

MARZO 2017

NUMERO 1



InfoFARMA

Informazione Indipendente

e

Aggiornamento Sanitario

EDITORIALE

I PPI: trattamento di massa?

FORUM CLINICO

Benefici e Rischi dei PPI: una revisione della letteratura

Modalità di Prescrizione, Dispensazione e Monitoraggio della Cannabis ad Uso Medico nella Regione Veneto

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

Segnalazioni di Farmacovigilanza Anno 2016 Azienda ULSS 9 di Verona

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. e Normativa regionale dal 16.01.2017 al 28.03.2017

ATTUALITA' IN TERAPIA

NET dal 15 dicembre 2016 al 14 marzo 2017

Endoxaban (Lixiana®)



GLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA: TRATTAMENTO DI MASSA?¹ L.Bozzini , ²M. Font¹Farmacista Verona²Farmacista ULSS9 Scaligera_Verona

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono progressivamente diventati la base del trattamento di molte patologie gastrointestinali correlate alla secrezione acida. Se confrontati con i prodotti in precedenza utilizzati, quali anti-H₂ (ranitidina ed altri), analoghi sintetici delle prostaglandine (misoprostolo), i PPI si sono dimostrati meglio tollerati, più efficaci nell'inibire la secrezione gastrica e più sicuri, tanto da essere attualmente tra i farmaci di classe A di maggior impiego. Secondo i dati Osmed (gennaio-settembre 2016), l'utilizzo a livello nazionale di tali prodotti si aggira intorno a 68,65 DDD/1000 abitanti/die. Come principio attivo, il pantoprazolo risulta la prima voce di spesa, lansoprazolo, omeprazolo ed esomeprazolo seguono al 4°, 8° e 11° posto del ranking.

Dal 2015, la Regione Veneto ha incluso la classe dei PPI tra gli indicatori di appropriatezza: misurando la percentuale di pazienti in trattamento con tali prodotti al di fuori dei criteri di rimborsabilità previsti dalle Note AIFA 1 e 48, che regolano la loro prescrizione in ambito del SSN, definisce quando essa non è appropriata. Secondo gli ultimi dati di gennaio-settembre 2016, circa la metà dei pazienti assume i PPI al di fuori dei criteri stabiliti dalle due Note. Tanto per esemplificare: la percentuale di inappropriatezza nell'ULSS 20 è del 54% (uguale rispetto al 2015), nell'ULSS 22 è del 51% (52% nel 2015), nell'ULSS 21 del 49% (stabile rispetto all'anno precedente)

Riconsiderare l'impiego dei PPI, che in molti casi assume le caratteristiche di trattamento di lunga durata o addirittura cronico, è sembrato opportuno ed è per questo motivo che, in questo primo numero di InfoFarma 2017, è riportato un articolo sui tali farmaci nelle varie indicazioni nella medicina generale. Quello che sorprende è che i dati sopra riportati, corrispondenti al consumo dei PPI in classe

A (convenzionata), rappresentano meno della metà del vero consumo di questi farmaci.

Poiché attualmente i PPI sono anche reperibili in farmacia come prodotti SOP o OTC (senza ricetta), oppure acquistabili con ricetta personale del medico (ricetta bianca), ne consegue che la circa la metà o più del consumo avviene per prodotti di classe C, a totale carico del cittadino (vedi articolo in pagina 2).

Da tutto ciò è possibile desumere quanto segue.

Si tratta potenzialmente di un consumo soprattutto per indicazioni non previste dalle Note 1 e 48 (altrimenti sarebbero rimborsabili), aggiungendosi quindi alla già elevata percentuale d'impiego al di fuori dei criteri previsti da queste Note (52% dei pazienti nel Veneto).

Un miglioramento dell'indicatore favorevole a consumo e spesa regionale potrebbe significare una diminuzione dell'utilizzo dei PPI in classe A (a carico del SSN) ma non una riduzione reale del consumo di questi farmaci, il cui onere economico va ad aggiungersi al già crescente aggravio di spesa a carico del cittadino (secondo i dati Osmed gennaio-settembre 2016, la compartecipazione alla spesa farmaceutica convenzionata in Italia, aumenta 1,5% rispetto lo stesso periodo del 2015.

Trattandosi di farmaci sintomatici efficaci, è pensabile che i rischi di un trattamento prolungato siano sottostimati e/o che il paziente non ne sia sufficientemente a conoscenza, soprattutto perché non dovutamente informato sulla convenienza di sospenderli e sul modo di farlo. Per questo motivo, alla fine dell'articolo, pubblichiamo una scheda di informazione a favore del paziente, utilizzabile dal medico qualora intenda comunicare i benefici di una sospensione del trattamento.

GLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA (PPI) REVISIONE DELLA LETTERATURA

L. Bozzini
Farmacista Verona

Premessa

Da quando, quasi trent'anni fa, furono introdotti nella pratica clinica, gli inibitori della pompa protonica (PPI, *proton pump inhibitors*) sono progressivamente diventati la base del trattamento di molte patologie gastrointestinali (GI) correlate alla secrezione acida. Anche se il favorevole rapporto rischio-beneficio ne ha favorito l'impiego facendone una delle classi di farmaci più prescritte, i PPI non sono esenti da effetti indesiderati, evidenziati quale conseguenza della numerosità dei soggetti trattati (per cui emergono anche le reazioni avverse più rare), la durata del trattamento (talora di lungo termine o addirittura senza limiti di tempo) e la possibilità di interazioni farmacologiche in caso di politerapia.

A partire da queste considerazioni ed altre criticità, la **Società Italiana di Farmacologia** (SIF), l'Associazione **Italiana Gastroenterologi Ospedalieri** (AIGO) e la **Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale** (FIMMG), con l'assistenza di consulenti esterni, hanno congiuntamente elaborato un Position Paper, molto articolato ed approfondito, che illustra l'appropriatezza e i limiti d'impiego dei PPI basati sui dati di letteratura attualmente disponibili¹. Il documento si compone di 35 pagine, riporta quasi 500 citazioni bibliografiche, ed è gratuitamente reperibile nella sua completezza¹.

InfoFarma ritiene cosa utile presentare una sintesi del lavoro, integrandolo, dove ritenuto necessario, con altre particolari informazioni. Ad esse si limitano i riferimenti bibliografici riportati, mentre l'articolo si basa essenzialmente sul documento di SIF, AIGO, FIMMG a cui si invia il lettore che intende conoscere la bibliografia nella sua interezza. Delle condizioni cliniche in cui sono utilizzati i PPP, tutte descritte dal citato documento, l'interesse di InfoFarma si è limitato essenzialmente a quelle di particolare riscontro nella medicina generale.

I motivi del grande utilizzo dei PPI

I PPI rappresentano una delle classi di farmaci più utilizzati in ambito della medicina generale e specialistica.

Di seguito ne sono riportati i motivi principali. I PPI sono potenti inibitori della secrezione acida: se confrontati con i prodotti in precedenza utilizzati a tale scopo, quali gli anti-H₂ (ranitidina e altri), gli analoghi sintetici delle prostaglandine (misoprostolo) e i farmaci antimuscarinici (pirenzepina e altri), i PPI si sono dimostrati meglio tollerati, più sicuri e più efficaci.

L'efficacia, la rapidità d'azione e la facilità d'impiego hanno modificato la storia della patologia acido-correlata rivoluzionando la gestione di condizioni cliniche di particolare rilevanza clinica, quali la malattia da reflusso gastroesofageo, le erosioni gastriche da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), la sindrome di Zollinger-Ellison, oltre a permettere il controllo di altre condizioni di ipersecrezione acida gastrica. I PPI hanno ridotto al minimo il ruolo della chirurgia nel trattamento dell'ulcera peptica e, in combinazione con antibatterici, costituiscono la parte integrante della terapia eradicante dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

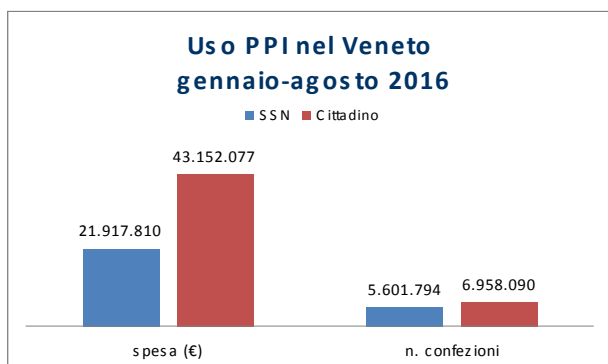
I PPI siano spesso utilizzati per prescrizioni inappropriate o in grado di apportare benefici di poco conto, ma siccome sono in genere ben tollerati, vengono prescritti o consigliati per disturbi GI comuni, al di fuori delle indicazioni di dimostrata utilità, spesso off-label. Di frequente la prescrizione dei PPI inizia in ambito ospedaliero o nell'ambulatorio specialistico, ed continuata ad opera del medico di famiglia che, pur individuandone talora l'inappropriatezza, difficilmente può sottrarsi alla prescrizione d'origine e/o alla richiesta del paziente.

Spesso la terapia con PPP è a lungo termine, ed è irrevocabilmente continuata senza controlli periodici che potrebbero rivalutarne l'utilità o la sospensione temporanea o definitiva. Alcuni PPP sono ora diventati farmaci da banco, liberamente acquistabili senza bisogno di ricetta medica e quindi facilmente accessibili da parte dei pazienti; talora la presenza del PPI in un preparato medicinale può essere in qualche modo mascherata (ad es. Maalox Reflusso® OTC).

Spesa e consumo di PPI in Italia e nel Veneto

Nel periodo gennaio-agosto 2016 il consumo di PPI a carico delle strutture del SSN è stato di 5.601.794 confezioni, per una spesa lorda di 35.039.811 €, netta di 21.917.810 € (vedi grafico 1). La differenza tra spesa lorda e netta di circa 13 milioni di € corrisponde alla somma del ticket pagato dagli assistiti, del differenziale rispetto al prezzo di riferimento e degli sconti praticati alle strutture del SSN (Fonte CINECA). Nello stesso periodo di otto mesi, i cittadini del Veneto hanno acquistato direttamente in farmacia 6.958.090 confezioni di PPI per una spesa complessiva di 43.152.077 € (Fonte IMS SELLIN). Sorprendente è il fatto che la spesa privata per PPI superi nettamente quella pubblica.

Grafico 1



INDICAZIONI ED IMPIEGO DEI PPI DI DIMOSTRATA EFFICACIA

1. PPI nella malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE o GERD)

Patologia La MRGE è primariamente un disturbo motorio dell'esofago e la sua patogenesi è multifattoriale: funzione alterata dello sfintere esofageo inferiore, clearance esofagea anormale, svuotamento gastrico ritardato. L'esame endoscopico può mettere in evidenza la presenza di lesioni della mucosa esofagea provocate dai succhi gastrici, che in un primo momento ne provocano l'irritazione e successivamente l'erosione e il deterioramento. Fino a due terzi dei soggetti con sintomi esofagei presentano tuttavia una mucosa macroscopicamente normale, tanto che in questo caso si parla di malattia da reflusso esofageo non erosiva (NERD).

Epidemiologia La prevalenza dei sintomi da MRGE in Italia è notevolmente elevata, interessando oltre il 40% della popolazione (con entità e frequenza naturalmente variabile). L'aumento dell'incidenza della sindrome negli ultimi 20 anni sarebbe ascrivibile all'incremento dell'obesità. La malattia interessa tutte le fasce di età, in particolare quelle dopo la quarta decade².

Trattamento La base del trattamento medico della MRGE è

rappresentato dai farmaci inibitori della secrezione gastrica. I PPI sono i farmaci di scelta e vengono utilizzati per il trattamento a breve termine della malattia e a lungo termine per la prevenzione di recidive. Una terapia di otto settimane con la dose standard di un PPI (una volta al giorno) può determinare la guarigione della MRGE e la remissione dei sintomi in oltre l'80% dei pazienti. Per la prevenzione a lungo termine delle recidive può essere sufficiente metà della dose utilizzata per il trattamento acuto. In caso di NERD, allo scopo di prevenire il ripetersi della sintomatologia tipica, si può ricorrere a un trattamento con PPI al bisogno. L'efficacia dei PPI sui disturbi extradigestivi indotti dalla MRGE (se presenti) è ancora incerta, anche perché la presentazione della sintomatologia può essere complessa, non sempre facilmente correlabile a MRGE, ma dipendente da altre comorbidità. Quando, per far diagnosi, dopo un'endoscopia negativa si decide un'indagine funzionale, l'efficacia dei PPI nel trattamento di MRGE e NERD è comparabile. Essendo una condizione cronica recidivante, la MRGE (così come la NERD) richiede un trattamento con PPI di lunga durata, che può essere continuo, intermittente o al bisogno.

2. PPI nell'esofago di Barrett

Patologia E' una condizione in cui una mucosa colonnare metaplastica, predisponente a neoplasia, sostituisce la mucosa squamosa dell'esofago. Si ritiene che l'esofago di Barrett sia principalmente originato da adattamento ad un'esposizione cronica alla secrezione acida del reflusso gastroesofageo. La mucosa colonnare metaplastica dell'esofago di Barrett di per sé non provoca sintomi, che sono tutt'al più gli stessi della MRGE, ed ha rilevanza clinica solo perché predispone a neoplasia³.

Epidemiologia La prevalenza in Italia dell'esofago di Barrett dovrebbe aggirarsi intorno all'1,3% della popolazione generale², ma molto di più nei soggetti con MRGE. Negli USA si calcola che il 5,6% degli adulti sia portatore della condizione, con una frequenza aumentata di un fattore superiore a 7 nel corso degli ultimi quattro decenni³.

Trattamento Come nei pazienti con esofagite da reflusso ma senza metaplasia, i PPI sono utilizzati in presenza di esofago di Barrett per controllare i sintomi e curare la MRGE. Per i pazienti che non presentano sintomi o segni endoscopici di MRGE, come è frequente in caso di segmento metaplastico breve (Barrett <3 cm), la questione se utilizzare o meno i PPI è irrisolta e controversa³. La dimostrazione indiretta a sostegno di un ruolo cancro-protettivo dei PPI nell'esofago di Barrett è abbastanza forte da giustificare l'impiego nei pazienti asintomatici³. E' comunque indispensabile una profonda, continua ed individualizzata soppressione della secrezione acida, e ciò non solo per controllare il reflusso gastroesofageo, ma allo scopo di ottenere un effetto avverso alla trasformazione neoplastica della lesione.

3. PPI nell'eradicazione dell'*H. pylori* e cura dell'ulcera peptica

Patologia Con il termine di ulcera peptica si fa riferimento all'ulcera gastrica e duodenale. In condizioni normali, tra secrezione acida gastrica e difese della mucosa gastro-duodenale esiste un equilibrio fisiologico, che però, se viene alterato, può dare origine alla lesione ulcerosa. L'infezione da *H. pylori* rappresenta la causa principale nella genesi delle ulcere peptiche, essendo associata a circa il 95% delle ulcere duodenali e all'80% di quelle gastriche. Ma, oltre all'infezione da *H. pylori*, esistono altre cause o fattori aggravanti: FANS, fumo, alcol, stress, fattori genetici, ecc. I sintomi dell'ulcera peptica sono molto aspecifici e la diagnosi, se basata solo sulla storia clinica, appare poco affidabile. Il dolore epigastrico è il sintomo più comune di entrambe le forme ulcerose, caratterizzato da una sensazione rodente o di bruciore poco dopo i pasti in caso di ulcera gastrica e 2-3 ore dopo in caso di ulcera duodenale.

Epidemiologia Si calcola che annualmente si manifesti dispepsia nel 40% della popolazione, di cui il 5% si rivolge al medico e l'1% è sottoposto ad endoscopia. Tra questi ultimi, il 40% circa presenta dispepsia funzionale o non ulcerosa, il 40% MRGE, il 13% ulcera peptica, il 2% neoplasia gastrica, l'1% neoplasia esofagea. In passato, l'ulcera duodenale era 10 volte più comune negli uomini che nelle donne, mentre l'ulcera gastrica presentava una preponderanza maschile di 3:2. Ora la frequenza è molto inferiore, in gran parte a causa dell'eradicazione di *H. pylori*, e l'incidenza nei due sessi appare più uniforme⁴.

Trattamento Dopo la scoperta nel 1984 dell'eziologia infettiva dell'ulcera peptica, numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'eradicazione dell'*H. pylori* è in grado di guarirla, senza necessità di una successiva terapia di mantenimento antisecretoria a lungo termine. Un intervento efficace deve essere in grado di eradicare l'*H. pylori*, il che necessita di una politerapia antisecretoria ed antinfettiva, in quanto è accertato che il trattamento con un solo prodotto induce percentuali di guarigione piuttosto limitate. A questo scopo, sono state realizzate diverse combinazioni a base di antibiotici (*claritromicina*, *amoxicillina*, ecc), sali di bismuto e PPI. Questi ultimi rappresentano sempre una componente fondamentale dell'associazione.

I PPI sono dotati di alcune azioni farmacologiche, che ne consentono un ruolo chiave nei regimi di eradicazione, e precisamente: esercitano un'azione antibatterica diretta contro *H. pylori*; aumentano il pH intragastrico, permettendo ad *H. pylori* di aggiungere la fase di crescita e in tal modo rendendolo più sensibile agli antibiotici; aumentano la stabilità e l'efficacia degli antibiotici; riducono lo svuotamento gastrico e la viscosità del muco, aumentando così il

tempo di permanenza gastrica degli antibiotici e la loro penetrazione nel muco.

