'endpoint primario era il tasso di risposta ACR20 alla 24esima settimana secondo i criteri dell'American College of Rheumatology. Il valore di tale parametro è stato del 78.1% nel gruppo trattato con Benepali® e dell'80.3% in quello trattato con Enbrel® (CI 95% -9.41% e 4.98%), differenza che rientra all'interno del range -15%, +15% prestabilito per definire l'equivalenza terapeutica).

- Tra gli endpoint secondari lo studio di confronto ha incluso ACR20 a 52 settimane e DAS28, ACR50 e ACR70 a 24 e 52 settimane. La differenza in termini di ACR20 a 52 settimane tra Benepali e Enbrel è di 4.48% (CI -2.90%-11.87%) a favore del primo. Gli altri endpoint secondari, sia a 24 che a 52 settimane, supportano la biosimilarità di Benepali® rispetto Enbrel®.
- La tipologia degli eventi avversi nel gruppo trattato con il biosimilare è risultata simile a quella riscontrata nel gruppo trattato con l'originator ma l'incidenza di eritema cutaneo nel sito di iniezione è risultata significativamente superiore per Enbrel (16 eventi con Benepali® vs 84 con Enbrel®). La percentuale di abbandoni per effetti avversi è stato di 5,4% con Benepali e di 6,7% con Enbrel®
- Gli eventi avversi gravi si sono verificati con frequenza comparabile nei due bracci durante le 52 settimane dello studio: in particolare, nel 6.0% dei pazienti trattati con biosimilare e nel 5.1% dei pazienti trattati con originator. Nel braccio di Benepali® si sono verificati due decessi, non correlati all'assunzione del farmaco. In totale si sono verificati 5 eventi tumorali: 4 nel gruppo di Benepali® e 1 nel gruppo di Enbrel®. Di questi, solo un caso di carcinoma mammario nel gruppo di Benepali® e un caso di carcinoma mammario invasivo duttale nel caso di Enbrel® sono stati correlati ai rispettivi trattamenti farmacologici.
- L'immunogenicità per la rilevazione degli anti-drug antibodies (ADA), con o senza attività neutralizzante, è stata valutata, sia nello studio di fase I che in quello di fase III, mediante la tecnica dell'elettrochemiluminescenza. Nel primo studio, nessuno dei 45 individui del gruppo trattato con Benepali® ha sviluppato ADA mentre 7 su 45 soggetti nel braccio trattato con Enbrel® (15,5%) li hanno sviluppati. In quello di fase III, i campioni

sono stati raccolti alle settimane 2, 4, 8, 12, 16, 24 e 52. La percentuale di pazienti con anticorpi ADA alle 24 settimane è stata dello 0.7% (2 casi) con Benepali® vs 13.2% (39 casi più 1 neutralizzante) con Enbrel® ($p < 0.001$); alla 52esima settimana è stata rispettivamente di 1.0% (3 casi), e di 13.2% (39 casi più 1 neutralizzante). La differenza riscontrata nella formazione di ADA tra i due farmaci sembra transitoria e non incide sull'efficacia e quindi il loro significato ritenuto trascurabile.

*(6 o più articolazioni gonfie e 6 o più articolazioni doloranti, velocità di sedimentazione degli eritrociti di almeno 28mm/h, livelli di PCR superiori a 10 mg/L)

COSTO MENSILE

Il costo di una confezione di Enbrel® da 4 penne o da 4 siringhe è pari a 921.02 €, mentre la confezione di Benepali® da 4 penne o da 4 siringhe costa € 629.00 €, con un risparmio di circa il 32% rispetto all'originator.

VISTO DAGLI ALTRI:

Francia, Haute Autorité de Santé

Parere della Commissione di trasparenza del 22/06/2016

La commissione ha dato un parere favorevole alla rimborsabilità di Benepali per l'uso in territorio e all'ospedale per le seguenti indicazioni: poliartrite reumatica; reumatismo psoriasico e spondilite assiale. Ha dato anche un parere favorevole all'uso di Benepali in ambito ospedaliero nel trattamento della psoriasi a placche cronica severa **limitatamente** ai pazienti con insuccesso terapeutico o intolleranza ad almeno due trattamenti sistemici non biologici (MTX, ciclosporina e acitretina) e alla fototerapia; oppure con una superficie corporea coinvolta e/o con una ripercussione psicosociale importante. Il tasso di rimborso proposto è del 65%.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. Scheda Tecnica, AIFA (28-06-2016).
2. EPAR- Public assessment report (19-11-2015)
3. Commission de la transparence. Haute autorité de Santé. 22 juin 2016.

