



EDITORIALE

Prevenire il rischio teratogeno

FORUM CLINICO

. I rischi dell'uso dell'Acido Valproico in gravidanza

. A quali nuovi farmaci ha accesso la MG?

Le nuove entità terapeutiche (NET) del 2017

. Il trattamento di seconda linea nel Diabete Mellito

di tipo 2 dopo i risultati dello studio TOSCA.IT

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

Segnalazioni di Farmacovigilanza anno 2017

nell' ULSS 9 Scaligera

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

dal 11 Marzo al 15 Giugno 2018

ATTUALITA' IN TERAPIA

Amlodipina_Valsartan (CANTENSIO®)

Insulina Lispro Biosimilare (SANOFI)

Nuove entità terapeutiche (NET)

dal 1 Marzo al 15 Giugno 2018

PREVENIRE IL RISCHIO TERATOGENO

Recentemente la Regione Lazio ha pubblicato un articolo¹ che riporta dati interessanti sull'uso dei farmaci in gravidanza nell'ambito del proprio territorio.

Nello studio retrospettivo, condotto in donne di età compresa tra i 18 e i 45 anni che hanno partorito in ospedali pubblici laziali tra il 2008 e il 2012, più dell'80% ha utilizzato farmaci durante la gravidanza (esclusi vitamine e sali minerali), con una media di 4,6 farmaci per gravidanza. Il 23,3% delle donne ha ricevuto prescrizioni di farmaci potenzialmente inappropriati e 1.420 donne (lo 0,8% del campione) ha assunto farmaci potenzialmente teratogeni.

Per quanto preoccupanti, questi dati sono in linea con quelli rilevati in altri paesi europei nei quali, escluse le vitamine e i sali minerali, le stime di utilizzo oscillano tra il 44-47% nei paesi del nord Europa e un massimo del 93% in Francia². Similmente, uno studio del 2008 condotto in Regione Emilia Romagna, ha mostrato che il 70% di donne gravide aveva ricevuto una prescrizione farmaceutica³.

Tale percentuale scendeva al 48%, se si escludevano i preparati contenenti vitamine e sali minerali. Inoltre, circa l'1% di queste donne ha ricevuto farmaci controindicati in gravidanza. Se l'uso dei farmaci risulta così comune in gravidanza, è atteso che il loro impiego possa essere, almeno in parte, potenzialmente inappropriato.

Tuttavia, ciò che più preoccupa è come, sulla base di quanto riportato nello studio citato prima, la percentuale d'inappropriatezza possa raggiungere circa un quarto del campione¹ e che una frazione di questa popolazione (attorno l'1%?) riceva addirittura farmaci potenzialmente teratogeni. Il tema dell'uso dell'acido valproico che trattiamo in questo numero d'InfoFarma è abbastanza emblematico

dell'insoddisfacente funzionamento che affligge il sistema di farmacovigilanza europeo, nonché delle difficoltà che si incontrano nell'implementare a livello locale modalità efficienti di comunicazione del rischio di teratogenicità legato all'assunzione di determinati farmaci.

Nel caso specifico dell'acido valproico, non solo l'allerta relativa ai prodotti contenenti tale principio attivo è stata diffusa con forti ritardi ma solamente a tre anni dalla prima allerta l'EMA riconosce che le donne interessate non sono state informate in modo adeguato e tempestivo e decide di avviare un programma specifico per garantire che le donne in età fertile siano messe a conoscenza dei rischi legati all'assunzione di acido valproico e siano, quindi, valutate le possibili alternative terapeutiche.

Nella stessa Azienda Ulss 9 Scaligera abbiamo rilevato che il numero di donne in età fertile che assumono acido valproico è tutt'altro che trascurabile (vedi articolo pagina 9).

Pertanto, iniziative d'informazione rivolte a centri specialistici e a medici prescrittori che seguono queste pazienti, potrebbero rendere più efficaci le necessarie misure di prevenzione del rischio di malformazioni, cercando una alternativa terapeutica più sicura oppure informando con attenzione le donne che non dispongono di trattamenti alternativi.

L'esempio dell'acido valproico che trattiamo in questo numero di InfoFarma offre una nuova occasione per sottolineare quanto sia rilevante il tema dell'impiego in gravidanza di farmaci potenzialmente teratogeni e sottolinea la necessità che il SSN ponga una maggiore attenzione a tale argomento, ripensando le attività di farmacovigilanza e stimolando iniziative proattive a livello locale.

Riferimenti Bibliografici

1. Ventura M, Maraschini A, D'Aloja P et al: Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012. BMC Public Health 2018, 18:623.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG: prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2011; 20: 895-902.
3. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. Eur J Clin Pharmacol 2008; DOI: 10.1007/s00228-008-0546-y

I RISCHI DELL'USO DELL'ACIDO VALPROICO IN GRAVIDANZA

TESTO ADATTATO DA BUTLETTI GROC 2018; VOL 31 N°1.

L'acido valproico (valproato) è stato commercializzato nel 1970 per il trattamento dell'epilessia. Nel 1987 è stato autorizzato anche per il trattamento del disturbo bipolare. Dai primi anni 60 si sa che il suo impiego durante la gravidanza implica un rischio di malformazione congenita somatica più alto degli altri antiepilettici e che l'incidenza è del 11%.

Dagli anni 80, si sa che l'acido valproico utilizzato durante la gestazione produce ritardo dello sviluppo neurologico e cognitivo nei nati, spesso accompagnati da autismo con un'incidenza del 30-40%.

Si stima che le vittime in Francia e Regno Unito siano alcune decine di migliaia. Non si conoscono i dati in Italia.