Per essere più efficaci, i PPI devono essere somministrati a dose piena due volte al giorno, in concomitanza con gli antimicrobici. L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* determina quasi sempre la guarigione dell'ulcera peptica, per cui non è necessaria alcuna terapia di mantenimento con PPI. In caso di ulcera peptica idiopatica (*H. pylori*-negativa, in pazienti che non assumono FANS), è tuttavia necessaria una terapia a lungo termine con dosi standard di PPI.

4. PPI nei sintomi e lesioni GI conseguenti all'impiego dei FANS

Patologia La tossicità dei FANS è una causa importante di morbilità e di mortalità. È ben noto il rischio di eventi negativi a carico del tratto GI associato a tali farmaci, tra cui sintomi gastrici (dispepsia, pirosi, ecc), aumento dell'incidenza di lesioni della mucosa gastrica, di ulcera peptica e delle sue complicanze (emorragia, perforazione). Anche se alcuni studi suggeriscono che i primi due mesi di trattamento rappresentano il periodo di maggior rischio di complicanze GI, esso appare costante nel tempo, tanto se l'impiego è a breve o a lungo termine. Pertanto, anche brevi cicli di terapia con FANS (ad es., per dolori postoperatori o lesioni muscolo-scheletriche acute) comportano un rischio di complicazioni GI simili a quelle dei trattamenti prolungati. Le strategie di prevenzione dovrebbero pertanto essere attuate indipendentemente dalla durata d'impiego dei FANS, specie in soggetti con più fattori di rischio. Il ruolo dell'infezione da *H. pylori* nei pazienti che assumono FANS e il potenziale benefico dell'eradicazione sul rischio a livello del tratto GI superiore sono controversi. Appare tuttavia utile la ricerca del germe e la sua eventuale eradicazione quando si inizia il trattamento con FANS o ASA (anche a basse dosi), specialmente in presenza di storia di ulcera.

Epidemiologia Alcuni dati epidemiologici derivati da studi endoscopici indicano che il 50% circa dei pazienti che assumono regolarmente i FANS sviluppa un'erosione gastrica, e il 15-30% presenta all'esame endoscopico vere e proprie ulcere gastriche. La rilevanza clinica di queste manifestazioni varia notevolmente nella pratica clinica quotidiana e l'incidenza di eventi GI realmente significativi (ulcere complicate) legati all'impiego di FANS risulta in realtà molto più bassa. Di fatto, nei pazienti in trattamento con un FANS, l'incidenza di effetti indesiderati GI, clinicamente significativi, è del 3-4,5%, e dell'1,5% quella di eventi complicati gravi (sanguinamento e perforazione)⁵.

Trattamento I PPI (dose standard) sono i prodotti più efficaci (meglio degli anti-H₂) sia nella prevenzione dei sintomi sia nel trattamento delle lesioni GI da FANS (selettivi e non selettivi). L'entità e la durata dell'inibizione acida indotte da tali farmaci costituiscono gli elementi fondamentali della loro efficacia. La terapia con PPI riduce i sintomi che coinvolgono il tratto GI superiore, in particolare la dispepsia, mentre risulta inefficace nella prevenzione degli eventi avversi dei FANS a carico del tratto inferiore. Infatti, poiché le lesioni intestinali indotte da FANS sono conseguenti a meccanismi non acido-correlati, la co-somministrazione dei PPI non impedisce il danno intestinale, che potrebbe di fatto aggravarsi molto probabilmente per disbiosi. Anche il sanguinamento GI inferiore associato a FANS non è impedito da una terapia con PPI. I FANS non devono essere prescritti prima di un'anamnesi accurata e un attento esame fisico del paziente in modo che siano acquisite tutte le informazioni necessarie per conoscere rischi e benefici del loro impiego. Nel caso siano presenti fattori di rischio GI (e cardiovascolari), devono essere implementate fin dall'inizio della terapia adeguate strategie di prevenzione (tra cui la prescrizione di PPI) e valutata regolarmente l'aderenza al trattamento preventivo, soprattutto negli anziani.

Da ricordare infine che troppi pazienti continuano ad assumere FANS dove un semplice analgesico, come il paracetamolo, può essere in grado di produrre gli stessi benefici con minore tossicità.

5. PPI in corso di terapia con corticosteroidi

Patologia L'assunzione contemporanea di corticosteroidi orali e FANS o ASA (anche a basse dosi) aumenta il rischio di ulcere e complicazioni gastrointestinali. Esistono oggi solide evidenze che, al di fuori di questa condizione, la prescrizione di PPI a scopo profilattico in corso di trattamento con corticosteroidi è una precauzione inutile, o anche potenzialmente dannosa in alcune categorie di pazienti anziani per aumento del rischio infettivo (polmoniti, *C. difficile*) e di aritmie (da squilibri elettrolitici).

Epidemiologia

In base ai risultati di una revisione sistematica di 159 studi clinici randomizzati è emerso che l'uso di corticosteroidi può aumentare di oltre il 40% il rischio di sanguinamento o di perforazione del tratto gastrointestinale, ma **limitatamente ai pazienti ospedalizzati**⁶.

Per i pazienti in assistenza ambulatoriale l'aumento del rischio non è apparso significativamente rilevante. Una possibile spiegazione del fenomeno è che i sanguinamenti e le perforazioni riscontrate in pazienti ospedalizzati possono essere complicazioni di ulcere da stress conseguenti a gravi patologie⁶.

Trattamento Non esistendo una relazione causale tra assunzione cronica (>1 mese) di corticosteroidi (dose giornaliera 20-40 mg di metilprednisolone o equivalente) e com-

parsa di lesioni gastriche, le linee guida più accreditate escludono la possibilità di un trattamento preventivo con PPI⁷. **A livello ambulatoriale, non è pertanto indicata la terapia con PPI in soggetti che assumono contemporaneamente corticosteroidi, a meno che non presentino anamnesi di ulcera peptica o che siano anche sottoposti a trattamento con FANS.**

6. PPI in corso di terapia con antiaggreganti e anticoagulanti

Patologia In caso di rischio di eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari è utilizzata, in prevenzione primaria e secondaria, la terapia antiaggregante piastrinica in quanto di dimostrata efficacia. I farmaci antiaggreganti (ASA <300 mg/die, ticlopidina 100 mg/die, clopidogrel 75 mg /die, prasugrel 10 mg/die) possono tuttavia causare eventi avversi gastrointestinali (ulcerazioni/erosioni gastroduodenali, sanguinamento palese od occulto, raramente perforazione). I sanguinamenti, in particolare negli anziani, possono essere talvolta gravi e fatali.

Gli anticoagulanti antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo) e i nuovi anticoagulanti orali (NAO: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), di per sé non causano lesioni della mucosa gastroduodenale, mentre possono facilitare il sanguinamento di preesistenti ulcere peptiche.

Epidemiologia L'ASA a basse dosi (75-100 mg/die) provoca effetti indesiderati a livello gastrointestinale, che vanno dalla dispepsia (prevalenza circa 31%), erosioni gastroduodenali (60%), ulcera peptica endoscopica (7% a 3 mesi), fino a ulcere sintomatiche o complicate⁸. L'incidenza annuale dei sanguinamenti GI nei trattati con ASA è ≥1%; può raggiungere il 2-3% nei pazienti in doppia terapia antiaggregante (ASA più clopidogrel)⁹.

Trattamento Nel corso della terapia antiaggregante si consiglia la gastroprotezione con PPI (dose standard), specie nei pazienti ad alto rischio: età superiore a 65 anni, fumatori, uso concomitante di steroidi, terapia anticoagulante, storia di ulcera peptica o di co-morbilità (scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus, diabete, neoplasia).

La terapia con PPI non è invece efficace nel prevenire le lesioni emorragiche indotte da farmaci antiaggreganti sia a livello di tenue o colon; per esse non sono al momento disponibili possibili strategie protettive.

Un problema ancora controverso riguarda l'interazione tra PPI e clopidogrel, con possibile riduzione di efficacia dell'antiaggregante. A quanto pare, l'interazione non dovrebbe esistere tra clopidogrel e pantoprazolo o rabeprazolo, e non essere significativa (in quanto non documentata) tra PPI e i più recenti antiaggreganti (prasugrel o ticagrelor).

Non esistono documentazioni in merito a interazioni tra NAO e PPI.

7. PPI nella dispepsia

Patologia E' una condizione GI di frequente riscontro nella pratica clinica, specie in medicina generale. Non è una malattia singola, quanto invece un complesso di sintomi riferibili al tratto GI superiore che spesso si sovrappongono ad altre entità patologiche. Di fronte a un paziente che presenta sintomi dispeptici, è necessario valutarne attentamente la storia clinica ed eseguire l'esame fisico. Si possono presentare tre ipotesi. Se il soggetto è giovane (<45 anni) e sono assenti sintomi allarmanti, non vengono di norma eseguite l'endoscopia e/o indagini funzionali: si parla di dispepsia "non investigata" da trattare in modo empirico. Se si esegue una endoscopia che evidenzia un'anomalia strutturale, la gestione della dispepsia si basa sul trattamento della malattia di base (ad es., ulcera peptica, esofagite da reflusso, neoplasia). Se l'endoscopia è negativa, ed è quello che si osserva in oltre il 70% dei pazienti con sintomi dispeptici, si può ipotizzare l'esistenza di una dispepsia funzionale, caratterizzata da distress post-prandiale, i cui sintomi predominanti sono: sensazione di pienezza gastrica, sazietà precoce, nausea, oppure un continuo o frequente dolore o fastidio epigastrico localizzato nella parte superiore dell'addome. Per essi non può essere determinata una causa organica.

Epidemiologia Nei Paesi industrializzati almeno un terzo della popolazione lamenta sintomi dispeptici. La dispepsia funzionale è prevalente fino al 15% nella popolazione italiana. Molti dei soggetti con tale condizione non si rivolge al medico preferendo minimizzare il sintomo o curarsi da solo. Tuttavia, il 2-5% di tutte le visite mediche presso gli ambulatori di medicina generale sono effettuate a causa della presenza di sintomi dispeptici.

Terapia

Dal momento che l'eziologia della dispepsia funzionale, probabilmente per la sua eterogeneità, rimane poco chiara, non è attualmente disponibile un singolo trattamento definitivo e, per tale motivo, sono proposti diversi approcci terapeutici. Dal momento che alcune classi di farmaci (ad es., FANS, calcio-antagonisti, corticosteroidi, ACE-inibitori, metilxantine) possono indurre sintomi dispeptici, è di fondamentale importanza una attenta valutazione della terapia farmacologica in atto, e se possibile, la sua sospensione. In caso di dispepsia associata a FANS, vedi punto 4. Dispepsia funzionale può essere provocata da *H. pylori*, tanto che l'identificazione del microrganismo e la sua eradicazione determinano benefici significativi, spesso non evidenti nel breve periodo,

ma solo ad alcuni mesi (fino a 6) dopo la cura con successo dell'infezione. Per il trattamento di eradicazione dell' *H. pylori*, vedi punto 3. **Nei soggetti con sintomi persistenti nonostante l'eradicazione, o in quelli naïve non infetti con sindrome epigastrica accompagnata da dolore, dovrebbe essere attuata una terapia di 4-8 settimane con PPI.** Tali farmaci sono particolarmente efficaci quando alla dispepsia si sovrappongono i sintomi da reflusso, mentre nessun beneficio significativo si osserva nei pazienti dispeptici con distress post-prandiale.

SICUREZZA DEI PPI

Anche se l'uso eccessivo e improprio può rendere problematico il profilo di sicurezza dei PPI, la loro tollerabilità risulta sostanzialmente buona. Gli eventi avversi indotti da tali farmaci insorgono nell'1-3% dei trattati, senza differenze significative tra i diversi PPI.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono rappresentati da cefalea, nausea, dolore addominale, stipsi, flatulenza, diarrea, rash, vertigini. Gli studi a lungo termine indicano un profilo di tollerabilità simile a quello riscontrato in studi a breve termine. Gli eventi avversi dei PPI si manifestano a livello del tratto GI, ma anche in altri organi e sistemi.

I potenziali rischi della terapia con PPI a lungo termine, insieme al rispettivo sommario della loro dimostrazione, sono descritti nelle Tabelle 1 e 2. Da quanto in esse riportato, l'ipocloridria indotta dai PPI assunti nel lungo periodo può determinare, a livello del sistema digestivo, preoccupanti conseguenze di tipo infettivo e disbiosi.

A livello extradigestivo, sono le reazioni idiosincrasiche a livello renale (nefrite interstiziale acuta, rischio di malattia renale cronica), la polimiosite e altre miopatie, tra cui rabdomiolisi, a destare le maggiori preoccupazioni.

Temi controversi e necessitanti di ulteriori dati riguardano la possibilità che trattamenti prolungati con PPI possano avere nessi causali con l'insorgenza di cancro gastrico, colon-rettale o pancreatico, o interferiscano con l'assorbimento di calcio (osteoporosi), ferro, sodio, vitamina B₁₂. Sono altresì necessari ulteriori studi e di più alta qualità per confermare o smentire una serie di effetti avversi conseguenti all'impiego a lungo termine dei PPI, quali polmonite di comunità, malattia di Alzheimer, delirio, infarto acuto del miocardio.

I PPI possono interagire con numerosi farmaci somministrati contemporaneamente, di cui possono influenzare i livelli terapeutici, anche se sono poche le interazioni farmacologiche che assumono un chiaro significato clinico (vedi Tabella 2, **interazioni farmacologiche**).

Tabella 1. Problemi di sicurezza a livello del sistema digestivo di una terapia a lungo termine di PPI*

Preoccupazione Teorica	Sintesi delle conoscenze attualmente disponibili
<p>Conseguenze di ipergastrinemia indotta da trattamento a lungo termine con PPI</p>	<p>Per un incremento dell'effetto antisecretorio, l'ipergastrinemia indotta da PPI aumenta nei soggetti infetti da <i>H. pylori</i></p> <p>Non esistono dati controllati nell'uomo a supporto di un aumento del rischio di cancro gastrico</p> <p>Sono necessari ulteriori studi e di più alta qualità per confermare o smentire qualsiasi nesso causale con cancro gastrico</p> <p>Non ci sono dati a supporto di un aumentato rischio di cancro coloretale</p> <p>Riportato un aumento della frequenza di polipi di tipo ghiandolare fundico dello stomaco (infiammatori)</p> <p>Una ipersecrezione acida da rebound dopo cessazione dei PPI (con aumento della frequenza dei sintomi acido-correlati) è di incerta rilevanza clinica</p> <p>Nonostante meccanismi biologici poco chiari, segnalati in due ampi studi osservazionali risultati contrastanti riguardanti il rischio putativo di carcinoma pancreatico in utilizzatori di PPI</p>
<p>Conseguenze infettive di ipocloridria indotta dai PPI a lungo termine</p>	<p>Dati crescenti suggeriscono che la soppressione acida aumenta il rischio di infezioni enteriche da <i>C. difficile</i> e da altri patogeni</p> <p>Documentate infezioni da <i>Candida</i> a bocca, esofago, stomaco, intestino tenue superiore</p> <p>Aumentato rischio di eccessiva proliferazione batterica nell'intestino tenue (SIBO); più alto rischio di peritonite batterica spontanea in pazienti cirrotici</p>
<p>Conseguenze non infettive di ipocloridria a lungo termine indotta dai PPI</p>	<p>Secondo uno unico studio caso-controllo, l'esposizione a farmaci antisecretori, compresi i PPI, si associa ad un aumento percentuale di diagnosi successiva di malattia celiaca, ma la plausibilità biologica non è chiara</p>
<p>Disbiosi</p>	<p>La disbiosi probabilmente rappresenta l'effetto avverso più costante dei PPI, responsabile – oltre di infezioni enteriche e SIBO – di meteorismo così come di aggravamento di enteropatia da FANS</p>
<p>Conseguenze di ipocloridria a lungo termine indotta dai PPI sull'assorbimento di elettroliti e sostanze nutrienti</p>	<p>Non riportati effetti coerenti sull'assorbimento di calcio o ferro</p> <p>Segnalata iponatremia sintomatica grave come conseguenza della sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (ADH)</p> <p>I dati supportano un aumentato rischio di sviluppare deficit significativi di vitamina B12, ma questo appare un problema clinicamente rilevante solo per soggetti anziani o malnutriti</p>

Tabella 2. Problemi legati alla terapia a lungo termine con PPI: effetti extradigerivi¹

Preoccupazione teorica	Sintesi delle evidenze
Conseguenze infettive di ipocloridria indotta dai PPI a lungo termine	Sono necessari ulteriori studi e di più alta qualità per confermare o smentire possibili nessi causali con la polmonite acquisita in comunità, in particolare in utilizzatori di PPI a lungo termine
Conseguenze sulle ossa di una terapia con PPI a lungo termine	L'impiego dei PPI non è associato a perdita di densità minerale ossea accelerata o osteoporosi, considerate la spiegazione biologica di base per il modesto aumento del rischio di fratture ossee.
Demenza e malattia di Alzheimer	Anche se, in un modello animale (topo), l'impiego di PPI ad alte dosi ha aumentato il livello di beta-amiloide cerebrale, i dati nell'uomo che collegano questi farmaci a sviluppo di demenza sono conflittuali Il rischio di sviluppo della malattia di Alzheimer nei trattati con PPI è paragonabile a quello di qualsiasi demenza incidente
Delirio	PPI sono si sono rivelati un fattore indipendente con l'insorgenza di delirio in pazienti geriatrici ricoverati, probabilmente quale riflesso di una politerapia o di interazioni farmacologiche
Infarto miocardico acuto	Dal momento che i PPI non alterano la funzione endoteliale, sono necessari ulteriori studi e di più alta qualità, liberi da fattori confondenti, per confermare o smentire possibili nessi causale con l'infarto
Reazioni idiosincriche ai PPI	Sembra che i PPI siano la causa più comune di nefrite interstiziale acuta indotta da farmaci. Dopo sospensione dei PPI e della terapia con corticosteroidi, quasi tutti i pazienti recuperano una funzione renale normale Esiste un modesto ma definito aumento del rischio di malattia renale cronica nei trattati con PPI a lungo termine, probabilmente conseguente a una nefrite interstiziale acuta non diagnosticata o residuale indotta dai PPI Polimiosite e altre miopatie, tra cui una condizione di rhabdomiolisi pericolosa per la vita, sono state descritte con tutti i PPI E' descritta ipersensibilità immediata e ritardata ai PPI, con reattività crociata tra componenti della classe.
Interazioni farmacologiche dei PPI	La soppressione acida riduce l'assorbimento di levotiroxina, ketoconazolo, itraconazolo, atazanavir, cefpodoxima, enoxacina e dipiridamolo, mentre aumenta quello di nifedipina, digossina e alendronato L'uso concomitante di alcuni PPI con clopidogrel attenua l'effetto antiaggregante del clopidogrel, che può non essere tuttavia clinicamente rilevante dal momento che non ci sono differenze cliniche del rischio di eventi avversi cardiovascolari Solo pochi interazioni farmacologiche dei PPI (principalmente omeprazolo e lansoprazolo) con alcuni farmaci (ad es., diazepam, warfarin, fenitoina e metotrexato) sono di significato clinico Le interazioni farmacologiche possono essere più frequenti in alcune popolazioni di pazienti (ad es., malati di AIDS o neoplasie) Il grado di interazioni farmacologiche dei PPI ed i rispettivi outcome clinici dipendono da diversi fattori come lo status genotipico di enzimi CYP, etnia, e regime farmacologico

CONCLUSIONI

Le conclusioni che si possono trarre dallo studio approfondito sui PPI condotto da SIF, AIGO e FIMMG sono di seguito riportate. I PPI costituiscono il trattamento fondamentale e più efficace delle patologie acido-correlate.