R. Zimol
Farmacista
ULSS 21 Legnago

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

16 Ottobre - 15 Dicembre 2016

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Rifaximina	<p>Tixteller® - Ipsen 56 cpr riv 550 mg € 241,83</p> <p>Classe: A PHT Ricetta: RRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo)</p> <p><i>La Regione Veneto ha stabilito, sulla base della indicazione terapeutica, che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta (Nota regionale n. 2134 del 03.01.2017)</i></p>	Riduzione delle recidive di episodi di encefalopatia epatica conclamata in pazienti di età ≥ 18 anni. Nel principale studio registrativo, il 91% dei pazienti ha assunto in concomitanza lattulosio. Si devono tenere in considerazione le Linee-guida ufficiali sull'uso degli agenti antibatterici.

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Carfilzomib	<p>Kyprolis® Amgen ev 1 fl polv 60 mg € 1.147,17 ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p><i>Scheda monitoraggio AIFA Capping (con restituzione al 100%) dal 16° ciclo anche per tutti i pazienti, applicato attraverso il registro di monitoraggio AIFA.</i></p>	In associazione o con lenalidomide e desametasone o con solo desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia
Cobimetinib	<p>Cotellic® - Roche 63 cpr riv 20 mg € 5.232,70 (ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p> <p><i>Scheda monitoraggio AIFA</i></p>	In associazione a vemurafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Glicopirronio bromuro	Glicopirronio bromuro ® Accord Healthcare ev 10 fl 200 mcg/ml 1 ml € 87,03 ev 10 fl 200 mcg/ml 3 ml € 261,11 Classe: CNN Ricetta: OSP	1. Protezione contro l'azione di anticolinesterasici muscarinici periferici come la neostigmina e la piridostigmina, utilizzati per invertire il blocco neuromuscolare residuo prodotto da miorilassanti non depolarizzanti. 2. Agente antimuscarinico pre-operatorio per ridurre secrezioni salivari, tracheobronchiali e faringee e per ridurre l'acidità del contenuto gastrico. 3. Antimuscarinico pre-operatorio o intra-operatorio per attenuare o prevenire bradicardia intra-operatoria associata all'uso di succinilcolina o causata da riflessi vagali cardiaci.
Pitolisant	Wakix ® Bioproject Pharma fl 30 cpr riv 4,5 mg € 495,00 fl 30 cpr riv 18 mg € 660,00 Classe: CNN Ricetta: RRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo)	Trattamento della narcolessia con o senza cataplessia negli adulti
Trifluridina/ tipiracil	Lonsurf ® Servier Italia 20 cpr riv 15 + 6,14 mg €1.760,30 60 cpr riv 15 + 6,14 mg € 5.281,28 20 cpr riv 20 + 8,19 mg € 1.760,30 60 cpr riv 20 + 8,19 mg € 5281,28 Classe: CNN Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, internista)	Trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico coloretale (CRC), già precedentemente trattati o non considerati candidati per il trattamento con altre terapie disponibili, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR.

FARMACI EQUIVALENTI**NUOVI PRINCIPI ATTIVI***IMATINIB MESILATO (dal 22.12.2016)**Inibitori della protein chinasi-L01XE01***Imatinib Accord**

30 cpr 100 mg € 911,04

120 cpr 100 mg € 944,34

Imatinib DOC

120 cpr 100 mg € 400,00

Imatinib Fresenius

60 cps 100 mg € 455,52

Imatinib Mylan

120 cps 100 mg € 944,34

Imatinib Sandoz

120 cps 100 mg € 944,34

Imatinib Teva

120 cps 100 mg € 944,34

Classe A PHT RRL (ematologo, oncologo, internista o pediatra)

PALONOSETRON

Antagonisti della serotonina (5-HT3) – A04AA05

Paolonosetron Accord Healthcare®,

ev 1 fl 250 mcg 5 ml € 51,98 (ex-factory)

Classe H OSP

NUOVE FORMULAZIONI*MEMANTINA*

Farmaci anti-demenza – N06DX01

Memantina Doc Generici®,

os soluz 10 mg/ml € 52,72

*Classe A Nota 85 RRL (neurologo, geriatra, psichiatra)**PHT***NUOVO BIOSIMILARE***ETANERCEPT*

Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa-L04AB01

Benepali® Samsung Bioepis UK Limited

4 siringhe 50 mg 1 ml € 629,00

4 penne 50 mg 1 ml € 629,00

*Classe H RRL (reumatologo, dermatologo, internista)***RICLASSIFICAZIONI***ESTROGENI CONIUGATI/BAZEDOXIFENE*

Estrogeni associati con altri farmaci – G03CC07

Duavive® Pfizer Italia

28 cpr ril mod 0,45 mg + 20 mg € 32,20

Dalla classe CNN

alla classe C RNR