Malgrado questa evidente pericolosità, la conoscenza dell'ordine e della gravità di questi effetti è scarsa. Molte donne in gravidanza continuano ad assumere acido valproico per il trattamento dell'epilessia o per il disturbo bipolare che costituisce una indicazione di impiego di difficile comprensione visto che esistono valide alternative terapeutiche.

I RISCHI DELL'ACIDO VALPROICO PER L'EMBRIONE E PER IL FETO

Dagli anni sessanta si sa che in figli di madri epilettiche il rischio di malformazione congenita è più alto rispetto a quello della popolazione generale. Nel 1979 erano già stati pubblicati 10 studi che mostravano un rischio di malformazione più elevato indotto dal valproato rispetto a quello causato da altri antiepilettici.

Due metanalisi hanno concluso che tra i farmaci anticonvulsivanti il valproato è quello che presenta una più elevata incidenza di malformazioni somatiche, pari al 10,73¹ ed al 10,93%² rispettivamente mentre nelle donne sane è del 2,3%. Queste malformazioni sono spina bifida, dismorfia facciale, paleoclisi, labbro leporino, craneosinostosi, cardiopatie varie, atresie anorettali ed urogenitali (come ipospadie) e polidattilia.

Come informa il National Health Service (NHS) britannico³, oltre il rischio di malformazioni congenite, l'uso di acido valproico durante la gestazione aumenta anche il rischio di:

- Minore capacità intellettiva
- Abilità di linguaggio limitate (per parlare e comprendere)
- Problemi di memoria
- Disturbi dello spettro autistico
- Ritardo nel camminare e nel parlare

DA QUANDO SI CONOSCONO GLI EFFETTI GRAVI SUL RITARDO NELLO SVILUPPO?

Alla fine degli anni ottanta erano già stati descritti casi di ritardo nello sviluppo di bambini nati da madri trattate con acido valproico durante la gravidanza.

1987. In uno studio pubblicato come capitolo di un libro si descriveva una maggiore incidenza di disturbo cognitivo in bambini nati da madri che avevano assunto valproato rispetto a quelli nati da madri che avevano assunto altri antiepilettici⁴.

1999. In uno studio si osservò un rischio aumentato di problemi dello sviluppo neurologico 10 volte superiore nei figli di donne che avevano assunto valproato durante la gravidanza rispetto a quelli nati da madri che avevano assunto altri antiepilettici⁵.

2000. In una serie consecutiva di bambini con sindrome anticonvulsiva fetale e ritardo nello sviluppo, la maggioranza era stata esposta a valproato (81% di cui 60% in monoterapia) mentre solo il 7% era stato esposto a carbamazepina⁶.

2001. Di 594 figli di madre con epilessia assistite in un centro del Regno Unito, il 30% dei bambini le cui madri erano state trattate con valproato durante la gravidanza hanno avuto bisogno di supporto educativo speciale, rispetto al 3,2% di quelli, le cui madri erano state esposte a carbamazepina ed al 6,5% di quelle trattate con altri antiepilettici⁷.

Gli autori riportavano che i rischi già conosciuti di spina bifida e altri malformazioni potevano essere la punta di un iceberg di maggiori dimensioni. Sanofi ed EMA già conoscevano già questi rischi: i *Periodic Safety Update Record* (PSUR) di quell'anno sul farmaco già documentavano casi di ritardo nello sviluppo e di autismo nei bambini esposti a valproato nel corso della gestazione⁸.

2009. Nello studio NEAD condotto su 309 figli di madri esposte a farmaci antiepilettici, nel quale i risultati erano stati aggiustati in base al quoziente intellettivo (QI) della madre, i bambini esposti a valproato mostravano un importante ritardo dello sviluppo cognitivo all'età di 3 anni (10 punti in meno), così come una prevalenza sensibilmente più elevata di QI inferiore a 80, rispetto a coetanei esposti ad altri antiepilettici⁹.

2010. In 198 figli di madri epilettiche, i bambini esposti a valproato hanno mostrato un rischio più elevato di ritardo nello sviluppo cognitivo¹⁰.

2011. In un registro del Regno Unito che ha osservato 210 figli di pazienti con epilessia da nove mesi a cinque anni di età, si è osservato un ritardo nello sviluppo nel 40% degli esposti a valproato, un ritardo del 20% degli esposti a carbamazepina e del 3% a lamotrigina rispetto al 4,5% nei non esposti¹¹.

Altri studi indicano che i bambini di madri che hanno assunto valproato durante la gravidanza avevano una maggiore probabilità di ricevere una diagnosi di Sindrome da Deficit di Attenzione e Iperattività (TDAH)^{12,13}.

2013. Una rivalutazione dei bambini partecipanti allo studio NEAD, all'età di 6 anni, ha confermato che l'esposizione prenatale a valproato riduce le capacità cognitive nei diversi domini, in particolare per quanto riguarda il linguaggio e la memoria e che l'effetto è dose-dipendente¹⁴.

Inoltre, mentre si osserva una forte correlazione tra il QI del figlio e il QI della madre con gli altri farmaci, con il valproato questo non accade. I dati sui rischi dell'esposizione a valproato durante l'allattamento sono scarsi.

LE DIFFICOLTÀ DEL LINGUAGGIO E L'AUTISMO SI CONOSCEVANO GIÀ DAI PRIMI ANNI 2000

Come già anticipato, negli PSUR sul valproato del 2001 si descrivevano già casi di autismo.

2004. In uno studio multicentrico condotto nel Regno Unito, il 48% dei figli di madri trattate con valproato, rispetto al 23% dei figli di madri trattate con carbamazepina, aveva bisogno di supporti educativi speciali¹⁵. Quelli esposti a valproato, mostravano inoltre importanti difficoltà di linguaggio (vedi figura 1).