Nella maggior parte dei pazienti, i benefici complessivi attesi e di miglioramento della qualità della vita dei PPI superano significativamente i loro potenziali rischi. I

PPI sono spesso prescritti in modo incongruo o eccessivo ma sono di indiscussa utilità quando è dimostrato che sono clinicamente efficaci. Il ricorso non corretto ai PPI costituisce un problema di particolare preoccupazione negli anziani, che spesso presentano comorbidità multiple e assumono più farmaci, e sono quindi maggiormente a rischio di interazioni farmacologiche e di eventi avversi a lungo termine.

Gli effetti indesiderati minori più frequenti dei PPI, osservati nell'1-3% dei trattati, sono: cefalea, nausea, dolore addominale, stipsi, flatulenza, diarrea, rash, vertigini. Nei trattati con PPI possono manifestarsi eventi potenzialmente gravi, anche se piuttosto raramente, ma possono assumere una notevole rilevanza clinica se si considerano i milioni di pazienti che assumono tali farmaci, spesso per lunghi periodi (Tabella 1 e 2).




L'elemento più preoccupante è che la soppressione gastrica possa aumentare il rischio di infezioni enteriche da *C. difficile* (e da altri patogeni) e da *Candida* a bocca, esofago, stomaco, intestino tenue superiore; possa inoltre produrre eccessiva proliferazione batterica nell'intestino tenue (SIBO) e determinare un rischio di peritonite batterica spontanea in pazienti cirrotici.

BIBLIOGRAFIA

1. Scarpignato C et al for the SIF-AIGO-FIMMG Group, and on behalf of the Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 2016 Nov 9; 14(1):179 In <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5101793/>
2. Bazzoli F e al. Libro bianco della gastroenterologia italiana. Epicentro. 2011 ISS. In <http://www.epicentro.iss.it/alcol/pdf/SINTESILIBROBIANCOGASTROcov.pdf>
3. Stuart J et al. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2014; 371:836-845
4. [Dyspepsia and gastrooesophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia - symptoms suggestive of gastrooesophageal reflux disease - or both](#); NICE Clinical Guideline (Sept 2014). In <http://patient.info/doctor/peptic-ulcer-disease#ref-1>
5. AIFA BIF XV 2008; 1: 18-23 In http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif1_08_fans.pdf
6. Narum S et al. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2014; 4(5):e004587
7. Corticosteroidi: serve la gastroprotezione? Informazione sui Farmaci 2016: 9. In <http://www.informazionisuifarmaci.it/> corticosteroidi-serve-la-gastroprotezione
8. Hsu et al. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr Pharm Des.* 2015; 21:5049-55
9. D'Addetta G et al. Eventi avversi e interazioni associati agli antiaggreganti. In <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/120229-07.asp>

INFORMAZIONE PER IL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON PPI

Quando è necessario assumere medicinali che contengono **OMEPRAZOLO, ESOMEPRAZOLO, LANSOPRAZOLO, PANTOPRAZOLO, RABEPRAZOLO** la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile. Se assumi qualcuno di questi farmaci da molto tempo, forse è il momento di valutare, assieme al tuo medico, di ridurre i dosaggi oppure di smettere del tutto di prenderli.

<p>1 Diminuire la dose del farmaco ogni settimana, finché smetti di prenderlo</p> 	<p>2 Ogni due tre giorni, tra un'assunzione e l'altra del medicinale distanziare i tempi, finché smetti del tutto di prenderlo</p> 	<p>3 Smettere immediatamente di prenderlo</p> 
---	---	---

PER SMETTERE, TI PUO' ESSERE PROPOSTA UNA DELLE SEGUENTI SCELTE

CONSIGLI per far fronte al bruciore di stomaco

- Controlla gli alimenti che lo possono provocare: cibi grassi, menta, cioccolata, caffè (anche decaffeinato), agrumi, bevande gassose e cibi speziati evita di bere alcolici .
- Fai 4-5 piccoli pranzi giornalieri.
- Controlla il tuo peso, evitando sovrappeso ed obesità
- Se occasionalmente hai bruciore può essere utile prendere un antiacido
- Fumare peggiora la situazione: prendi in considerazione di smettere
- Evita cinture o capi di abbigliamento troppo stretti
- Non sdraiarti subito dopo aver mangiato.
- Tieni alto lo schienale del letto



Testo tradotto da: i-botika. Información Ciudadana sobre Medicamentos. "Omeprazoles, quizá sea el momento de dejarlos. Consúltalo". Ficha i-botika N° 27. 2016. Disponibile in: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/ibotika-fichas-informacion-medicamentos/r85-pkcevi08/es/>

Lo
sto-

Modalità di Prescrizione, Dispensazione e Monitoraggio della Cannabis ad Uso Medico: Domande e Risposte

¹ U. Gallo, ² S. Adami, ² G. Scroccaro, ² M. Andretta, ¹ D.D. Tinjala, ² M.A. Miscio, ¹ A.M. Grion.

¹ Farmacista - S.C. Assistenza Farmaceutica Padova, Ulss 6 Euganea

² U.O. Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, Regione del Veneto

Abstract

Con Decreto 9 novembre 2015 il Ministero della Salute ha disciplinato le modalità per la produzione nazionale di cannabis e le relative preparazioni ad uso medico declinando, tuttavia, alle singole Regioni l'aspetto riguardante la loro rimborsabilità. Il presente articolo, utilizzando uno schema a "Domanda e Risposta" (Q), vuole fornire a medici e farmacisti informazioni sintetiche sulle preparazioni magistrali di cannabis e indicazioni sulle corrette modalità di prescrizione, dispensazione e monitoraggio sia per le indicazioni erogate a carico del SSR sia per quelle con onere economico a carico del cittadino. Sono inoltre riportate informazioni in merito alle diverse modalità di assunzione della cannabis, alle controindicazioni d'uso e, infine, alle possibili interazioni con altri medicinali e alla segnalazione di sospette reazioni avverse.

Introduzione

A oggi, in Italia, l'unica specialità a base di cannabinoidi registrata è il Sativex® spray (estratto alcolico di THC e CBD nel rapporto 1:1). Questo medicinale è rimborsato dal SSN, secondo le modalità previste dall'AIFA, limitatamente ai pazienti affetti da sclerosi multipla che presentano una spasticità moderata-grave¹.

Per quanto riguarda invece le **sostanze vegetali a base di cannabis** per uso medico, il loro impiego è riconosciuto nel nostro Paese sin dal 2006 quando, con specifiche ordinanze ministeriali, sono state regolamentate le modalità per la loro importazione dall'Olanda. Nel corso degli anni, la disponibilità di nuove varianti di cannabis a diverso titolo di THC/CBD e la pubblicazione di numerose disposizioni nazionali e regionali in materia, hanno contribuito a diffondere l'impiego in campo medico che, in ogni caso, si configura sempre come uso "off-label" e pertanto assoggettato alle disposizioni previste dalla Legge 94/98² (v. **Q1-Q2**)

Con Decreto 9 novembre 2015 il Ministero della Salute ha definito puntuali indicazioni in merito alla produzione nazionale di cannabis e all'allestimento dei galenici magistrali declinando, tuttavia, alle singole Regioni l'aspetto relativo alla loro rimborsabilità. Il Decreto prevede inoltre, per un

periodo sperimentale di 24 mesi, un sistema di monitoraggio specifico per la raccolta di dati epidemiologici allo scopo di migliorare le conoscenze sul profilo di efficacia/sicurezza della cannabis per uso medico³.

Con DGR 1428/2016, in attuazione alla LR 38/2012, la Regione Veneto ha aggiornato le indicazioni per le quali le preparazioni di cannabis sono rimborsate dal Servizio Sanitario Regionale (SSR) previa compilazione di un Piano Terapeutico da parte di un Centro Regionale autorizzato e distribuzione diretta da parte delle Farmacie Ospedaliere^{4,5} (v. **Q3-Q4**).

Al di fuori delle indicazioni rimborsate, l'onere economico delle preparazioni magistrali di cannabis rimane a carico del paziente; queste preparazioni sono acquistabili presso le Farmacie convenzionate previa compilazione di specifica ricetta medica non ripetibile che può essere redatta da qualsiasi medico (v. **Q5-Q6**).

Infine, a seguito dell'inizio della commercializzazione in Italia della cannabis denominata "FM2", il Ministero della Salute ha elaborato uno specifico documento che riporta le corrette modalità di assunzione, le controindicazioni, le interazioni e gli effetti collaterali delle preparazioni a base di cannabis (v. **Q7-Q11**)⁶.

Q1. QUALI SONO I TIPI DI CANNABIS DISPONIBILI IN ITALIA?

Con il termine "cannabis" si identificano, generalmente, le infiorescenze femminili essiccate di *Cannabis sativa* L, varietà caratterizzata dalla capacità di sintetizzare composti terpenofenolici noti con il termine di "cannabinoidi". Ad oggi, sono stati identificati oltre 60 diversi tipi di cannabinoidi di cui i due più abbondanti sono il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC), principale costituente psicoattivo della cannabis, e il cannabidiolo (CBD). Gli effetti dei cannabinoidi si esplicano attraverso la loro interazione con specifici recettori appartenenti al cosiddetto "sistema endocannabinoide endogeno"⁷ (**Box 1**).

Box 1. Il sistema endocannabinoide endogeno⁷

Gli studi sul meccanismo d'azione dei derivati della cannabis hanno subito un'improvvisa accelerazione con la scoperta negli anni '90 dei recettori per il THC e di specifici ligandi endogeni di origine lipidica (anandamide e 2-arachidonoilglicerolo) che, nell'insieme, costituiscono il cosiddetto "sistema endocannabinoide". Ad oggi sono noti due diversi tipi di recettori cannabinoidi:

Recettori CB1: espressi principalmente nel SNC (in particolare nei gangli basali, globus pallidus, substantia nigra, interneuroni del midollo spinale) e, in misura minore, nei polmoni, fegato, reni e apparato riproduttivo. La stimolazione di questi recettori è responsabile sia degli effetti psicoattivi tipici dei cannabinoidi sia della loro azione antiemetica, ipotensiva, analgesica, antispastica e stimolante dell'appetito.

Recettori CB2: presenti principalmente nelle cellule immunocompetenti (leucociti, milza, astrociti delle cellule nervose). Questi recettori mediano il rilascio di citochine e prostanoidi, responsabili della risposta infiammatoria e della regolazione del sistema immunitario.

È ormai accertato che il THC si comporta come un agonista parziale di entrambi i recettori dei cannabinoidi ed è responsabile degli effetti psicoattivi della cannabis per la sua azione sul CB1 mentre, il CBD, è un loro debole antagonista (riduce gli effetti psicoattivi del THC). Il CBD, inoltre, sembra interagire anche con il recettore vanilloide di tipo 1, un canale ionico responsabile della modulazione del sistema di trasduzione del dolore.

Con il termine di "*cannabis a uso medico*" si intende la materia prima che soddisfa gli standard per l'uso a scopo terapeutico in quanto realizzata secondo specifiche normative per quanto riguarda la qualità (principi attivi standardizzati) e la sicurezza (contaminazione microbica al di sotto dei limiti richiesti, assenza di pesticidi). Nel corso degli anni, l'ibridazione di diverse specie di cannabis e lo sviluppo di nuovi metodi di coltivazione in condizioni controllate, hanno portato alla selezione di varietà a diverso contenuto di THC e CBD utilizzabili in campo medico.

Nella **Tabella 1** sono riportate le diverse caratteristiche delle materie prime a base di cannabis disponibili in Italia con le quali possono essere allestite preparazioni magistrali da assumere per via orale (sottoforma di un decotto o di un oleolita) ovvero per inalazione tramite appositi vaporizzatori (v. **Q7**).

Nome	% THC	% CBD	Note
Cannabis FM2	5-8%	7,5-12%	Prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze
Cannabis FM19	19%	<1%	Prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (al momento non ancora disponibile)
Bedrocan	22%	<1%	Prodotta dal Cannabis bureau olandese
Bedica	14%	<1%	Prodotta dal Cannabis bureau olandese (varietà <i>Cannabis indica</i> L.)
Bedrobinol	13,5%	<1%	Prodotta dal Cannabis bureau olandese
Bediol	6,3%	8%	Prodotta dal Cannabis bureau olandese (formulazione in granuli)
Bedrolite	<1%	9%	Prodotta dal Cannabis bureau olandese

THC= Δ^9 -tetraidrocannabinolo; CBD=cannabidiolo

Q2. QUALI SONO LE EVIDENZE DISPONIBILI SULL'USO MEDICO DELLA CANNABIS?

Nel corso degli anni sono stati pubblicati a livello internazionale numerosi studi in merito all'impiego medico della cannabis in diverse patologie. I risultati di tali indagini non possono ritenersi conclusivi sull'efficacia della cannabis sia perché le attuali evidenze scientifiche derivano da studi di qualità moderata-scarso sia perché per il trattamento delle patologie per le quali è generalmente proposto l'uso della cannabis **sono già disponibili valide alternative terapeutiche (Tabella 2)**.

A questo proposito, lo stesso Decreto 9 novembre 2015 afferma che: *"l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali"*³.

Si precisa, infine, che l'impiego delle preparazioni magistrali di cannabis, configurandosi sempre come **uso "off-label"**, è soggetto alle disposizioni della Legge 94/98 che prevedono anche la raccolta del **consenso informato** da parte del paziente²

Tabella 2. Indicazioni d'impiego proposte per l'uso medico della cannabis e relative terapie convenzionali³

Indicazione clinica	Terapie convenzionali disponibili (in monoterapia o in associazione)
Dolore cronico correlato a spasticità in pazienti con sclerosi multipla	Baclofene, tiocolchicoside, tinazidina, dantrolene, eperisone, antidepressivi triciclici, oppioidi, FANS, cortisonici
Dolore cronico correlato a spasticità in pazienti con lesione spinale	Baclofene, tiocolchicoside, tinazidina, dantrolene, eperisone, antidepressivi triciclici, oppioidi, FANS, cortisonici
Dolore neuropatico cronico	Anticonvulsivanti, antidepressivi, triciclici, duloxetina, oppioidi FANS, cortisonici
Dolore oncologico cronico	Oppioidi, paracetamolo, FANS, adiuvanti (es. cortisonici, bifosfonati, antidepressivi triciclici)
Azione anticinetosica e antiemetica a seguito di chemioterapia, radioterapia o terapia anti-HIV	Antagonisti recettori 5-HT ₃ (es. ondasetron, granisetron), desametasone, metoclopramide, aprepitant, fosaprepitant
Effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia in pazienti oncologici o affetti da AIDS o nell'anoressia nervosa	Megestrol acetato, medrossiprogesterone
Effetto ipotensivo in soggetti affetti da glaucoma	b-bloccanti topici (es. timololo), inibitori dell'anidraasi carbonica topici (es. dorzolamide), simpaticomimetici topici (es. diprivenfrina), analoghi delle prostaglandine (es. latanoprost)
Riduzione dei movimenti involontari nella sindrome di Gilles de la Tourette	Aloperidolo, clonidina, clomipramina, antidepressivi SSRI (tutti impieghi "off-label")

Q3. PER QUALI INDICAZIONI LA CANNABIS È RIMBORSATA DAL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR)?