In uno studio prospettico finlandese si osservò una consistente riduzione del QI verbale nei figli di madri che avevano assunto valproato durante la gravidanza, 14 punti in meno rispetto a quello di figli nati da madri che avevano assunto carbamazepina¹⁶.

2005. Dal follow-up di 20 anni condotto su 260 figli di madri che avevano assunto farmaci antiepilettici risultò che l'esposizione al valproato era associata con maggiore frequenza all'autismo. L'8,9% furono diagnosticati affetti da disturbo autistico o sindrome di Asperger¹⁷.

2011. In uno studio svolto in Australia, sono state rilevate frequenze elevate (16%-40%) di QI molto basso (<70) oppure al limite (70-79) nei soggetti esposti a valproato durante la gravidanza. L'esposizione a valproato mostrò effetti particolarmente marcati sulla comprensione verbale, la memoria delle procedure e la velocità di processamento¹⁸.

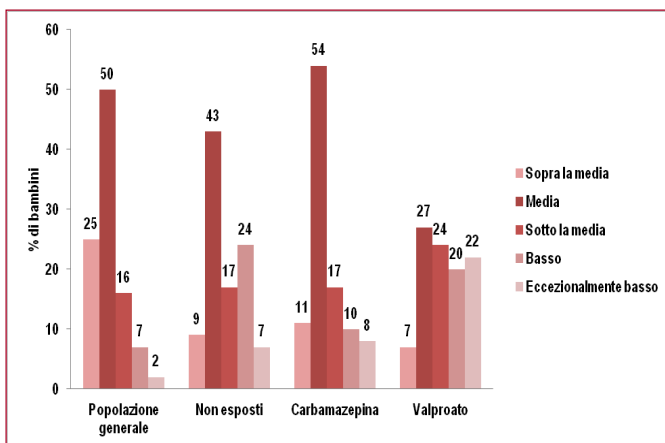
2013. In figli di madri che avevano assunto valproato in monoterapia (15% in politerapia) uno studio mostrò un'incidenza del 12% di problemi di sviluppo neurologico, rispetto ad un'incidenza dell'1,9% in quelli, le cui madri avevano ricevuto altri antiepilettici. La diagnosi più frequente fu quella di disturbo dello spettro autistico, spesso accompagnata da aprassia¹⁹.

In uno studio prospettico condotto nella popolazione danese su circa 655.000 bambini nati fra il 1996 ed il 2006, 5.437 avevano ricevuto diagnosi di disturbi dello spettro autistico (2.067 di autismo). I 508 bambini nati da madri trattate con valproato durante la gravidanza presentavano una prevalenza del disturbo dello spettro autistico del 4,4% e di autismo del 2,5%, vale a dire 5,2 volte di più rispetto ai non esposti²⁰.

2015. Un nuovo studio ha mostrato che i bambini con esposizione prenatale a dosi superiori ai 800 mg/die di valproato hanno un QI di 9,7 punti inferiore rispetto ai non esposti e hanno un bisogno di ricevere supporto educativo speciale 8 volte superiore. Quelli esposti a meno di 800 mg/die non hanno mostrato un QI inferiore anche se presentavano difficoltà di linguaggio e un bisogno 6 volte superiore di ricevere supporto educativo speciale²¹.

2017. Una revisione sistematica e metanalisi di 29 studi di coorte che riguardavano 5.100 bambini ha concluso che il valproato, da solo o associato ad altri farmaci, è l'antiepilettico che presenta maggiori rischi di ritardo cognitivo, autismo e ritardo psicomotorio (apraxia)²².

Figura 1. Distribuzione del QI verbale. Nel 2004 si sapeva già che l'acido valproico incide sui valori del coefficiente intellettivo verbale considerevolmente di più rispetto altri antiepilettici (Adab et al 2001).



TUTTAVIA IL RISCHIO ERA CONOSCIUTO DA TEMPO

Gli studi pubblicati a partire dal 2001 mostravano già un'elevata incidenza di ritardo nello sviluppo cognitivo e motorio in bambini di madri che avevano ricevuto valproato durante la gravidanza.

Tuttavia, il valproato ha continuato ad essere prescritto a donne in gravidanza o in età fertile. L'agenzia britannica MHRA stima che nel regno Unito tra il 2010 e il 2012 il 10% degli utilizzatori di acido valproico fosse costituito da donne in età fertile²³.

In Francia si calcola che tra il 1967 e il 2014 circa 41.000 donne gravide abbiano ricevuto il farmaco con il risultato che 11.500 dei loro figli sono stati colpiti dagli effetti negativi. In definitiva quindi, negli ultimi anni in Europa decine di migliaia di donne gravide hanno ricevuto valproato.

Inoltre, poiché l'incidenza di malformazioni somatiche (10%) e quella di problemi di sviluppo cognitivo e motorio (30-40%) sono elevate, si stima (come riportano APESAC e OACS) che il numero di affetti sarebbe dell'ordine delle decine di migliaia.

UNA REAZIONE TARDIVA, LENTA E POCO DECISA

Pur essendoci studi solidi che segnalavano come tra il 30% ed il 40% dei bambini con esposizione prenatale a valproato soffra di ritardo mentale, disturbi dello spettro autistico e/o problemi di coordinamento motorio, né la ditta produttrice né le autorità regolatorie hanno preso misure.

L'EMA non ha affrontato il problema fino al 2014, in seguito alle pressioni di APESAC attraverso ANSM²⁴ (vedi box).