Con DGR 1428/2016 la Giunta regionale ha aggiornato le precedenti “Linee di indirizzo” (DGR 2526/2014) in merito alla rimborsabilità dei preparati magistrali a base di cannabis⁵. La **Tabella 3** riporta le **indicazioni rimborsate dal SSR** e i relativi **Centri autorizzati** alla stesura del Piano Terapeutico. Le modalità di prescrizione e monitoraggio sono riportate nel **Q4**.

È importante precisare che la rimborsabilità delle preparazioni magistrali di cannabis a carico SSR è vincolata alla presenza contestuale delle seguenti condizioni:

rilevazione di un **dolore moderato-severo**, misurato con la scala NRS (*Numeric Rating Scale*);
utilizzo della cannabis come **terapia aggiuntiva** (“*add-on*”) ad altri trattamenti già in atto
(v. anche Tabella 2).

Tabella 3. Indicazioni e criteri per l'accesso alla rimborsabilità SSR delle preparazioni magistrali di cannabis e relativi Centri autorizzati alla compilazione del Piano Terapeutico

Criteri per l'accesso alla rimborsabilità SSR	Centro Regionale autorizzato
Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato-severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla	UO di Neurologia
Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato-severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale	UO di Neurologia, UO Terapia del Dolore
Analgesia nel dolore neuropatico cronico di grado moderato-severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate	UO di Neurologia, UO Reumatologia, UO Terapia del Dolore
Analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico di grado moderato-severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche, oppure nei casi in cui le tali terapie siano scarsamente tollerate	UO Terapia del Dolore, UO Cure Palliative

Q4. COME PRESCRIVERE LA CANNABIS CON ONERI A CARICO DEL SSR?

La prescrizione delle preparazioni magistrali a base di cannabis a carico del SSR, **per le indicazioni previste nella Tabella 3**, deve avvenire nel **rispetto sequenziale** delle seguenti azioni:

- Valutazione dell'eleggibilità del paziente da parte di un Centro autorizzato dalla Regione (v. Tabella 3);
- Redazione di un Piano Terapeutico (PT) da parte dello specialista del Centro;
- Prescrizione della formulazione magistrale da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) sulla base del PT redatto dallo specialista;
- Compilazione della "scheda raccolta dati" per la rivalutazione periodica del paziente da parte dello specialista e del MMG.

Di seguito sono riportati i compiti assegnati rispettivamente allo specialista e al MMG.

Compiti dello specialista del Centro autorizzato

Valuta l'**eleggibilità** del paziente secondo i criteri riportati nella Tabella 3.

- Raccoglie il **consenso informato**
- **Compila il PT** previsto dalla DGR 1428/2016 (**Allegato 1**), avendo cura di **assegnare un codice numerico o alfanumerico univoco** per quel paziente. Il PT deve essere compilato in quattro copie: una per lo specialista, una per il MMG, una per il paziente e una per la Farmacia Ospedaliera che erogherà il medicinale.
- **Informa il paziente** fornendo tutti gli elementi necessari per la corretta assunzione del medicinale (**v. Q7**) e dei possibili effetti collaterali o interazioni con altri farmaci (**v. Q9-Q10**).
- **Informa il MMG** fornendo gli elementi necessari per la corretta prescrizione e compilazione della "scheda raccolta dati".
- **A ogni prescrizione compila la "scheda raccolta dati"** prevista dalla DGR 1428/2016 (**Allegato 2**). La scheda deve essere inviata al Servizio Farmaceutico di residenza del paziente.

Ad ogni follow-up, lo specialista deve valutare l'opportunità o meno di continuare la terapia. Viene considerato responder, e quindi può proseguire la terapia a carico del SSR, il paziente che ha ottenuto una riduzione di almeno il 20% del punteggio della scala NRS, oppure il paziente affetto da dolore per il quale sia conseguita la riduzione degli effetti collaterali di altre terapie. In caso di **interruzione del trattamento** con cannabis lo specialista compila la "scheda raccolta dati" e fornisce adeguata comunicazione al MMG.

Compiti del MMG

- Raccoglie il **consenso informato**
- **Prescrive** la terapia per una **durata massima di 1 mese** (v. fac-simile riportato nell'**Allegato 3**), avendo cura di riportare il codice numerico o alfanumerico **assegnato dallo specialista nel PT**. Tale codice dovrà essere utilizzato anche per le successive prescrizioni per il medesimo paziente.
- **Congiuntamente ad ogni prescrizione, compila la "scheda raccolta dati"** (**Allegato 2**) e la invia al Servizio Farmaceutico di residenza del paziente.
- Indirizza il paziente a ritirare la preparazione magistrale presso la **Farmacia Ospedaliera** della Azienda ULSS di residenza.

Q5. COME PRESCRIVERE LA CANNABIS CON ONERI A CARICO DEL CITTADINO?

La prescrizione delle preparazioni magistrali a base di cannabis per **indicazioni diverse** da quelle previste nella Tabella 3 **non sono rimborsate dal SSR** e, pertanto, l'onere economico è a carico del paziente.

La prescrizione può essere effettuata da qualsiasi medico abilitato e iscritto all'Ordine dei Medici nel rispetto delle disposizioni previste dalla legge 94/98².

In particolare, il medico prescrittore:

- **Raccoglie il consenso informato**
- **Prescrive** la terapia (v. fac-simile riportato nell'**Allegato 3**) avendo cura di **assegnare a ciascun paziente un codice numerico o alfanumerico univoco** di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'Autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato. Tale codice dovrà essere utilizzato anche per le successive prescrizioni del medesimo paziente.
- **Congiuntamente ad ogni prescrizione, compila la "scheda raccolta dati" (Allegato 2)** e la invia al Servizio Farmaceutico di residenza del paziente.
- Indirizza il paziente a ritirare la preparazione magistrale presso qualsiasi **Farmacia convenzionata** del territorio.

Q6. QUALI SONO GLI ADEMPIMENTI PER IL FARMACISTA?

Il farmacista ospedaliero (per le prescrizioni a carico del SSR) e il farmacista delle farmacie convenzionate (per le prescrizioni non a carico del SSR) deve:

- **Valutare la completezza della ricetta** in tutte le sue parti.
- **Provvedere all'acquisto della materia prima** tramite il "modello di buono acquisto" previsto dalla normativa vigente e alla **movimentazione in entrata/uscita dal registro stupefacenti**. A questo proposito si ricorda che le infiorescenze di origine vegetale sono inserite nella *Tabella dei medicinali "sezione B"* di cui al DPR 309/90.
- **Allestire la preparazione magistrale in dose e forma di medicamento** (cartine, buste filtro, capsule apribili, oleolita), in conformità alle indicazioni fornite dal medico e nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NBP) previste dalla Farmacopea vigente. In caso di preparazioni a base di estratti di cannabis, il farmacista deve attenersi alle disposizioni previste dal Decreto 9 novembre 2015 (**Box 2**).
- **Verificare che il paziente abbia correttamente compreso le modalità di preparazione e di assunzione** del preparato.
- **Consegnare copia della ricetta** timbrata e firmata dal farmacista **al paziente** (o alla persona che ritira la preparazione ricetta) al fine della dimostrazione della liceità del possesso della preparazione magistrale a base di cannabis.
- **Inviare mensilmente copia delle prescrizioni al Servizio Farmaceutico territorialmente competente.**

Box 2. Preparazioni magistrali a base di estratti di cannabis: adempimenti del farmacista

Per l'allestimento di estratti a base di cannabis (es. oleoliti), non essendo disponibili specifiche monografie nelle diverse Farmacopee, il Decreto 9 novembre 2015 prevede quanto di seguito riportato:

"Al momento non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta di preparazioni vegetali definite come "olio" o "soluzione oleosa" di cannabis, che consistono in non meglio specificati estratti di cannabis in olio e/o altri solventi. Pertanto, per assicurare la qualità del prodotto, la titolazione dell/i principio/i attivo/i deve essere effettuata per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa ovvero il metodo di estrazione deve essere autorizzato ai sensi della normativa vigente".

Q7. COME SI ASSUME LA CANNABIS?

Le modalità per l'assunzione delle infiorescenze a base di cannabis sono quella **orale** (tramite decozione o impiego di un oleolita standardizzato) e quella **inalatoria** (tramite apposito vaporizzatore).

Un fattore comune per entrambe le modalità di somministrazione è rappresentato dalla **fase di riscaldamento**, essenziale per la conversione dell'acido tertraidrocannabinolico (THCA) in D⁹-tetraidrocannabinolo (THC), principale componente bioattivo della cannabis. Sia nella somministrazione orale che in quella inalatoria è consigliabile **iniziare da dosaggi minimi** per poi, eventualmente, regolare tali dosaggi in funzione dell'effetto farmacologico e degli eventuali effetti collaterali (v. **Q10**). Nella **Tabella 4** sono sintetizzate le principali differenze, in termini di parametri farmacocinetici di THC, tra le due diverse modalità di assunzione della cannabis⁸⁻¹⁰. Di seguito sono riportate le modalità suggerite dal Ministero della Salute per l'assunzione della cannabis FM2.

Tabella 4. Confronto dei principali parametri farmacocinetici di THC⁸⁻¹⁰

	Via orale (decotto, oleolita)	Via inalatoria (vaporizzatore)
Comparsa effetto	30-90 minuti	2-15 minuti
Effetto massimo	2-4 ore	1 ora
Durata effetto	4-12 ore (a seconda dei livelli ematici di THC)	2-3 ore
Biodisponibilità	10-20%	10-35%

Modalità per la preparazione del decotto con cannabis FM2⁸

Di seguito sono riportate le corrette modalità per la preparazione del decotto così come descritte nel documento ministeriale per il prodotto FM2:

1. Introdurre le infiorescenze di cannabis in acqua fredda nel **rapporto 1:1** (es. 100 ml di acqua per ogni 100 mg di cannabis). Si raccomanda di non utilizzare quantità di acqua inferiori a 100 ml.
2. Riscaldare fino ad ebollizione e lasciar sobbollire a fuoco lento il preparato per 15 minuti facendo attenzione di mescolare ad intervalli regolari e di non superare i 30 minuti di decozione.
3. Lasciare raffreddare il decotto per circa 15 minuti prima di filtrarlo.
4. Mescolare il preparato prima di filtrare su colino e pressare con un cucchiaino il residuo rimasto sul filtro per recuperare più liquido e arricchire la soluzione finale.
5. Assumere il decotto preparato di fresco. Se non viene consumato al momento della preparazione, è possibile **conservarlo in recipiente chiuso in frigorifero per un massimo di 24 ore**.

A titolo esemplificativo, nella **Tabella 5**, si riportano le quantità di principi attivi contenute nei volumi di decotto preparato a partire dalla cannabis FM2 (THC 5-8%, CBD 7,5-12%).

Tabella 5. Quantità di THC e CBD assunte utilizzando il decotto di cannabis FM2⁸

mL di decotto assunto	mg THC presente	mg CBD presente
100 mL	1,92	2,75
200 mL	3,85	5,49
250 mL	4,75	6,75
300 mL	5,77	8,10
400 mL	7,70	10,98
500 mL	9,61	13,74

THC= D⁹-tetraidrocannabinolo; CBD=cannabidiolo

Modalità per l'assunzione di cannabis FM2 per via inalatoria⁸

Qualora la somministrazione orale non produca gli effetti farmacologici desiderati o quando il medico curante lo ritenga opportuno, è possibile utilizzare il modo di somministrazione per via inalatoria mediante l'utilizzo di un vaporizzatore (dispositivo medico marcato CE) ad aria calda e filtrata. Non sono idonei i comuni apparecchi per aerosol. Anche nel caso della somministrazione per via inalatoria, il medico curante indica al paziente le quantità di infiorescenze da utilizzare (usualmente 200 mg di infiorescenze), gli intervalli di tempo tra inalazioni successive ed il numero di inalazioni da effettuare nella giornata."

La cannabis somministrata per via inalatoria presenta un'azione più rapida rispetto a quella orale e può rappresentare un'alternativa qualora la via orale non produca gli effetti farmacologici desiderati. **In nessun caso è raccomandato fumare la preparazione** in quanto rappresenta la via di somministrazione che espone il paziente ad un maggiore rischio di incorrere in effetti indesiderati.

Q8. QUALI SONO LE CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE ALL'IMPIEGO DELLA CANNABIS?

Prima di avviare una terapia con cannabinoidi è consigliabile effettuare una valutazione approfondita del paziente, con particolare attenzione all'anamnesi di patologie psichiatriche.

L'impiego della cannabis è controindicato nelle seguenti **condizioni cliniche**⁸:

- gravi disturbi cardio-polmonari (l'uso di cannabis può provocare ipotensione ma anche ipertensione, sincope e tachicardia);
- grave insufficienza epatica, renale e soggetti con HCV cronica (aumentato rischio di sviluppare o peggiorare la steatosi epatica);
- donne in gravidanza (o che la stanno pianificando) o in allattamento (a causa degli elevati livelli di cannabinoidi presenti nel latte materno e dei potenziali effetti avversi sullo sviluppo del bambino).

Infine, l'impiego di cannabis è controindicato nei seguenti **gruppi di soggetti**⁸:

- ◆ adolescenti e giovani adulti a causa di alterazioni mentali che sono più probabili durante il completamento dello sviluppo cerebrale;
- ◆ pazienti con storia personale di disturbi psichiatrici (schizofrenia, disturbi maniaco-depressivi) e/o una storia familiare di schizofrenia;
- ◆ individui con anamnesi di abuso di sostanze psicotrope e/o alcool;
- ◆ pazienti in terapia con farmaci psicoattivi (es. ipnotico-sedativi, antidepressivi) in quanto la cannabis può generare effetti additivi o sinergici.

Q9. CON QUALI FARMACI INTERAGISCE LA CANNABIS?

Le interazioni farmacologiche dei cannabinoidi THC e CBD possono essere ricondotte fondamentalmente a due diverse tipologie:

- ◆ **Azione sinergica** con farmaci ad azione sedativa;
- ◆ **Interazioni di tipo farmacocinetico** con farmaci che si comportano come inibitori o induttori del sistema citocromia P450 (CYP). A questo proposito, si precisa che THC e CBD subiscono, soprattutto quando assunti per via orale, un esteso metabolismo epatico da parte degli isoenzimi CYP2C9 e CYP3A4 (“effetto di primo passaggio”) e che soltanto il 10-20% di THC entra nel torrente circolatorio.

Nella **Tabella 6** sono sintetizzate le principali interazioni note per quanto riguarda la cannabis utilizzata a scopo medico

Tabella 6. Principali interazioni della cannabis utilizzata a scopo medico

Farmaci/sostanze interagenti	Conseguenze
<u>Alcool</u> (anche se assunto in modiche quantità)	Aumento dei livelli ematici di THC → riduzione tempi di reazione, sedazione, rischio di cadute accidentali e di incidenti stradali ¹¹
<u>Farmaci ad azione sedativa sul SNC</u> (benzodiazepine, barbiturici, oppioidi)	Aumento della sedazione ⁸
<u>Warfarin</u>	Possibile aumento dell'INR (effetto inibitorio sul CYP2C9 da parte del THC) → rischio sanguinamento ¹²
<u>Inibitori citocromiali</u> : macrolidi (in particolare, claritromicina ed eritromicina), antimicotici azolici (itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo e miconazolo), calcio-antagonisti (in particolare, diltiazem e verapamil), inibitori della proteasi HIV (in particolare ritonavir), amiodarone e isoniazide	Aumento dei livelli plasmatici di THC (biodisponibilità aumentata del 20-80%) → aumento degli effetti collaterali ¹³
<u>Induttori citocromiali</u> : rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifabutina, troglitazone, erba di San Giovanni (iperico)	Riduzione dei livelli plasmatici di THC (biodisponibilità ridotta del 20-40%) → riduzione dell'effetto terapeutico ¹³

Q10. QUALI SONO I PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI DELLA CANNABIS?

È importante specificare anzitutto che laddove esistono numerose evidenze sugli effetti avversi dell'uso ricreazionale di cannabis non esistono, al momento, altrettante informazioni nel caso del suo impiego a scopo medico. Nei due casi, infatti, i dosaggi e le vie di somministrazione possono essere significativamente differenti.

Gli effetti collaterali più comuni, osservati dopo il consumo ricreazionale di cannabis sono: **alterazione dell'umore, insonnia e tachicardia, crisi paranoiche** e di **ansia, reazioni psicotiche** e, infine, la **sindrome amotivazionale**. Quest'ultima consiste in apatia, mancanza di motivazioni, letargia, peggioramento della memoria e della concentrazione e stato di giudizio alterato. L'uso della cannabis in associazione con bevande alcoliche intensifica gli effetti avversi sopra menzionati.

La cannabis è una tra le sostanze psicotrope d'abuso maggiormente utilizzate a scopo ricreazionale e il suo impiego, talvolta, è associato alla comparsa di uno **stato di dipendenza**. A questo proposito è opportuno precisare che quando si impiega la cannabis per uso medico, alle dosi terapeutiche raccomandate (solitamente inferiori a quelle per uso ricreativo) e non si utilizzano dosaggi sub-terapeutici, il rischio di dipendenza si riduce⁶.

Q11. COME SEGNALARE LE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A CANNABIS?

La materia prima cannabis è classificata normativamente come "*prodotto di origine vegetale*" e, pertanto, le eventuali sospette reazioni avverse manifestate nel corso della terapia con le preparazioni magistrali **devono essere comunicate secondo le procedure previste dal sistema di fitovigilanza nazionale**.