A ottobre 2014, l'EMA²⁵ e l'AEMPS²⁶ raccomandarono di evitare il valproato in bambine e donne in età fertile o gravide e obbligarono a rinforzare l'informazione delle confezioni senza mettere in dubbio l'impiego dell'indicazione nel disturbo bipolare. Queste misure non hanno fermato l'uso del valproato in donne in gravidanza.

APESAC è anche riuscita a far sì che nel 2017 l'EMA effettuasse una revisione dell'efficacia delle misure proposte nel 2014 e sono anche riusciti a far applicare in tutte le confezioni il pittogramma di allerta sui rischi in gravidanza per le donne incinta.

Finalmente a febbraio 2018 l'EMA (e le Agenzie nazionali) hanno pubblicato un comunicato nel quale riconoscono la mancata efficacia delle misure adottate nel 2014 e hanno formulato raccomandazioni più incisive: il valproato non può essere usato in donne in età fertile a meno che non venga seguito uno speciale programma di prevenzione della gravidanza.

Inoltre è controindicato nelle donne gravide (in quelle con epilessia solamente quando non esista una alternativa terapeutica).

Box 1. Decine di migliaia di casi di malformazioni congenite e di ritardi nello sviluppo**Nel 2014 un report dell'EMA²⁵ concludeva che:**

- L'incidenza di malformazioni somatiche con valproato in monoterapia era del 10,73% e del 25% quando assunto in politerapia; queste incidenze sono considerevolmente più elevate rispetto ad altri antiepilettici.
- L'incidenza di ritardo dello sviluppo cognitivo, motorio e del linguaggio (parola e comprensione) e della memoria è del 30 -40%.
- L'esposizione prenatale a valproato, rispetto all'esposizione ad altri antiepilettici causa una riduzione di 7-10 punti test di QI.
- Il rischio di autismo è di cinque volte superiore rispetto agli altri antiepilettici.
- L'incidenza di TDAH è del 21,4% (minor numero di studi).
- Sanofi, nella propria banca-dati di farmacovigilanza, aveva registrato 699 casi di ritardo cognitivo o motorio, associato ad autismo e TDAH. Non c'è traccia che tale informazione sia stata fornita ad EMA.

APESAC stima che in Francia tra 1967 e 2014, circa 41.000 donne incinta hanno assunto acido valproico. Tra i 28.800 nati vivi, 11.500 risultarono affetti da malformazioni, ritardo nello sviluppo neurologico e cognitivo, o da entrambi.

L' OACS britannica calcola che nel Regno Unito ci siano stati 77.000 bambini affetti da malformazioni o da ritardo nello sviluppo, riconducibili all'acido valproico. I report dell'agenzia britannica e del Parlamento omettono di fornire il numero delle vittime²⁴.

CHE COSA POTREBBERO FARE LE AGENZIE DEI MEDICINALI E LE AUTORITÀ SANITARIE, CHE ANCORA NON HANNO FATTO, PER PROTEGGERE LA SALUTE PUBBLICA?

- Divulgare la nota del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (dell'EMA e correggere le omissioni della Nota Informativa di febbraio 2018).

- Informare la popolazione, introducendo i pittogrammi di pericolo in gravidanza nelle confezioni di valproato
- Vietare la promozione professionale e la pubblicità sul valproato.
- Revocare l'indicazione relativa al trattamento del disturbo bipolare
- Stimare il consumo di acido valproico nelle donne gravide, rilevare il numero di vittime, identificarle e stabilire dei meccanismi di compensazione dei danni.
- Coordinare con i dirigenti del SSN delle diverse Regioni l'applicazione di misure per evitare la prescrizione di acido valproico nelle donne in età fertile (es: restrizione della prescrizione).
- Richiedere a Sanofi il riconoscimento della responsabilità e la riparazione del danno in termini di pagamento delle compensazioni e altre misure di protezione delle vittime e delle loro famiglie.

CHE COSA DOVREBBERO FARE I SISTEMI SANITARI?

- In tempi rapidissimi, includere filtri e avvertimenti nei sistemi di prescrizione elettronica dei farmaci, in modo da arrestare il rinnovo automatico delle prescrizioni e impedire l'inizio del trattamento con acido valproico in donne in età fertile.
- Informare i medici, in particolare quelli che hanno prescritto valproico a donne in età fertile, chiedendo loro di valutare la necessità del trattamento farmacologico oppure di considerare le alternative esistenti.
- Ritirare dalle web istituzionali le linee guida (linee d'indirizzo, PDTA) sul trattamento del disturbo bipolare che includono acido valproico come possibile alternativa terapeutica.
- Esaminare il consumo di acido valproico nelle donne in età fertile e donne in gravidanza per conoscerne la prevalenza, le indicazioni, durata del trattamento e dose prescritte. Preparare materiale informativo per le donne in età fertile che, pur ricevendo acido valproico, perché sia consegnata a loro dal medico assieme alla prescrizione nei rari casi in cui il trattamento sia necessario.

Glossario:

ANSM: Agenzia regolatoria francese

APESAC: Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant. Associazione di genitori di bambini con sindrome di anticonvulsivante (Francia). <https://www.apesac.org/>

EMA: Agenzia Europea dei Medicinali

MHRA: agenzia britannica dei medicinali

OACS: Organisation for Anti-Convulsant Syndrome (UK). <https://www.oacscharity.org/>

TDAH: Disturbo di deficit dell'attenzione e iperattività

Si ringrazia la Fundació Institut Català de Farmacologia ed il suo Direttore Joan-Ramon Laporte per averci autorizzato a tradurre i contenuti del loro Butlletí groc.