In particolare, la comunicazione di una sospetta reazione avversa deve essere effettuata direttamente (entro 2 giorni lavorativi) all'Istituto Superiore di Sanità (e **non** al Responsabile locale di farmacovigilanza) attraverso la scheda di segnalazione reperibile al sito: www.epicentro.iss.it/focus/erbe/linkItalia.asp. La scheda deve essere inviata a cura del segnalatore al numero di fax: **06-49904248**¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano "Sativex". *GU n. 100 del 30/04/2013 - Suppl. Ordinario n. 33.*
2. Legge n. 94 dell'8 aprile 1998: "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. *GU n. 86 del 14/04/1998.*
3. Decreto 9 novembre 2015. Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972. *GU n. 279 del 30/11/2015.*
4. Legge Regionale n. 38 del 28 settembre 2012. Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche. *BUR n. 82 del 05/10/2012.*
5. Delibera della Giunta Regionale n. 1428 del 15 settembre 2016. Aggiornamento della disciplina relativa all'erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche in attuazione delle disposizioni introdotte dal decreto del Ministro della Salute 9 novembre 2015 recante "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972". Revisione delle indicazioni di rimborsabilità. *BUR n. 94 del 30/09/2016.*
6. Nota del Ministero della Salute DGDSFC 0012516-P-22/2/2017: "Raccomandazioni per il medico proscrittore di sostanza vegetale cannabis FM2 infiorescenze". Disponibile al sito: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo&tab=4 (accesso verificato il 25/03/2017).
7. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabiverin. *Br J Pharmacol*, 2008; 153:199-215.
8. Ministero della Salute. Sostanza vegetale cannabis - infiorescenze. Documento approvato dal Gruppo di lavoro previsto dall'Accordo di collaborazione del Ministero della salute e il Ministero della difesa del 18 settembre 2014. Disponibile al sito: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4589_listaFile_itemName_1_file.pdf (accesso verificato il 25/03/2017).
9. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 2003; 42 (4):327-360.
10. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB et al. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol & Ther*, 2007; doi:10.1038/sj.clpt.6100200.
11. Hartman LR, Brown TL, Milavetz G. Controlled cannabis vaporizer administration: blood and plasma cannabinoids with and without alcohol. *Clin Chem*, 2015; 61(6):850-69.
12. Yamaori S, Koeda K, Kushihara M et al. Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012; 27 (3):294-300.
13. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*, 2014; 46:86-95.
14. Istituto Superiore di Sanità. Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari. Disponibile al sito: www.epicentro.iss.it/focus/erbe/linkItalia.asp (accesso verificato il 25/03/2017)

Allegati



**ALLEGATO 1 - PIANO TERAPEUTICO REGIONALE
PER LA PRESCRIZIONE DI CANNABINOIDI A CARICO DEL SSR**

Centro prescrittore (Unità Operativa)

Azienda Sanitaria:

Presidio Ospedaliero di:

Medico prescrittore (nome e cognome):

Recapito telefonico:

e-mail:

Nome e Cognome del/della paziente:

Data di nascita (giorno/mese/anno):

Sesso: M F

ULSS di Residenza:

Regione:

Codice alfanumerico* identificativo del paziente _____

**ai sensi art. 5 comma 3 legge 94/98.*

Il codice deve essere così composto: codice identificativo del medico seguito dal numero progressivo. Il codice va utilizzato anche nei successivi rinnovi per il paziente medesimo.

SCHEDA DI ELEGGIBILITA' E DATI CLINICI

attestare (spuntando l'apposito spazio) che:

1. Il paziente, al momento, non presenta disturbi psichiatrici
2. Il paziente non è stato in terapia per patologie psichiatriche
3. Il paziente, se donna, non è in gravidanza
4. Il paziente ha sottoscritto il consenso informato
5. E' stata effettuata un'anamnesi di patologie cardiovascolari e il paziente può essere messo in terapia con cannabinoidi

Indicare l'impiego per cui si richiede la prescrizione:

analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla.

analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale.

Si attesta quanto segue (*tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte*):

6. Il punteggio alla scala NRS (*Numerical Rating Scale*) per la spasticità è compreso tra 5 e 10 (indicare valore: _____) oppure il punteggio alla scala NRS (*Numerical Rating Scale*) per il dolore è compreso tra 5 e 10 (indicare valore: _____)

7. Il paziente è già stato trattato con i seguenti farmaci:

baclofen orale tizanidina dantrolene eperisone tiocolchicoside

anticonvulsivanti antidepressivi cortisonici FANS oppioidi ALTRO _____

8. Il paziente assumerà il prodotto a base di cannabinoidi in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i:

analgesia nel dolore neuropatico cronico, di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Si attesta quanto segue (*tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte*):

6. Il punteggio alla scala NRS (*Numerical Rating Scale*) per il dolore è compreso tra 5 e 10 (indicare valore: _____)

7. Il paziente è già stato trattato con le seguenti terapie:

anticonvulsivanti antidepressivi triciclici duloxetina FANS oppioidi cortisonici

terapie non farmacologiche _____

ALTRO _____
8. Il paziente assumerà il prodotto a base di cannabinoidi in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i: _____

analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato, dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche, oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Si attesta quanto segue (*tutte le seguenti condizioni devono essere soddisfatte*):

6. Il paziente è sintomatico

7. Il punteggio alla scala NRS (*Numerical Rating Scale*) per il dolore è compreso tra 5 e 10 (indicare valore: _____)

8. Il paziente è già stato trattato con le seguenti terapie:

oppioidi deboli oppioidi forti

1° principio attivo usato dosaggio: mg/24 h;..... mcg/h

2° principio attivo impiegato nello switching dosaggio: ... mg/24 h;..... mcg/h;

ragione del cambio..... via

di somministrazione..... (ev, os, sc, transmucosale)

Terapia per Dolore Episodico Intenso (BTPc)

principio attivo dose mg o mcg:

numero somministrazione die.....

via di somministrazione

(si fa presente che per gli oppioidi non esiste un effetto tetto e che gli effetti collaterali sono ben controllabili e che a volte l'intensità o la frequenza degli episodi di BTPc si controllano o si riducono aumentando la dose degli oppioidi di base)

anticonvulsivanti antidepressivi FANS paracetamolo cortisonici

terapie non farmacologiche _____

ALTRO _____

9. Il paziente assumerà il prodotto a base di cannabinoidi in aggiunta al/i seguente/i farmaco/i: _____

PRESCRIZIONE Schema terapeutico

Prodotto prescritto:

Cannabis FM2 (THC 5% - 8%, CBD 7,5% -12%) Cannabis FM19 (THC 19%)

Bediol* Bedrobinol* Bedrocan* Bedica* Bedrolite*

Sativex* 3 flac. Spray 10 ml

**prescrivibile a carico SSR finché non saranno disponibili i lotti di Cannabis prodotti dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, FM2 e FM19*

Modalità di assunzione:

orale come decotto o estratto

inalatoria, tramite specifico vaporizzatore

Formulazione della preparazione magistrale:

Preparato vegetale ripartito in: cartine buste filtro opercoli/capsule

Estratto oleoso (concentrazione mg/ml)

Posologia in peso di cannabis:

Dose/die (in mg o puff): _____

Numero di somministrazioni/die: _____

Durata terapia (in mesi, fino al prossimo follow-up e comunque non superiore a 6 mesi): _____

TERAPIA Prima prescrizione Prosecuzione terapia

I follow-up da parte dello specialista sono previsti dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia e, in seguito, ogni sei mesi

Data _____

Timbro e firma del clinico prescrittore _____

ALLEGATO 2 - SCHEDA PER LA RACCOLTA DEI DATI DEI PAZIENTI TRATTATI CON CANNABIS

(da compilare al momento della prescrizione e trasmettere all'Azienda ULSS territorialmente competente)

Da compilare per prescrizioni effettuate da specialisti afferenti a struttura pubblica o privata accreditata:

Centro prescrittore (Unità Operativa o Ambulatorio):

Azienda Sanitaria:

Presidio Ospedaliero o Struttura o Distretto:

Medico prescrittore (nome e cognome):

Specializzazione (specificare)

Tel:

e-mail:

Da compilare per prescrizioni effettuate da Medico di Medicina Generale:

Medico prescrittore (nome e cognome):

Tel:

e-mail:

Indirizzo ambulatorio o studio:

Azienda ULSS di riferimento:

Codice alfanumerico* identificativo del paziente _____

*ai sensi art. 5 comma 3 legge 94/98.

Il codice deve essere così composto: codice identificativo del medico seguito dal numero progressivo. Il codice va utilizzato anche nei successivi rinnovi per il paziente medesimo.

Età del paziente (anni) _____

Sesso del paziente M F

Azienda ULSS di Residenza del paziente _____

PRESCRIZIONE

Prodotto prescritto:

Cannabis FM2 (THC 5% - 8%, CBD 7,5% -12%)

Cannabis FM19 (THC 19%)

Bediol*

Bedrobinol*

Bedrocan*

Bedica*

Bedrolite*

Sativex* 3 flac. Spray 10 ml*

prescrivibile a carico SSR finché non saranno disponibili i lotti di Cannabis prodotti dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, FM2 e FM19

Data inizio terapia | | | | | | | |

Durata terapia (giorni) | | |

Posologia in peso di cannabis

Dose/die _____ Numero di somministrazioni/die _____

Modalità di assunzione

- orale come decotto o estratto inalatoria tramite specifico vaporizzatore
 altro (specificare titolo e dosaggio)

Fomulazione della preparazione magistrale

- Preparato vegetale ripartito in: cartine buste filtro opercoli/capsule
 Estratto oleoso (concentrazione mg/ml _____)

Esigenza di trattamento (barrare la casella interessata)**Indicazioni a carico SSR**

- a) analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla.
 b). analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale.
 c). analgesia nel dolore neuropatico cronico di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche, oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.
 d). analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico di grado moderato severo (punteggio scala NRS•5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche, oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

Si attesta che, per le indicazioni a carico SSR, è stato redatto il Piano Terapeutico (PT) redatto da parte dello specialista autorizzato operante nelle strutture pubbliche o private accreditate della Regione del Veneto

in data

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Indicazioni con oneri a carico del cittadino

- analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore resistente alle terapie convenzionali in pazienti con sclerosi multipla (punteggio scala NRS<5);
 analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore resistente alle terapie convenzionali in pazienti con lesioni del midollo spinale (punteggio scala NRS<5);
 analgesia nel dolore cronico in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace (nei casi non rientranti nelle indicazioni di cui ai punti c) e d) a carico SSR);
 effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
 effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
 effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
 riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard;
 altro (specificare)

TERAPIA Prima prescrizione Prosecuzione terapia Sospensione
 terapia

SEZIONE DA COMPILARE SOLO ALLA PRIMA PRESCRIZIONE**Terapia Convenzionale**

- il trattamento precedente non ha prodotto gli effetti desiderati
 il trattamento precedente ha provocato effetti indesiderati non tollerabili
 il trattamento necessita di incrementi posologici che potrebbero superare la dose terapeutica
 altro (specificare)
- _____

Paziente già in trattamento con prodotti a base di cannabis

Prodotto _____

Posologia _____

Data dell'ultima assunzione di cannabis | | | | | | | | | |

Durata del trattamento < 6 mesi 6-12 mesi > 12 mesi

il trattamento ha migliorato la sintomatologia il trattamento non ha modificato la sintomatologia

il trattamento ha peggiorato la sintomatologia sono comparsi effetti indesiderati

MONITORAGGIO

(sezione da compilare obbligatoriamente per tutte le prescrizioni e in caso di sospensione)

Prosecuzione della terapia sintomatologia migliorata sintomatologia stabile

Aderenza al trattamento: ottima buona scarsa

Ove applicabile, indicare punteggio della scala NRS (Numerical Rating Scale) per l'entità del dolore/spasticità: _____

Dopo il periodo di titolazione, si considera responder, e può quindi proseguire la terapia a carico del SSR, il paziente che ha ottenuto una riduzione almeno del 20% del punteggio della scala NRS, oppure il paziente affetto da dolore per il quale sia conseguita la riduzione degli effetti collaterali di altre terapie.

Sospensione della terapia sintomatologia peggiorata comparsi effetti indesiderati*
 sintomatologia stabile

Data sospensione terapia | | | | | | | | | |

**Nel caso in cui si osservi una sospetta reazione avversa, si ricorda di compilare la scheda di segnalazione (Allegato B del DM 9.11.2015) scaricabile dal sito www.epicentro.iss.it/focus/erbefitosorveglianza.asp*

Impiego attuale della cannabis sostituisce terapia convenzionale integra terapia convenzionale

Osservazioni del medico prescrittore

Data ____/____/____

Luogo _____

prescrittore

Timbro e firma del Medico

FAC-SIMILE DI RICETTA MEDICA NON RIPETIBILE DI CANNABIS (ALLEGATO 3)

(da trasmettere in copia al Servizio Farmaceutico territorialmente competente a cura della Farmacia)

Dati del medico

Cognome e Nome del
Medico

Indirizzo

.....

N. telefono

Dati del paziente

Codice numerico o alfanumerico del
paziente^(*)

() Per le prescrizioni a carico del SSR bisogna riportare il codice alfanumerico assegnato dallo specialista nel Piano Terapeutico, per le prescrizioni a carico del cittadino bisogna riportare un riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato.*

R/Prescrizione

Cannabis FM2 (THC 5-8%; CBD 7,5-12%)

Cannabis FM19 (19%; CBD<1%)

Bedrocan (THC 22%; CBD <1%)

Bedrobinol (THC 13,5%; CBD<1%)

Bediol (THC 6,3%; CBD 8%)

Bedica (THC 14%; CBD <1%)

Bedrolite (THC <1%; CBD 9%)

Formulazione farmaceutica

Una cartina da mg e di tali n°

Una busta filtro da mg e di tali n°

Una capsula apribile da mg e di tali n°

.....

Estratto in olio di oliva FU 10% (5 g/50ml) e di tali mL

Altro
.....

S/Posologia

N° cartine/busta filtro/capsula volta/e al giorno da assumere in decozione per via orale

N° cartine/capsula volta/e al giorno da assumere previa vaporizzazione per via inalatoria

N° gocce pure/diluite da assumere volta/e al giorno

Esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea ai sensi della L. 94/98

.....
Ricetta Non Ripetibile (valida 30 giorni)

Data:

Timbro e firma del medico

...../...../.....

SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA_ANNO 2016_AZIENDA ULSS 9_SEDE di VERONA

M.R. Luppino

Responsabile servizio di Farmacovigilanza

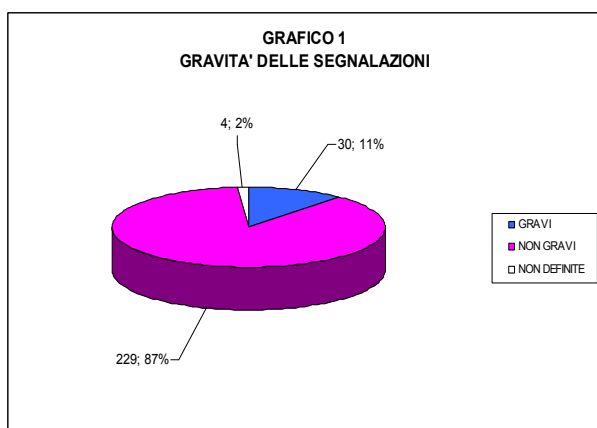
Farmacista ULSS 9 Scaligera_Verona

Nel 2016, le schede di segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dalla ex Azienda Ulss n. 20 di Verona, ora Ulss n. 9 – Scaligera, sono state 263 in totale, delle quali 194 da farmaci (74%) e 69 da vaccini (26%).

In riferimento all'obiettivo regionale assegnato ai Direttori Generali delle Aziende Ulss (DGR 2072/2015), ossia il raggiungimento di un tasso ≥ 500 segnalazioni per milione di abitanti per farmaci e vaccini e di un tasso ≥ 300 segnalazioni per milione di abitanti esclusivamente per i farmaci, la sede di Verona di questa Azienda ha raggiunto i valori stabiliti, e precisamente un tasso di 557 segnalazioni da farmaci e da vaccini e un tasso di 411 segnalazioni esclusivamente da farmaci.

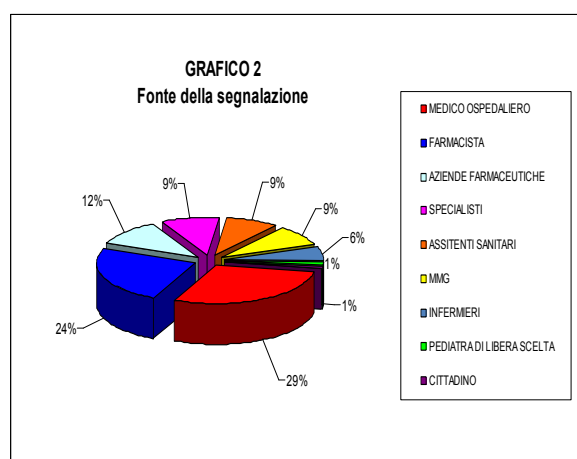
Nonostante nel 2016 non siano stati attuati progetti di farmacovigilanza attiva, come avvenuto nei due anni precedenti (nella fattispecie il progetto regionale "Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione MPR e MPRV"), gli indicatori stabiliti a livello regionale sono stati comunque raggiunti. Inoltre, rispetto ai due anni precedenti, nel 2016 si è assistito ad un notevole aumento delle segnalazioni da farmaci (194 schede vs 73 nel 2015 e vs 72 nel 2014).