Riferimenti Bibliografici

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13.
2. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal Use of Antiepileptic Agents During Pregnancy and Major Congenital Malformations in Children. *JAMA* 2017; 318: 1700-01.
3. NHS Choices. Epilepsy drugs 'raise birth defect risk' .Monday June 6 2011 . <https://www.nhs.uk/news/neurology/epilepsy-drugs-raise-birth-defect-risk/>
4. Hattig H, Helge H, Steinhausen HC. A: Wolf P, et al, dirs. *Advances in epileptology*. Vol 16. Nova York: Raven Press 1987; 579-81.
5. Ohtsuka Y, Silver K, Lopes-Cendes I, et al. Effect of antyepileptic drugs on psychomotor development in offsprings of epileptic mothers. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 2): 296.
6. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000; 37:489-97.
7. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15-21.
8. *Rev Prescrire* 2017; 37: 705.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive Function after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 2009; 360:1597-605.
10. Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010; 51: 2058-65.
11. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. *Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine*. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-47.
12. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011;22: 240-46.
13. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29: 308-15.
14. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12:244-52.
15. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. *The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 1575-83.
16. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hillesmaa V, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62:28-32.
17. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 551-55.
18. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, et al. The Australian Brain and Cognition and Antiepileptic Drugs Study: IQ in School-Aged Children Exposed to Sodium Valproate and Polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc*2011; 17: 133-42.
19. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. *The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 637-43.
20. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309:1696-703.
21. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs. A controlled cohort study. *Neurology* 2015; 84: 382-90.
22. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, et al. *Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis*. *BMJ Open* 2017; 7:e017248.
23. Valproate and fetal anti-convulsant syndrome. House of Commons Library. <http://researchbriefings.parliament.uk/ResearchBriefing/Summary/CDP-2017-0186>
24. EMA. Valproate Art. 31. 9 de october 2014
25. EMA. 21 novembre 2014.

IL PROGRAMMA DI PREVENZIONE DEL RISCHIO E USO DEL VALPROATO

M. Font
L.Trentin

IL PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA¹

Farmacista ULSS
9 Scaligera

Tra febbraio e marzo di quest'anno, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha reso note due comunicazioni relative alle misure di minimizzazione del rischio di malformazioni e disturbi dello sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero che sono sintetizzate di seguito.

L'impiego di **valproato**, nel trattamento del **disturbo bipolare**, è:

- **controindicato nelle donne in gravidanza;**
- **non deve essere utilizzato nelle donne in età fertile, se non rispettando le condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza (vedi box)**

L'impiego di **valproato**, nel trattamento dell'**epilessia**, è:

- **controindicato nelle donne in gravidanza** e deve essere somministrato un trattamento alternativo. Tuttavia, è noto che per alcune donne potrebbe non essere possibile sospendere il valproato, rendendosi necessario continuare la terapia in gravidanza, a seguito di appropriata valutazione specialistica;
- **non deve essere utilizzato, se non rispettando le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza (vedi box), nelle donne in età fertile;**

Box 1- Programma di prevenzione della gravidanza

- **Valutare** per ciascuna paziente la possibilità di una gravidanza coinvolgendola nell'esame delle specifiche condizioni individuali e adottando un processo decisionale informato
- Eseguire un **test di gravidanza** prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento stesso
- **Informare adeguatamente** le pazienti sui rischi del trattamento con valproato
- Spiegare la necessità di una **contraccezione efficace per tutta la durata del trattamento**
- **Rivalutare il trattamento con uno specialista** almeno una volta all'anno
- Introdurre un **nuovo modulo di accettazione dei rischi** che le pazienti e i medici prescrittori devono sottoscrivere ad ogni valutazione, per confermare che è stata fornita e compresa un'adeguata informazione.

CHI HA IL COMPITO DI SVILUPPARE GLI INTERVENTI ?

Secondo quanto risulta nel comunicato EMA/AIFA: "Le aziende che commercializzano il valproato devono effettuare **ulteriori studi** per caratterizzare la natura e l'entità dei rischi posti dal valproato e **monitorare l'uso continuo del valproato** e gli effetti a lungo termine delle gravidanze coinvolte.

Ciò includerà **sondaggi tra i professionisti sanitari e pazienti** per valutare la portata e l'efficacia delle nuove misure e l'uso dei dati dei registri esistenti per

caratterizzare ulteriormente le malformazioni, conosciute come sindrome da anticonvulsivanti fetali, nei bambini le cui madri hanno preso il valproato in gravidanza comparando con gli altri farmaci antiepilettici.

Sono compresi anche uno studio osservazionale retrospettivo per esaminare qualsiasi associazione tra esposizione al valproato negli uomini e il rischio di malformazioni e disturbi dello sviluppo tra cui l'autismo nella prole, e uno studio osservazionale per valutare e identificare la migliore pratica per interrompere il trattamento con valproato e passare ad un altro medicinale.