Classificando il totale delle 263 schede di segnalazione in funzione della gravità, 229 segnalazioni sono risultate non gravi (87%), 30 gravi (11%), mentre in 4 casi (2%), tutti pervenuti da aziende farmaceutiche, la gravità non è stata specificata (**grafico 1**).



Tra le 30 segnalazioni gravi, la maggior parte è stata definita come "grave per altra condizione clinicamente rilevante" (n=13) o "grave per ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione" (n=11).

La categoria professionale che ha fornito il contributo maggiore nell'attività di segnalazione è stata rappresentata dai medici ospedalieri (29%), seguita dai farmacisti (24%), dalle aziende farmaceutiche (12%) e, in ugual percentuale (9%), dagli specialisti, dagli assistenti sanitari e dai medici di medicina generale (**grafico 2**).



Segnalazione da Farmaci

Sul totale delle 194 segnalazioni da farmaci, 21 ADR sono stati classificate come gravi (10.8%).

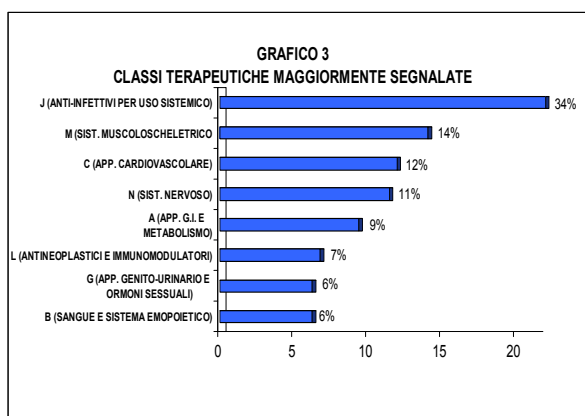
Tra queste ultime, 8 sono state classificate tali per "ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione", 7 per "altra condizione clinicamente rilevante" e 5 per avere determinato o prolungato l'ospedalizzazione del paziente.

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, il 40% delle schede sono pervenute dai medici ospedalieri (77 segnalazioni) seguiti per il 32% dai farmacisti (62 segnalazioni). Tra i medici ospedalieri, particolarmente significativa è stata la partecipazione alla segnalazione della Unità Operativa di Accettazione e Pronto Soccorso dell'Ospedale Fracastoro di San Bonifacio (VR), con 62 schede inviate.

Per quanto attiene alle segnalazioni provenienti dalle farmacie convenzionate, è stata rilevata un'ampia partecipazione delle farmacie Comunali Agec che hanno inviato 54 segnalazioni sulle 60 totali la cui fonte era il farmacista.

Il totale delle 194 segnalazioni spontanee da farmaci è stato, quindi, valutato in funzione della classe terapeutica di appartenenza dei farmaci sospetti, secondo l'ATC di primo livello.

Le cinque classi terapeutiche più rappresentate (**grafico 3**) sono risultate gli *antibiotici* (n=65, 34%), soprattutto *beta-lattamici*, i *farmaci che agiscono sul sistema muscolo-scheletrico* (n=27, 14%), i *farmaci che agiscono sull'apparato cardiovascolare* (n=23, 12%), i *farmaci attivi sul sistema nervoso* (n=22, 11%), e i farmaci che agiscono sull'apparato gastrointestinale e sul metabolismo, principalmente gli *antidiabetici* (n=18, 9%).



Tra gli *antibiotici*, i principi attivi più frequentemente segnalati sono stati l'*amoxicillina* e l'*amoxicillina/ac. clavulanico*, con una prevalenza di reazioni non gravi soprattutto cutanee tra le quali reazioni orticarioidi accompagnate o meno da sintomatologia gastrointestinale (nausea e vomito). Tra le segnalazioni da antibiotici *beta-lattamici*, da rilevare una epatite acuta correlabile ad *ampicillina*, causa di ospedalizzazione del paziente, dopo un trattamento con il farmaco somministrato per via parenterale per 7 giorni.

Nell'ambito della seconda classe terapeutica con il maggior numero di segnalazioni, ossia i farmaci che agiscono sul sistema muscolo-scheletrico, sostanzialmente *antinfiammatori non steroidei* (ketoprofene, ibuprofene,

diclofenac), sono state evidenziate reazioni avverse non gravi soprattutto di tipo cutaneo (eritemi, eruzioni cutanee diffuse, esantemi pruriginosi).

Tra i farmaci che agiscono sull'apparato cardiovascolare, terza classe terapeutica con il maggior numero di segnalazioni, tutte le ADR sono state classificate come non gravi ma tra queste sono stati segnalati due casi di mialgia, rispettivamente in seguito ad uso di *rosuvastatina 20 mg* e di *simvastatina 20 mg*.

Segnalazione da Vaccini

Sul totale delle 69 segnalazioni da *vaccini*, solo in 9 casi (13%) le reazioni avverse sono state classificate come gravi (n=6 valutate come "grave per altra condizione clinicamente rilevante" e n=3 come "grave per ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione").

Delle 9 segnalazioni gravi, 5 casi sono stati correlati al *vaccino tetravalente contro morbillo, parotite, rosolia e varicella* ed hanno evidenziato l'insorgenza di convulsioni febbrili, in uno dei cinque casi accompagnate da un'eruzione cutanea generalizzata;

3 segnalazioni sono state correlate al *vaccino contro il meningococco di gruppo B* con insorgenza di ipertensione in un caso e di convulsioni febbrili negli altri due; 1 segnalazione da *vaccino esavalente contro difterite-Hemophilus influenzae B-pertosse-poliomelite-tetano-epatite B* ha rilevato ipertensione associata a reazioni cutanee localizzate al viso.

Tra le rimanenti 60 segnalazioni da *vaccini*, classificate come non gravi, la maggior parte (n=25) ha visto come *vaccino sospetto* l'anti-meningococco di gruppo B con una prevalenza di ipertensione associate o meno a reazioni locali al sito di iniezione, sensazione di malessere generalizzato, seguito dal *vaccino tetravalente* contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (n=9) e dal *vaccino 13valente pneumococcico* (n=8), le cui reazioni avverse sono state essenzialmente ipertensione associate o meno a reazioni locali al sito di iniezione, sensazioni di malessere generalizzato, reazioni cutanee.

Relativamente alla fonte delle segnalazioni, i segnalatori prevalenti sono risultati le assistenti sanitarie e i medici specialisti (30% per entrambe le figure professionali), seguiti dagli infermieri (23%), tutti operanti negli ambulatori vaccinali dei Distretti della Ulss.

Conclusioni

Nel 2016, l'ex Azienda Ulss n. 20, ora Ulss n. 9, nella sede di Verona, ha ricevuto 263 segnalazioni di sospette ADR da farmaci e da vaccini, equivalenti ad un tasso di 557 segnalazioni per milione di abitanti. Considerando esclusivamente le segnalazioni da farmaci (n=194), il tasso rilevato è stato di 411 segnalazioni per milione di abitanti. È stato, quindi, raggiunto l'obiettivo assegnato ai Direttori Generali delle Ulss dalla Regione del Veneto con DGR n. 2072 del 30/12/2015, ossia un indicatore costituito da un tasso ≥ 500 segnalazioni per milione di abitanti per farmaci e vaccini e da un tasso ≥ 300 segnalazioni per milione di abitanti esclusivamente per i farmaci.

- Rispetto ai due anni precedenti durante i quali il raggiungimento dell'obiettivo regionale è stato molto supportato dal progetto regionale di farmacovigilanza attiva sui vaccini "Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione MPR e MPRV", nel 2016 tutte le segnalazioni pervenute sono state spontanee (Tabella).

- Da rilevare, inoltre, il notevole incremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci che ha visto anche un coinvolgimento di figure professionali, quali medici ospedalieri (29%) e farmacisti afferenti alle farmacie Comunali (24%), maggiore rispetto agli anni precedenti.

L'attività di segnalazione da parte di alcuni operatori / cittadini è invece rimasta costante negli anni (medici di medicina generale ed operatori sanitari degli ambulatori vaccinali distrettuali) mentre altri (pediatri di libera scelta e cittadini) continuano a essere poco rappresentativi.

Tabella – Andamento segnalazione ex Ulss 20, Verona anni 2014-2016

Anno	Farmaci	Vaccini	Vaccini (progetto regionale)	Totale schede	Tasso totale di segnalazione
2016	194	69	/	263	557
2015	73	1.378	1.342	1.451	3.066
2014	72	406	335	478	1.012

G.U. e Normativa regionale dal 16.01.2017 al 28.03.2017

F. Schievenin

Farmacista ULSS 1 Dolomiti

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti il principio attivo sertralina e altri

Il Decreto del 22.12.2016 in vigore dal 02.01.2017 vieta ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire:

- preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenenti i seguenti principi attivi: sertralina, buspirone, acido ursodesossicolico, pancreatina f.u. ix ed., 5-idrossitriptofano, tè verde e.s. caffeina, citrus aurantium e.s. sinefrina, fucus e.s. iodio totale, tarassaco e.s. inulina, aloe e.s. titolato, boldo e.s. boldina, pilosella e.s. vitex, teobromina, guaraná e.s. caffeina, rabarbaro e.s. rena, finocchio e.s., cascara e.s. cascarosidi, 1-(beta-idrossipropil) teobromina, acido deidrocolico, bromelina, caffeina, cromo, d-fenilalanina, deanolo-p-acetamido benzoato, fenilefrina, fucus vesciculosus estratto secco, L-(3-acetiltio-2 (S) - metil propionil) - L propil - L - fenilalanina, senna, spironolattone, teobromina, L - tiroxina, triiodotironina, zonisamide, naltrexone, oxedrina, fluvoxamina, idrossizina, inositolo, L-carnosina, slendesta;
- preparazioni magistrali contenenti i principi attivi di cui sopra, **in combinazione associata tra loro**;
- per il medesimo paziente **due o più preparazioni magistrali singole** contenenti uno dei principi attivi elencati.

Inoltre, l'articolo 2 vieta a scopo cautelativo ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti principi attivi finora noti per essere impiegati nelle preparazioni galeniche a scopo dimagrante, per i quali non esistono studi e lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale che ne dimostrino la sicurezza in associazione.

Decreto del 22.12.2016 in G.U.
n. 01 del 02.01.2017

Legge 648/96

- A partire dal 17.01.2017 i medicinali **prednisone, prednisolone e deflazacort sono inseriti** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della distrofia muscolare di Duchenne".
- A partire dal 17.01.2017 il medicinale **dexmedetomidina (Dexdor®)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "utilizzo in pazienti affetti da malattia di Parkinson sottoposti a deep brain stimulation".

Determina del 23.12.2016 in G.U.
n. 12 del 16.01.2017

Commissioni regionali e aziendali preposte alla valutazione dei Dispositivi Medici

Sono state approvate le nuove disposizioni per la costituzione e il funzionamento della Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici (CTR-DM), delle Commissioni Tecniche Aziendali dei Dispositivi Medici (CTA-DM) e del Comitato di Coordinamento delle CTA-DM, provvedendo anche al rinnovo della CTR-DM per il triennio 2017-2020.

La CTA-DM dovrà essere costituita presso ciascuna Azienda ULSS, AO, IRCSS e presso gli Ospedali privati accreditati riconosciuti quali "Presidi Ospedalieri". La Delibera prevede la possibilità di costituire una CTA-DM sovraziendale previo accordo tra i Direttori Generali di più Aziende Sanitarie.

La DGR detta altresì disposizioni di minima per la costituzione delle CTA-DM e ne individua le funzioni.

Le CTA-DM aziendali e la CTA-DM sovraziendali, dovranno essere istituite e funzionanti a partire dal 1 aprile p.v. I rapporti tra CTR-DM e CTA-DM saranno gestiti dal Comitato di Coordinamento delle CTA presieduto dal Direttore dell'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici regionale o da un suo delegato e composto dai Presidenti e dai responsabili delle Segreterie tecnico-scientifiche delle CTA-DM e da almeno 3 rappresentanti della CTR-DM. Il CC-CTA-DM dovrà riunirsi con cadenza almeno annuale.

-DGR n. 206 del 28.02.2017

-Nota del Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici regionale n. 103987 del 14.03.2017

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

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

- **Ofatumumab (Arzerra®)** per la nuova indicazione terapeutica "Leucemia Linfatica Cronica (LLC) non trattata in precedenza". *Centri sovraziendali:* ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso), ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia), AO di Padova, AOUI di Verona; *Centri periferici presso UO di Ematologia:* ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 8 Asolo), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 13 Mirano), ULSS 6 Euganea (ex ULSS 15 Alta Padovana), ULSS 5 Polesana (ex ULSS 8 Rovigo); *Centri periferici presso UO di Oncologia e Medicina, qualora sia operante un Ematologo:* IOV.

- **Lenalidomide (Revlimid®)** per la nuova indicazione terapeutica “trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto”. *Centri sovraziendali:* ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso), ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia), AO di Padova, AOUI di Verona; *Centri periferici presso UO di Ematologia:* ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 8 Asolo), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 13 Mirano), ULSS 6 Euganea (ex ULSS 15 Alta Padovana), ULSS 5 Polesana (ex ULSS 8 Rovigo); *Centri periferici presso UO di Oncologia e Medicina, qualora sia operante un Ematologo:* ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 7 Pieve di Soligo), ULSS 7 Pedemontana (ex ULSS 3 Bassano del Grappa, ex ULSS 4 Thiene), ULSS 8 Berica (ex ULSS 5 Ovest Vicentino), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 14 Chioggia), ULSS 6 Euganea (ex ULSS 16 Padova, ex ULSS 17 Este), IOV, ULSS 9 Scaligera (ex ULSS 20 Verona, ex ULSS 21 Legnago, ex ULSS 22 Bussolengo).

- **Secukinumab (Cosentix®)** per nuove indicazioni terapeutiche per l'area reumatologica: UO già individuate per gli altri farmaci biologici.

- **Elbasvir/gazoprevir (Zepatier®)** per il “trattamento dell'epatite C cronica negli adulti”: UO definite con Decreto n. 60 del 22.06.2016

- **Dabrafenib (Tafinlar®)** in monoterapia o in associazione con **Trametinib (Mekinist®)** per il “trattamento dei pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600”: ULSS 1 Dolomiti (UOC Oncologia Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Oncologia Treviso), ULSS 3 Serenissima (UOC Oncologia Mestre), ULSS 5 Polesana (UOC Oncologia Rovigo), ULSS 8 Berica (UOC Oncologia Vicenza), AOUI di Verona (UOC Oncologia), IOV (UOC Oncologia del melanoma ed esofago).

- **Aflibercept (Eylea®)** indicato per il “trattamento negli adulti di compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica”: UO di Oculistica delle Strutture sanitarie della Regione Veneto così come identificate dalla DGR n. 2122/2013 e successive modifiche ed integrazioni.

- **Integrazione dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici per l'area reumatologica per l'età adulta** con l'inclusione del UO Medicina Generale, Ambulatorio di Reumatologia, PO di Feltre, ULSS 1 Dolomiti.

- Decreto n. 13 del 13.02.2017

- Decreto n. 14 del 13.02.2017

- Decreto n. 17 del 23.02.2017

- Decreto n. 18 del 23.02.2017

- Decreto n. 23 del 06.03.2017

- Decreto n. 24 del 06.03.2017

- Decreto n. 30 del 21.03.2017

Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi

Il Decreto n. 15 del 23.02.2017 recepisce il “Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi” licenziato dalla CTRF nella seduta del 20.12.2016. L'**obiettivo** del documento è **fornire raccomandazioni sull'impiego dei farmaci** per il trattamento dell'osteoporosi ricompresi nella **Nota AIFA 79**:

analizzando le evidenze cliniche disponibili;
definendo i criteri di scelta, nel caso siano presenti più alternative terapeutiche;

valutando il ruolo della supplementazione di vitamina D e dell'aderenza alla terapia;

– esplicitando quando sospendere la terapia.

Il Documento prevede anche un'**Informativa per il paziente** (Appendice 1).

Decreto n. 15 del 23.02.2017

Aggiornamento della scheda di prescrizione cartacea per l'utilizzo appropriato dei farmaci biologici per la psoriasi a placche

La Determina 08.03.2017, in vigore dal 21.03.2017 approva la scheda di prescrizione cartacea per l'utilizzo appropriato dei farmaci biologici per il trattamento della psoriasi a placche, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

Tale scheda **sostituisce** la scheda di prescrizione cartacea dei farmaci biologici per la psoriasi a placche allegata alla determinazione n. 731/2016.

Determina del 08.03.2017 in G.U. n. 66 del 20.03.2017

Raccomandazioni per il medico prescrittore di sostanza vegetale Cannabis FM-2 infiorescenze- Nota del Ministero della Salute

A seguito dell'inizio della commercializzazione in Italia della sostanza attiva a base di cannabis denominata **Cannabis FM-2, prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM)**, è stata ravvisata la necessità da parte del Ministero della Salute di fornire **ulteriori informazioni ai medici e ai farmacisti** sul prodotto, per la prescrizione magistrale e per la preparazione del decotto.