**USO DI VALPROATO IN DONNE IN ETÀ FERTILE
NELL'ULSS 9 SCALIGERA. DATI 2017**

*Inoltre, tutte le società che commercializzano tali medicinali dovranno disporre di un **piano di gestione dei rischi** che specifichi le misure adottate per garantire che essi siano usati nel modo più sicuro possibile”.*

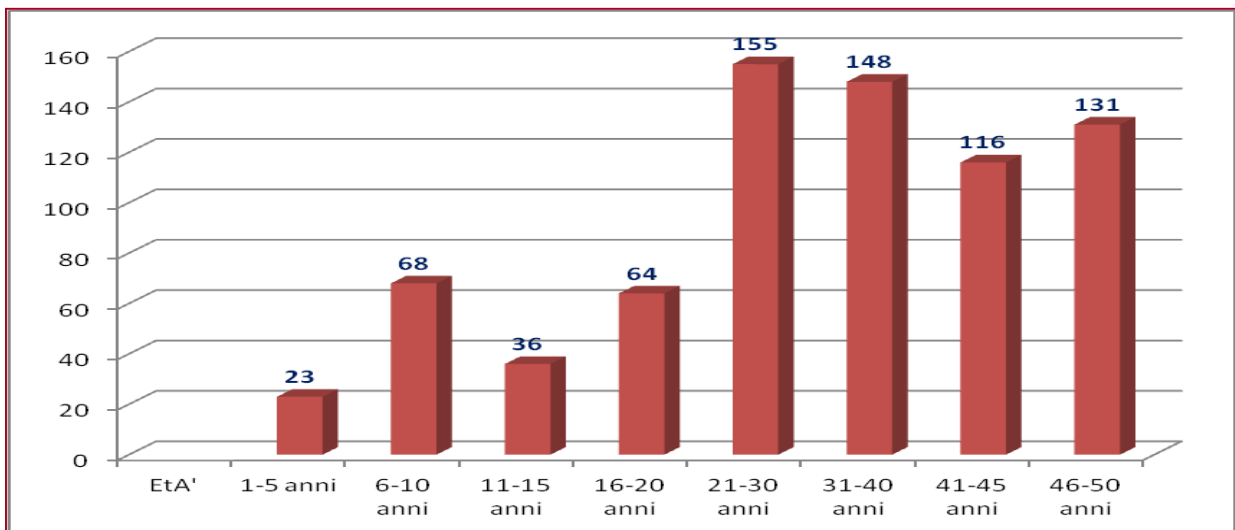
Sorprende che sia stato affidato all'azienda produttrice, non solo “il monitoraggio del l'uso del farmaco in questa popolazione e gli effetti a lungo termine sulle gravidanze” , ma soprattutto, l'uso dei dati dei registri esistenti per caratterizzare ulteriormente le malformazioni nei bambini, le cui madri hanno preso il valproato in gravidanza”. Sarebbe stato più opportuno affidare questi compiti al SSN.

Nel 2017 nell'ULSS 9 Scaligera sono stati trattati 3.559 pazienti con medicinali a base di valproato. Circa il 21% di questi (741) sono bambine e donne di età uguale o inferiore ai 50 anni (vedi grafico 2).

Il farmaco è stato prescritto, per tutte le indicazioni autorizzate, da 442 medici diversi di cui il 27,2% appartiene al distretto 1; il 23,3% al distretto 2; il 16% al distretto 3 e il 33,8% al distretto 4.

I medici di famiglia e gli specialisti di riferimento (neurologia, psichiatria e neuropsichiatria infantile) di tutte queste pazienti, in particolare di quelle in età fertile, saranno informati affinché possano valutare la possibilità di trattare la loro condizione con un farmaco alternativo e quando ciò non sia possibile, la paziente sia adeguatamente informata dei vari aspetti previsti nel programma di prevenzione (vedi box 1).

Grafico 2. Distribuzione per età della popolazione femminile di età inferiore ai 50 anni



Riferimenti Bibliografici

1. **Aggiornamento degli strumenti di minimizzazione del rischio correlato all'uso del valproato nelle donne in età fertile.** <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato->

A QUALI NUOVI FARMACI HA ACCESSO LA MG? LE NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) DEL 2017

L. Castellani¹
P. Maimone²

1. Farmacista
ULSS 9 Scaligera
2. Farmacista.
Verona

In Italia nel 2017 sono state commercializzate 60 nuove specialità medicinali contenenti 59 nuovi principi attivi o nuove associazioni (nuove entità terapeutiche_NET), disponibili in 117 nuove confezioni corrispondenti ai vari dosaggi di queste specialità.

Nel conteggio non è stata considerata la specialità medicinale ZINBRYTA contenente Daclizumab, indicata nel trattamento della Sclerosi Multipla recidivante, in quanto è stata ritirata dal commercio nel febbraio 2018 in seguito ad eventi avversi gravi quali encefalite e meningoencefalite.

Il 81.4% di queste specialità (48 NET), è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata EMA, mentre il rimanente 18.7% (11 NET), è stato autorizzato con procedura nazionale da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA .

Obiettivo dell'articolo è quello di valutare il grado di accesso ai nuovi farmaci da parte della Medicina Generale (MG).

Per questo sono state analizzate le 60 specialità considerando il tipo di fornitura ed eventuali altre limitazioni alla prescrizione stabilite da AIFA per ciascuna classe di rimborsabilità, per illustrare:

1. Quante e quali sono utilizzabili / prescrivibili da parte della MG.
2. Quante e quali sono utilizzabili / prescrivibili esclusivamente dagli specialisti.
3. Quante e quali sono ad esclusivo uso ospedaliero o da parte di strutture ad esso assimilabile.

Nella classificazione ai fini della fornitura (vendibilità) e della rimborsabilità, come riportato nella *Tabella 1*, AIFA ha autorizzato alla prescrizione:

•il **MMG** per il 18.3% delle specialità, corrispondenti a 10 NET (17% del totale), **delle quali solo 4 risultano concedibili a carico del SSN;**

•il **MMG** nella **continuazione della terapia** indicata dallo specialista nel Piano Terapeutico (PT) corrispondenti a 6 NET (10.2% del totale);
•esclusivamente lo **specialista** per il **73%** delle specialità, corrispondenti a 43 NET (73% del totale).

QUANTE E QUALI NET SONO UTILIZZABILI / PRESCRIVILI ANCHE DA PARTE DELLA MG ?

✓ PRINCIPI ATTIVI PRESCRIVIBILI DAL MMG

✓ 1.A. A carico del SSN (in classe A)

1. **Enoxaparina:** in realtà non è una molecola nuova, ma è un biosimilare del principio attivo già disponibile in commercio (Clexane®).
2. **Lurasidone**, indicato nel trattamento della schizofrenia negli adulti.
3. **Bisoprololo/Perindopril** per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile e/o insufficienza cardiaca cronica stabile.
4. **Naloxegol** (confezione da 30cpr 25mg). indicato nella costipazione indotta da oppioidi con una inadeguata risposta al/ai lassativo

✓ 1.B A carico dell'assistito (classe C)

1. **Brinzolamide/Brimonidina** (nuova associazione). Collirio indicato per la riduzione della pressione intraoculare in pazienti affetti da glaucoma.
2. **Sinecatechine**, unguento 10% 15g indicato nel trattamento dei condilomi anali e genitali. Curioso rilevare come nel 2018 sia entrata in commercio anche la confezione da 30 g 10% a costo invariato, prescrivibile a carico del SSN dal MMG **solo sulla base di diagnosi e PT redatto dallo specialista.**
3. **Macrogol 4000/Sodio citrato/Dimeticone**, lassativo osmotico per la pulizia intestinale in preparazione di esami.

✓ 1.C Farmaci in classe CN potenzialmente prescrivibili nella MG (RR/RNR)

1. **Pivmecillinam**, indicato nel trattamento delle cistiti acute non complicate causate da batteri sensibili alla mecillina.
2. **Tramadol/Dexketoprofene**, nel trattamento sintomatico a breve termine del dolore acuto da moderato a grave
3. **Naloxegol** (confezione da 30cpr 12,5mg) indicato nella costipazione indotta da oppioidi. Il dosaggio da 25 mg è stato posto in classe A – rimborsabile dal SSN.

✓ 1.D. prescrivibili solo per la continuazione della terapia a carico del SSN

1. **Nonacog gamma** (fattore IX di coagulazione ricombinante), indicato nel trattamento e nella profilassi del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia B.

2. **Eftrenonacog Alfa**, nel trattamento e nella profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore X).
3. **Lonoctogoc alfa** (fattore VIII a catena singola ricombinante) indicato nel trattamento e nella profilassi del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia A.
4. **Mepolizumab** come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo.
5. **Insulina degludec / Liraglutide** (nuova associazione), indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.
6. **Albutrepenonacog**, indicato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia B, è stato classificato ai fini della fornitura prescrivibile dal MMG (RR), mentre a carico del SSN è prescrivibile con obbligo di PT redatto dallo specialista

Tab. 1 Distribuzione della fornitura e rimborsabilità delle 59 NET

FORNITURA	RIMBORSABILITA'	Altre limitazioni	n° NET	Prescrivibili dal MMG
OSP uso ospedaliero o in strutture ad esso assimilabile	H	no	10	no
	CN	no	5	no
	C	no	3	no
RRL/RNRL - Ricetta Ripetibili o Non Ripetibile Limitativa;	H	no	14	no
RRL/RNRL/ULSP - Ricetta Ripetibili o Non Ripetibile Limitativa; farmaci prescrivibili solo da specialisti autorizzati da AIFA	A - rimborsabile SSN	no	4	no
		PT - su diagnosi e PT redatto dallo specialista	5	no il MMG può solo continuare la terapia
		Registro AIFA - prescrivibili solo da specialisti autorizzati da AIFA con la compilazione delle schede previste nello specifico Registro AIFA	2	no
	C - Non rimborsabile SSN	no	2	no
	CN - prezzo in fase di negoziazioni da parte di AIFA. Non rimborsabile SSN	no	4	no
RR /RNR - prescrivibili su Ricetta Ripetibile/ non ripetibile	A - rimborsabile SSN	PT - su diagnosi e PT redatto dallo specialista	1	si – ma a carico SSN, solo continuazione terapia
		no	4*	si
	C - Non rimborsabile SSN	no	3	si
	CN prezzo in fase di negoziazioni da parte di AIFA. Non rimborsabile SSN	no	3*	si

*Le due confezioni di naloxegol appartengono a classi di rimborsabilità diverse (A-CN)

✘ 2. PRINCIPI ATTIVI NON PRESCRIBIBILI DALLA MG

✘ 2.A Farmaci con ricetta Limitativa oppure sottoposti a Registro AIFA

1. Glecaprevir/Pibrentasvir

2. Elbasvir/Grazoprevir

entrambi per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti.

✘ 2.B Farmaci classificati come C/ CN con Ricetta Limitativa/ USPL

farmaci per i quali è stata definito il tipo di fornitura (vendibili su Ricetta Ripetibile o Non Ripetibile o su Ricetta Limitativa) ma non è stata ancora definita la classe di rimborsabilità (C -A - H) in quanto il loro prezzo è in fase di negoziazione da parte di AIFA .

1. **Tofacitinib** indicato in associazione a metotrexato nel il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva

2. **Naltrexone / Bupropione** indicato in casi di obesità.

3. **Estratto di allergeni** (Dermatophagoides Pteronyssinus e Farinae), per le allergie da acari della polvere

4. **Acido aminolevulinico** indicato nel trattamento della Cheratosi attinica

5. **Acido desossicolico** indicato nel trattamento della convessità o pienezza da moderata a grave associata a grasso sottomentoniero

6. **Mannitolo** è indicato nel trattamento della fibrosi cistica (FC) negli adulti a partire dai 18 anni di età come terapia aggiuntiva al migliore standard terapeutico.