In riferimento ai paragrafi “uso medico – esigenze terapeutiche” e “prescrizione e rimborsabilità” si ricorda che con **DGR 1428 del 15.09.2016** la Regione Veneto ha stabilito che l'**erogazione dei prodotti a base di cannabis può essere effettuata a carico del SSR ai pazienti residenti** come trattamento adiuvante **per le seguenti indicazioni**:
-analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS_{ii}5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con sclerosi multipla;

-analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con lesione del midollo spinale;

-analgesia nel dolore neuropatico cronico, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate;

-analgesia nel paziente oncologico sintomatico con dolore cronico, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

L'individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento potrà essere effettuata unicamente:

- per gli impieghi di cui ai punti a) b) e c) dagli specialisti neurologi operanti nelle UU.OO. di Neurologia

- per gli impieghi di cui al punto c) dagli specialisti reumatologi operanti nelle U.O.C. di Reumatologia

- per gli impieghi di cui ai punti b) c) e d) dagli specialisti operanti nelle UU.OO. Terapia del Dolore

- per gli impieghi di cui al punto d) dagli specialisti operanti nelle UU.OO. Cure Palliative delle strutture pubbliche e private accreditate della Regione Veneto.

Per quanto riguarda la **rimborsabilità a carico del SSR**, la DGR 1428 del 15.09.2016 ha stabilito che a partire dalla disponibilità dei lotti di cannabis prodotti dallo Stabilimento

Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM), l'erogazione a carico del SSR sarà limitata alle preparazioni galeniche magistrali preparate a partire da tali lotti e ha precisato che, fino alla disponibilità dei suddetti lotti di cannabis, l'erogazione a carico del SSR sia consentita oltre che per le preparazioni galeniche magistrali, anche per il medicinale Sativex®.

Ciò premesso, essendo stata avviata a partire dal 4.12.2016 la commercializzazione della sostanza attiva a base di cannabis denominata Cannabis FM-2 da parte dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, si precisa che: per i nuovi pazienti l'erogazione a carico del SSR sarà limitata alle preparazioni galeniche magistrali realizzate a partire dai lotti di Cannabis FM-2, a meno che il paziente necessiti – a giudizio del medico – di una preparazione magistrale diversa e fatta salva la possibilità per le farmacie ospedaliere di esaurire eventuali scorte di Bediol® già acquistate; l'erogazione delle preparazioni magistrali ottenute da Bedrocan®, Bedrolite®, Bedrobinol® e Bedica® sarà consentita a carico del SSR fino alla disponibilità dei corrispondenti lotti prodotti dallo SCFM;

per i pazienti che avevano già iniziato il trattamento con Bediol® prima della commercializzazione della sostanza

attiva a base di Cannabis FM-2, i clinici prescrittori potranno valutare la sostituibilità con preparazioni magistrali realizzate a partire dai lotti di Cannabis FM-2.

L'erogazione di Sativex® è consentita a carico del SSN per l'indicazione registrata e con compilazione del Registro di monitoraggio AIFA.

Nota del Ministero della Salute DGDMF12516 del 2-2.02.2017

DGR 1428 del 15.09.2016 in Bur n. 94 del 30.09.2016

Nota del Unità Organizzativa Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici regionale n. 88278 del 03.03.2017

Sintesi Normativa Infofarma 5/2016 (www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma%20n5_2016_04.11.2016.pdf)

Aggiornamento tabelle sostanze stupefacenti e psicotrope

Il Decreto 13.03.2017 aggiorna le tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope con l'inserimento nella Tabella I delle seguenti sostanze: secondo l'ordine alfabetico, le seguenti sostanze:

Acriolilfentanil (denominazione comune)

N-(1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilacrilamide (denominazione chimica)

Acirilfentanil (altra denominazione)

DOC (denominazione comune)

4-cloro-2,5-dimetossiamfetamina (denominazione chimica)

Decreto del 13.03.2017 in G.U. n. 70 del 24.03.2017

Modalità prescrittive e di erogazione, dell'Ossigeno Terapeutico

Con la Nota Regionale 120433 del 24/03/2017, vengono definite le modalità prescrittive e di erogazione, dell'Ossigeno Terapeutico, rispettivamente per il medico ed il farmacista. L'Ossigeno gassoso in classe A-PHT e l'Ossigeno Liquido in classe A-PHT soggetto a piano terapeutico sono a carico del SSN nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta e cronica, in anestesia, in terapia intensiva ed in camera iperbarica.

Ridefinizione dei LEA anno 2017

Nel Supplemento Ordinario n. 15 della GU n.65 del 18-3-2017 è stato pubblicato il testo relativo alla ridefinizione ed implementazione dei **Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)**, che va a sostituire integralmente il DPCM del 29/11/2001.

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Albutrepenonacog Alfa	Idelvion® - Csl Behring ev 1 fl polv 250UI +1 fl 2,5 ml € 907,72 ev 1 fl polv 500UI +1 fl 2,5 ml € 1.815,44 ev 1 fl polv 1.000UI +1 fl 2,5 ml € 3.630,88 ev 1 fl polv 2.000UI +1 fl 2,5 ml € 7.261,76 Classe: A PT PHT Ricetta: RR (su prescrizione dei centri emofilia)	Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia B (carenza congenita di fattore IX). IDELVION può essere usato per tutti i gruppi d'età.
Eftrenonacog Alfa	Alprolix® - Swedish Orphan Biovitrum ev 1 fiala 250 UI + 1siringa 5 ml € 569,39 ev 1 fiala 500 UI + 1siringa 5 ml € 1.138,78 ev 1 fiala 1.000 UI +1siringa 5 ml € 2.277,55 ev 1 fiala 2.000 UI +1siringa 5 ml € 4.555,10 ev 1 fiala 3.000 UI +1siringa 5 ml € 6.832,66 Classe: A PT PHT Ricetta: RRL (ematologo)	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti con emofilia B (deficit congenito di fattore IX). ALPROLIX può essere utilizzato in tutte le fasce d'età.
Elbasvir/ Grazoprevir	Zepatier® - MSD Italia 28 cpr riv 50 mg + 100 mg € 22.342,99 Classe: A PHT Ricetta: RNRL (internista, infettivologo, gastroenterologo) <i>La Regione Veneto ha stabilito, che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta poiché è un farmaco sottoposto a registro AIFA (Nota regionale n. 81321 del 2-8.02.2017)</i>	Trattamento dell'epatite C cronica negli adulti
Mepolizumab	Nucala® - Glaxosmithkline sc 1 fl polv 100 mg € 1.792,47 Classe: A PT AIFA dedicato PHT Ricetta: RRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo) <i>La Regione Veneto ha stabilito, che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta poiché è prevista la somministrazione esclusivamente da parte di un operatore sanitario (Nota regionale n. 120475 del 24.03.2017)</i>	Terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo in pazienti adulti
Naloxegol	Moventig® - Kyova Kirin 30 cpr riv 12,5 mg € 109,42 Classe: CNN 30 cpr riv 25 mg € 98,75 Classe: A Nota 90 Ricetta: RR	Trattamento dei zienti adulti affetti da costipazione indotta da oppioidi (OIC) con una inadeguata risposta al/ai lassativo (i).

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET) 15 dicembre 2016 – 14 marzo

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Trametinib	Mekinist® - Novartis Farma 30 cpr riv 0,5 mg fl € 1.157,14 (ex-factory) 30 cpr riv 2 mg fl € 4.628,57 (ex-factory) <i>Payment by results</i> Classe: H Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) <i>Scheda monitoraggio AIFA (Registro)</i>	In monoterapia o in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600. Trametinib in monoterapia non ha dimostrato attività clinica in pazienti che sono andati incontro a progressione con una precedente terapia con un inibitore di BRAF.
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir	Genvoya® - Gilead Sciences 30 cpr 150 + 150 + 200 + 10 mg € 956,20 (ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo)	Trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) infetti da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla classe degli inibitori dell' integrasi, a emtricitabina o a tenofovir

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET) 15 dicembre 2016 – 14 marzo

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DI RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Brinzolamide/Brimonidina	Simbrinza® Alcon Italia coll 1 fl 10 mg + 2 mg/ml 5 ml € 1-9,50 Classe: CNN Ricetta: RR	Riduzione della pressione intraoculare (PIO) elevata in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia produce una riduzione della PIO insufficiente
Epigallocatechina gallato	Veregen® Difa Cooper unguento 10% 15 g € 67,00 Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento cutaneo dei condilomi perianali e dei genitali esterni (<i>Condyloma acuminata</i>) in pazienti immunocompetenti a partire dall'età di 18 anni.
Osimertinib	Tagrisso® Astrazeneca 28 cpr riv 40 mg € 10.693,00 28 cpr riv 80 mg € 10.693,00 Classe: CNN Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo)	Trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR).
Tecnezio-99 mtc-hynic-octreotide/ acido etilendiammino diacetico	Tektrotyd® Rotop Pharmaka 1 fl 16 prezzo nd Classe: CNN Ricetta: OSP	"Medicinale solo per uso diagnostico. 99m Tc-EDDA/HYNIC-TOC si lega specificamente ai recettori per la somatostatina. Dopo radiomarcatura con sodio pertecnetato (99m Tc) soluzione iniettabile, la soluzione di 99m Tc-EDDA/HYNIC-TOC ottenuta è indicata per la localizzazione dei tumori primari e delle loro metastasi nei pazienti adulti affetti da tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET)
Tramadolo/Dexketoprofene	Dextradol® Menarini Lenizak® Menarini 20 cpr riv 75 + 25 mg € 12,90 Classe: CNN Ricetta: RNR	Trattamento sintomatico a breve termine del dolore acuto da moderato a grave in pazienti adulti il cui dolore è considerato idoneo a una combinazione di tramadolo e dexketoprofene

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET) 15 dicembre 2016 – 14 marzo

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta	Altro
ABACAVIR/LAMIVUDINA Antivirali – J05AR02	Abacavir/Lamivudina Mylan®, 30 cpr riv 600 + 300 mg	€ 103,16 (ex- factory)	CNN	RNRL (infettivologo)	
GLATIRAMER Immunostimolanti – L03AX13	Copemyl Mylan® sc 28 siringhe 20mg/ml	€ 893,77	A	RR	Nota 65 (dispensazione a carico del SSN da parte dei centri individuati dalle Regioni)
IMATINIB Antineoplastici – L01XE01	Imatinib Accord Healthcare Dr. Reddy's Laboratoires®, Ranbaxy®, Sandoz®, Mylan® 120 cpr riv 100 m	€ 944,34	A	RNRL (ematologo, oncologo, internista e pediatra in caso di indicazioni pediatriche) PHT	Nella Regione Veneto tale farmaco è erogabile esclusivamente attraverso la distribuzione diretta (Nota Regionale n. 120475 del 24-/03/2017)
	Imatinib Aurobindo Pharma®, Mylan® 120 cps 100 mg	€ 944,34	A		
	Imatinib Doc®, Teva® 120 cps 100 mg	€ 400,00	A		
	Imatinib Accord Healthcare® 30 cpr riv 400 mg	€ 911,04	A		
	Imatinib Fresenius Kabi® 60 cpr riv 100 mg	€ 455,52	A		
OLMESARTAN Antagonisti dell'angotensina II, non associati – C09CA08	Olmesartan Accord Healthcare®, Aurobindo Pharma®, Doc®, Eg®, Krka Farmaceutici®, Laboratori Alter®, Mylan®, Sandoz®, Teva® 28 cpr riv 10 m	€ 5,83	A	RR	
	Olmesartan Accord Healthcare®, Aurobindo Pharma®, Doc®, Eg®, Krka Farmaceutici®, Laboratori Alter®, Mylan®, Sandoz®, Teva® 28 cpr riv 20 mg	€ 8,17	A	RR	
	Olmesartan Accord Healthcare®, Aurobindo Pharma®, Doc®, Eg®, Krka Farmaceutici®, Laboratori Alter®, Mylan®, Sandoz®, Teva® 28 cpr riv 40 mg	€ 8,17	A	RR	
OLMESARTAN/ IDROCLOROTIAZIDE Antagonisti dell'angotensina II, associati – C09DA08	Olmesartan Aurobindo Pharma®, Krka Farma- ceutici®, Sandoz®, Teva®, 28 cpr riv 20 + 12,5 mg	€ 7,33	A	RR	
	Olmesartan Aurobindo Pharma®, Krka Farma- ceutici®, Sandoz®, Teva® 28 cpr riv 20 + 25 mg	€ 7,33	A	RR	
	Olmesartan Aurobindo Pharma®, Krka Farma- ceutici®, Sandoz® 28 cpr riv 40 + 12, 5 mg	€ 7,33	A	RR	
	Olmesartan Aurobindo Pharma®, Krka Farma- ceutici®, Sandoz®, Teva®, 28 cpr riv 40 + 25 mg	€ 7,33	A	RR	
RUPATADINA Antistaminici per uso sistemico – R06AX28	Rupatadina Doc Generici® 30 cpr 10 mg	€ 6,94	A	RR	Nota 89
TEICOPLANINA Antimicrobici – J01XA02	Teicoplanina Sandoz® ev im os 1 fl polv 200 mg + 1 fl solv 3 ml	€ 31,21	A	RR	Nota 56
	Teicoplanina Sandoz® ev im os 1 fl polv 400 mg + 1 fl solv 3 m	n.d.	H-OSP		

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET) 15 dicembre 2016 – 14 marzo

NUOVE FORMULAZIONI DI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta	Altro
ARIPIRAZOLO Antipsicotici – N05AX12	Aripiprazolo Mylan®, os soluz 1 mg/ml 150 ml	€ 37,53	A	RR PHT	

NUOVO DOSAGGIO DI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta	Altro
NEVIRAPINA Antivirali ad azione diretta – J05AG01	Nevirapina Teva® 30 cpr ril mod 400 mg	€ 64,98 (ex- factory)	H	RNRL (infettivologo)	

RICLASSIFICAZIONI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta	Altro
APREMILAST Immunosoppressori – L04A- A32	Otezla® Celgene Europe 56 cps riv 30 mg € 1.251,17 4 cpr 10 mg + 4 cpr 20 mg + 19 cpr 30 mg	€ 603,24	CNN	RRL (reumatologo, dermatologo,, internista)	classe A RRL (reumatologo, dermatologo, internista) PT AIFA dedicato PHT
ALIROCUMAB Sostanze modificatrici dei lipidi – C10AX13	Praluent® Sanofi sc 1 penna 75 mg/ml	€ 323,21	CNN	RNRL (cardiologo, endocrinologo, internista)	A RRL (cardiologo, internista) PT AIFA PHT
	Praluent® Sanofi sc 2 penne 75 mg/ml	€ 646,43	CNN	RNRL (cardiologo, endocrinologo, internista)	A RRL (cardiologo, internista) PT AIFA PHT
	Praluent® Sanofi sc 1 penna 150 mg/ml	€ 323,21	CNN	RNRL (cardiologo, endocrinologo, internista)	A RRL (cardiologo, internista) PT AIFA PHT
	Praluent® Sanofi sc 2 penne 150 mg/ml	€ 646,43	CNN	RNRL (cardiologo, endocrinologo, internista)	A RRL (cardiologo, internista) PT AIFA PHT
EVOLOCUMAB Sostanze modificatrici dei lipidi – C10AX13	Repatha® Amgen sc 2 penne 140 mg/ml	647,45	CNN	RNRL (cardiologo, endocrinologo, internista)	A RRL (cardiologo, internista) PT AIFA PHT <i>La Regione Veneto ha stabilito che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta poiché sono farmaci che prevedono la compilazione del Registro AIFA (Nota Regionale n. 120475 del 24/03/2017)</i>
PITOLISANT Altri farmaci del sistema nervoso – N07XX11	Wakix® Bioproject Pharma fl 30 cpr riv 4,5 mg	€ 495,00	CNN	RRL (neurologo)	
	Wakix® Bioproject Pharma fl 30 cpr riv 18 mg	€ 660,00	C	RRL (neurologo)	

ERRATA CORRIGE

Nel numero 6 di Infofarma, è stata inserito all'interno della sezione NET nel territorio, rifaximina (Tixteller®). La ditta farmaceutica è Alfa Wasserman e non Ipsen

EDOxabAN TOSILATO (LIXIANA)**LIXIANA** – Daiichi Sankyo**Codice ATC** B01AF, antitrombotici, inibitori diretti del fattore Xa

10 cpr riv 15 mg € 34.56 (PVP)*

10 cpr riv 30 mg € 34.56 (PVP)

10 cpr riv 60 mg € 34.56 (PVP)

28 cpr riv 30 mg € 96.76 (PVP)

28 cpr riv 60 mg € 96.76 (PVP)

50 cpr riv 30 mg € 172.79 (PVP)

50 cpr riv 60 mg € 172.79 (PVP)

Classificazione: CLASSE A – PT - PHT**Tipologia di ricetta:** RrI – ricetta limitativa ripetibile, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologo che lavora in centri di trombosi ed emostasi)

Sottoposto a monitoraggio addizionale

Data dell'autorizzazione europea: 19 giugno 2015 (procedura centralizzata). **Data commercializzazione:** 9 settembre 2016**1° Indicazione:****Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA).****Posologia e modalità di somministrazione:**

Edoxaban è assunto per via orale (può essere assunto con o senza cibo). Nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica la dose raccomandata di edoxaban è 60 mg/die e la terapia deve essere continuata a lungo termine.

La dose raccomandata di edoxaban è 30 mg/die nei pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti: • compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina (CrCL) 15 - 50 ml/min) • basso peso corporeo ≤ 60 kg • uso concomitante dei seguenti inibitori della glicoproteina P (P-gp): ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo¹.**2° Indicazione:****Tattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.****Posologia e modalità di somministrazione:**

Edoxaban è assunto per via orale (con o senza cibo).

Nel trattamento della TVP, trattamento dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP la dose raccomandata è 60 mg una volta al giorno, dopo l'uso iniziale di un anticoagulante per via parenterale per almeno 5 giorni.

Edoxaban e l'anticoagulante iniziale per via parenterale non devono essere somministrati contemporaneamente.

La durata della terapia, per il trattamento di TVP ed EP (tromboembolia venosa, TEV) e per la prevenzione delle recidive di TEV, deve essere personalizzata dopo un'attenta valutazione dei benefici del trattamento rispetto al rischio di sanguinamento.

Il trattamento di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitori (recente intervento chirurgico, trauma, immobilizzazione), mentre una durata prolungata si deve basare su fattori di rischio permanenti, quali TVP o EP idiopatica.

La dose raccomandata è di 30 mg di edoxaban una volta al giorno nei pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti: • compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina (CrCL) 15 - 50 ml/min) • basso peso corporeo ≤ 60 kg • uso concomitante dei seguenti inibitori della glicoproteina P (P-gp): ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo¹.**Edoxaban 15 mg non è utilizzato in monoterapia ma solo per il passaggio da edoxaban 30 mg ad AVK (per i pazienti con presunta aumentata esposizione) insieme ad una dose appropriata di AVK.***IL NOSTRO GIUDIZIO:****Rispetto ai nuovi anticoagulanti orali già in commercio (apixaban, dabigatran, rivaroxaban), edoxaban non sembrano apportare alcun vantaggio di efficacia o di sicurezza per nessuna delle due indicazioni valutate**

FIBRILAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE (FANV)

PUNTI CHIAVE

La FANV rappresenta l'aritmia cardiaca più comune. Dai dati di letteratura e analisi locali è stata stimata un'incidenza della FA nella Regione Veneto di 3 casi su 1000 abitanti l'anno ed una prevalenza variabile dal 2% al 2.7% sulla popolazione generale². Questa aritmia predispone i pazienti allo sviluppo di trombi con conseguente manifestazione di ictus ischemico ed eventi embolici sistemici (EES).

Il rischio di sviluppare la fibrillazione atriale aumenta in presenza di altre condizioni, come ipertensione, ipertiroidismo, obesità, diabete e malattie renali. Edoxaban è un nuovo anticoagulante orale, inibitore diretto, altamente selettivo e reversibile del fattore di coagulazione Xa, la serin-proteasi a valle della cascata della coagulazione. L'inibizione del fattore Xa nella cascata della coagulazione riduce la generazione di trombina, prolunga il tempo di coagulazione riducendo il rischio di formazione di trombi³.

L'efficacia e la sicurezza di edoxaban nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con FANV a rischio moderato-alto di eventi cardioembolici è stata valutata in un RCT di fase 3 che ha coinvolto 21.105 pazienti. Lo studio ha confrontato due dosaggi di edoxaban (30 mg/die e 60 mg/die) rispetto a warfarin, con una durata mediana del trattamento di 2,5 anni⁴.

L'outcome primario di efficacia considerato è stato il tasso di ictus (ischemico o emorragico) o di EES, mentre l'outcome primario di sicurezza il tasso di sanguinamento maggiore (Tabella 1). Entrambi i dosaggi di edoxaban hanno dimostrato la non-inferiorità rispetto a warfarin per l'outcome primario di efficacia. Una volta soddisfatta la non-inferiorità, si è proceduto con il test per la superiorità. In questa analisi nessuno dei due dosaggi di edoxaban ha dimostrato una differenza statisticamente significativa rispetto warfarin.

Edoxaban è risultato migliore rispetto a warfarin nella prevenzione dell'ictus emorragico mentre, nella prevenzione dell'ictus ischemico e nella riduzione di EES, edoxaban 60 mg non risulta avere nessun vantaggio su warfarin. Il dosaggio da 30 mg è risultato addirittura peggiore rispetto a warfarin per entrambi gli outcome (ictus ischemico e EES) (Tabella 1)

Il rapporto di valutazione EMA raccomanda solamente la dose di edoxaban da 60 mg per la prevenzione di ictus in pazienti con NVA. La dose da 30 mg è invece indicata nei pazienti con uno o più dei fattori clinici seguenti: • compromissione renale moderata-severa (clearance della creatinina (CrCL) 15 - 50 ml/min) • basso peso corporeo ≤ 60 kg • uso concomitante degli inibitori della glicoproteina P (P-gp) quali ciclosporina, dronedarone, eritromicina o antifungini azolici.

Tabella 1: Risultati dello studio registrativo Engage-FA (FANV)⁴

Outcome primario	Warfarin (N=7036)	Edoxaban 60mg (N=7035)	Hazard ratio (95% CI)	p Value	Edoxaban 30mg (N=7034)	Hazard ratio (95% CI)	p Value
di efficacia: tasso di ictus e/o EES_ numero di eventi (%)	ictus (emorragico o ischemico) e/o eventi embolici sistemici						
	337 (1,8)	296 (1,57)	0,87 (0,73-1,04)	ns	383 (2,04)	1,13 (0,96-1,34)	ns
	ictus emorragico						
	90 (0,47)	49 (0,26)	0,54 (0,38-0,77)	<0,001	30 (0,16)	0,33 (0,22-0,50)	<0,001
	ictus ischemico						
235 (1,25)	236 (1,25)	1,00 (0,83-1,19)	ns	333 (1,77)	1,41 (1,19-1,67)	<0,001	
eventi embolici sistemici							
23 (0,12)	15 (0,08)	0,65 (0,34-1,24)	ns	29 (0,15)	1,24 (0,72-2,15)	ns	
di sicurezza: tasso sanguinamento maggiore_ n° eventi (%)	524 (3,43)	418 (2,75)	0,80 (0,71-0,91)	<0,001	254 (1,61)	0,47 (0,41-0,55)	<0,001

ns: non significativo

Edoxaban è stato generalmente associato ad un minor rischio di eventi avversi rispetto a warfarin, principalmente grazie ad una riduzione dei sanguinamenti. Edoxaban, come gli altri NAO, ha mostrato un **minor rischio di sanguinamento intracranico (ICH) rispetto a warfarin** (0,39%/anno e 0,26%/anno vs 0,85%/anno, $p < 0,001$). **Il sanguinamento GI maggiore e non maggiore ma clinicamente rilevante (v. Box), è stato più frequente con edoxaban 60 mg**; tuttavia l'aumento di questo tipo di sanguinamento sembra mimare quello riportato per dabigatran e rivaroxaban.

Altri eventi avversi non emorragici che si sono verificati più comunemente con edoxaban rispetto a warfarin sono stati anemia e disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), aumento degli enzimi epatici. Poiché sono state rilevate alcune differenze a sfavore di edoxaban 60 mg rispetto a warfarin in termini di eventi avversi epatici (iperbilirubinemia, aumento AST/ALT, danno epatico), ma non è stata confermata/dimostrata l'associazione tra danno epatico ed uso di NAO, è stato aggiunto un avvertimento all'interno dell'RCP e questo rischio potenziale verrà valutato attraverso uno studio osservazionale post-marketing i cui risultati sono previsti per il 2021.

I pazienti con funzionalità renale normale o aumentata ($CrCl \geq 80$ ml / min) tendono ad avere un maggior rischio di ictus/EES con edoxaban 60 mg vs warfarin (HR: 1,41, 95% CI: 0,97-2,06 $p=NS$) rispetto ai pazienti con funzionalità renale ridotta. A causa della tendenza alla ridotta efficacia di edoxaban 60 mg rispetto alla terapia con warfarin, nei pazienti con NVAF e normale o elevata CrCL, edoxaban dovrebbe essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione individuale del rischio tromboembolico e di sanguinamento. **Il beneficio clinico netto primario** (combinazione di ictus/eventi embolici sistemici, sanguinamento e morte per qualsiasi causa) è risultato significativamente migliore per entrambi i dosaggi di edoxaban rispetto a warfarin (Tabella 2).

BOX. Classificazione dei sanguinamenti⁴

Sanguinamento maggiore: evento di sanguinamento clinicamente evidente che soddisfa uno o più dei seguenti elementi: 1. sanguinamento fatale; 2. sanguinamento sintomatico in una zona o organo critico; 3. sanguinamento clinicamente evidente che provoca una riduzione del livello di emoglobina di ≥ 2.0 g / dL, corretto per le trasfusioni.

Sanguinamento potenzialmente fatale: è un sottotipo di sanguinamento maggiore, definito come un evento di sanguinamento che o è intracranico o è associato a compromissione emodinamica che richiede un intervento

Sanguinamento non maggiore ma clinicamente rilevante: evento di sanguinamento clinicamente evidente che richiede cure mediche.

VISTO DAGLI ALTRI

NICE⁵

Edoxaban potrebbe essere raccomandato come trattamento costo-efficace per la fibrillazione atriale non valvolare nei pazienti con uno o più fattori di rischio di ictus. Non ci sono prove sufficienti per definire delle differenze tra edoxaban e gli altri NAO né per l'efficacia clinica né per il costo-efficacia.

HTA⁸

Nella fibrillazione atriale non valvolare, tutti i NAO, incluso edoxaban (60 mg) hanno dimostrato di ridurre il rischio di stroke o di embolismo sistemico rispetto a warfarin. Tra i nuovi anticoagulanti orali (NAO), ci sono evidenze che il rischio di stroke o di embolia sistemica con edoxaban (60 mg) e rivaroxaban (20 mg) sia maggiore rispetto a dabigatran (150 mg bid)

EDOXABAN NEL TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP) E DELL'EMBOLIA POLMONARE (EP)

PUNTI CHIAVE

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una condizione caratterizzata dalla formazione di trombi all'interno del torrente circolatorio venoso, solitamente a livello degli arti inferiori (trombosi venosa profonda, TVP), associati o meno a embolia polmonare.

Il TEV rappresenta una significativa causa di mortalità e di future complicazioni (es. sindrome post-trombotica, ipertensione polmonare cronica).

La frequenza di TEV aumenta fisiologicamente con l'età e/o con la presenza di fattori predisponenti (es. immobilizzazione prolungata, gravidanza, utilizzo di contraccettivi orali, diagnosi di neoplasia).

Il TEV rappresenta la terza causa di morte per malattie cardiocircolatorie, preceduto solo da infarto del miocardio e da ictus.

L'efficacia e la sicurezza di Edoxaban sono state valutate nello studio HOKUSAI-VTE, uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco a due bracci, di non inferiorità che ha coinvolto 8.292 pazienti: 4.921 presentavano un quadro di TVP e 3.319 di embolia polmonare.

I pazienti hanno ricevuto il farmaco (30 mg e 60 mg) per almeno 3 mesi fino ad un massimo 12 mesi. L'efficacia è stata valutata come tasso di tromboembolismo venoso e/o morte correlati a manifestazioni tromboemboliche mentre la sicurezza è stata valutata come tasso di sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante.

Tabella 2. Risultati dello studio Hokusai-VTE⁶

Outcome primario		Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)	Hazard ratio (95% CI)	p Value
	tutti i pazienti				
di efficacia: tasso di TEV e/o morte TEV correlati _ n° (%)	<i>Durata complessiva dello studio</i>	130/4118 (3,2)	146/4122 (3,5)	0,89 (0,70-1,13)	<0,001 (per non-inferiorità)
	pazienti con TVP				
	<i>Durata complessiva dello studio</i>	83/2468 (3,4)	81/2453 (3,3)	1,02 (0,75-1,38)	
	<i>tot.</i>	2468/4118 (59,9)	2453/4122 (59,5)		
	pazienti con EP				
	<i>Durata complessiva dello studio</i>	47/1650 (2,8)	65/1669 (3,9)	0,73 (0,50-1,06)	
	tutti i sanguinamenti				
di sicurezza: tasso di sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante _ n° (%)	<i>On-treatment period (almeno 3 mesi di terapia)</i>	349 (8,5)	423 (10,3)	0,81 (0,71-0,94)	0,004 (per superiorità)
	sanguinamenti maggiori				
	<i>On-treatment period (almeno 3 mesi di terapia)</i>	56 (1,4)	66 (1,6)	0,84 (0,59-1,21)	0,35 (per superiorità)
	sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti				
	<i>On-treatment period (almeno 3 mesi di terapia)</i>	298 (7,2)	368 (8,9)	0,80 (0,68-0,93)	0,004 (per superiorità)

§ Edoxaban 30 mg/die è stato somministrato ai pazienti con una clearance della creatinina da 30 a 50 ml/minuto o un peso corporeo medio ≤ 60 kg o in pazienti che ricevevano un trattamento concomitante con potenti inibitori della P-glicoproteina

Edoxaban si è dimostrato non inferiore rispetto a warfarin per l'outcome primario di efficacia: l'incidenza di TEV è stata del 3,2% (130 pazienti su 4118) nel gruppo edoxaban e del 3,5% (146 pazienti su 4122) nel gruppo warfarin (HR 0.89; 95% intervallo di confidenza [IC], da 0,70 a 1,13; $p < 0.001$ per la non inferiorità). (Tabella 1).

L'outcome di sicurezza nel suo complesso (rischio di tutti i sanguinamenti maggiori e/o clinicamente rilevanti) è risultato significativamente a favore di Edoxaban. Tra i sanguinamenti maggiori, i sanguinamenti intracranici fatali e non fatali sono risultati inferiori nel gruppo edoxaban rispetto a warfarin (5 vs 18) in accordo con le evidenze riscontrate per gli altri NAO (vedi tabella confronto NAO).

Nei pazienti con embolia polmonare (3.319), un sottogruppo di 938 soggetti aveva una diagnosi di disfunzione ventricolare destra. In questi casi, il tasso di recidiva di TEV è stato del 3,3% nel gruppo edoxaban e del 6,2% nel gruppo warfarin (HR 0,52; 95% CI, 0,28-0,98).

Lo studio dimostra entrambe le indicazioni (trattamento del TEV e la prevenzione secondaria) fino a 12 mesi di terapia, anche se i risultati suggeriscono che molti pazienti potrebbero beneficiare di trattamenti più lunghi. Pertanto il CHMP ha deciso di non limitare la durata del trattamento del TEV ad 1 anno³. E' in corso la programmazione di uno studio osservazionale post-marketing per valutare il profilo di sicurezza di edoxaban in una popolazione "real-world" di pazienti con TEV comprensiva di pazienti con insufficienza renale ed epatica. La pubblicazione dei risultati è prevista per il 2020.

COSTO MENSILE

Costi della terapia giornaliera e mensile seguendo lo schema posologico delle diverse specialità.

Schemi posologici per la terapia della NVAE e terapia mantenimento TEV:

Edoxaban: la dose raccomandata di edoxaban è 60 mg /die

Rivaroxaban: la dose raccomandata di rivaroxaban è 20 mg/die

Apixaban: la dose raccomandata di apixaban è 5 mg/12 ore

Dabigatran: la dose raccomandata di dabigatran è di 150 mg/12 ore

Specialità medicinale	Prezzo	Costo giornaliero	Costo mensile (30 gg)
Edoxaban 28 cpr riv 60 mg	PVP € 96.76	€ 3.45	€ 103.7
	exF € 58.62	€ 2.09	€ 62.8
Rivaroxaban 28 cpr riv 20 mg	PVP € 101.85	€ 3.63	€ 109.12
	exF € 61.71	€ 2.20	€ 66.11
Apixaban 28 cpr riv 5 mg	PVP € 51.59	€ 3.68	€ 110.55
	exF € 31.26	€ 2.23	€ 66.98
Dabigatran 60 cps 150mg	PVP € 110.53	€ 3.68	€ 110.53
	exF € 66.98	€ 2.23	€ 66.98

VISTO DAGLI ALTRI

Prescrivere⁷: Edoxaban non sembra apportare benefici aggiuntivi rispetto agli altri NAO già in commercio per entrambe le indicazioni approvate. Il profilo rischio-beneficio sembra essere paragonabile al warfarin, quando i valori di INR vengono mantenuti all'interno del range terapeutico.

HTA⁸: Nel trattamento acuto del tromboembolismo venoso, nessuno dei NAO ha ridotto il rischio di tromboembolismo venoso sintomatico, di TVP sintomatica o di embolia polmonare sintomatica nel follow-up. Non risultava diverso neppure il rischio di nessuno di questi outcome tra i vari NAO alle dosi autorizzate per questa indicazione

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. Scheda Tecnica Lixiana, AIFA (10.03.2017)
2. Linee d'indirizzo per l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto. Allegato 1 al DGR n. 75 del 2-5.07.2013
3. European Public assessment report Edoxaban. In: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf. Accesso del 10.03.2017
4. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, N Eng J Med, 2013 369: 2093-2104.
5. NICE, Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation, Technical appraisal guidance. In: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta355?unlid=5302765232016564953> Accesso del 23.09.2015
6. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism, N Engl J Med, 2013 369: 1406-15.
7. La Revue Prescrire, 2016, 36:486-7.
8. JAC Sterne et al: Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. National Institute for Health Research. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT VOLUME 21 ISSUE 9 MARCH 2017.

ERRATA CORRIGE

In riferimento all'articolo "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?" pubblicato su Infofarma n.6/2016 (pag. 11) si comunica che c'è stato un errore nella costruzione della seguente frase: "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".

La frase corretta è la seguente:

"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 artroscopia del ginocchio".