✘ 2.C Farmaci Ospedalieri

In tabella 2 sono riportati i principi attivi ad esclusivo utilizzo ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili.

DISCUSSIONE

Dalle 59 NET entrate in commercio in Italia nel 2017, solo 7 sono utilizzabili direttamente dalla Medicina Generale (MG) e di queste solo 4 prescrivibili a carico del SSN.

Unicamente 3 di queste (lurasidone, naloxegol, sinecatechine) possono essere considerate novità, in quanto le altre tre NET sono associazioni di principi attivi già esistenti ed la quarta è un biosimilare (enoxaparina). La maggior parte delle NET appartengono ad ambiti specialistici o esclusivamente ospedalieri e solo per un numero marginale di esse (n.6) la MG può intervenire nella continuazione della terapia.

Anche considerando una ipotizzabile riclassificazione in classe A delle NET attualmente in CN, le novità farmacologiche a livello territoriale sono estremamente limitate, a dimostrazione di uno spostamento dell'innovazione verso la specialistica ospedaliera, in particolare l'oncologia, l'onco-ematologia e le malattie rare. In questi ambiti risultano 16 NET, ma solo per 2 di loro (nusinersen, daratumumab) AIFA ha riconosciuto un apporto d'innovatività e per 1 (palbociclib) un' innovatività condizionata.

Alle cinque NET per malattia rara, in classe H, si dovrebbero aggiungere altre tre in classe A per un totale di 8 NET indicate in varie malattie rare.

Sarebbe auspicabile un maggiore coinvolgimento prescrittivo e quindi assistenziale della MG? La possibilità che i MMG inizino a prescrivere alcuni farmaci innovativi si faceva più concreta con l'emendamento **Marazziti-Gelli**. Si trattava di una proposta di modifica alla Legge di bilancio, già approvata in Commissione Affari Sociali alla Camera.

L'emendamento prevedeva la rimozione della preclusione per i medici di medicina generale della prescrizione di terapie innovative e di comprovata efficacia e sicurezza, come le terapie a beneficio di pazienti affetti da diabete di tipo 2 e i farmaci come Lama/Laba e lcs, anche in associazione, a beneficio di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva¹.

Tuttavia, l'emendamento sembra essersi perso per strada in sede di discussione parlamentare e la legge di Bilancio 2018 nella sua versione finale non ne porta traccia².

Si tratta di farmaci ormai in commercio da anni, prescrivibili dal MMG in molti paesi europei ma ancora sottoposti a piano terapeutico in Italia per i quali il MMG può prescrivere solo la continuazione del trattamento.

A questa categoria appartiene solo uno dei farmaci commercializzati nel 2017, l'associazione di insulina degludec e liraglutide.

CONCLUSIONI

- *La maggior parte delle NET entrate in commercio nel 2017 è destinata al trattamento (o alla diagnosi) di condizioni di ambito specialistico (73%).*
- *Una parte marginale di NET, con scarsa innovatività è destinata all'ambito territoriale (17%).*
- *Oltre alle NET entrate in commercio nel 2017, sussiste un numero considerevole di farmaci per il trattamento di condizioni croniche la cui prescrizione dovrebbe essere riclassificata in modo da renderli prescrivibili da parte della Medicina Generale.*

Riferimenti Bibliografici

- 1.Aboutpharma. 13 dicembre 2017 <https://www.aboutpharma.com/blog/2017/12/13/emendamento-marazziti-gelli-ok-medici-famiglia/>
- 2.Un Manifesto per riattribuire al Mmg la gestione completa della Bpco Sanita 24 ore. 9 febbraio 2018

Tabella. 2 farmaci ad uso ospedaliero

NET	INDICAZIONI
Loxapina	Trattamento degli stati di agitazione (schizofrenia – bipolarità)
Baracitinib	Trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o siano intolleranti a DMARS; in monoterapia o in associazione con metotrexato
Cabozatinib, Palbociclib, Olaratumab, Trametinib, Osimertinib	Ambito Oncologico: cr renale, cr mammario avanzato, sarcoma dei tessuti molli, melanoma inoperabile o metastatico, cr polmonare
Blinatumomab, Daratumumab, Elotuzumab, Rituximab (biosimilare), Venetoclax, Ceritinib	Ambito Onco-ematologici: leucemia linfoblastica acuta, mieloma multiplo recidivato e refrattario, in combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del mieloma multiplo, Linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica,
Infliximab (biosimilare)	Trattamento di : Artrite reumatoide , Malattia di Crohn negli adulti , Malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, Malattia di Crohn nei bambini, Colite ulcerosa , Spondilite anchilosante, Artrite psoriasica, Psoriasi a placche. Da solo o in associazione a metotrexate
Ixekizumab	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo
Delamanid	Trattamento della Tuberculosis polmonare
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir	Trattamento di adulti e adolescenti 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
Cloroprocaina	Anestesia spinale quando la procedura chirurgica programmata non superi la durata di 40 minuti.
Susoctocog alfa (fattore VIII porcino ricombinante)	Trattamento di episodi emorragici in pazienti con emofilia acquisita causata da anticorpi nei confronti del fattore VIII.
Acido obeticolico	Trattamento della cirrosi biliare primitiva
Cellule epiteliali corneali umane autologhe vitali	Trattamento nel deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave (presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea)
Zinco gluconato/Rame gluconato/ Manganese gluconato/ Sodio fluoruro/ Potassio ioduro/ Sodio selenito/Sodio molibdato/Cromo cloruro/Ferro gluconato	Associazione elettrolitica per coprire il fabbisogno basale o moderatamente aumentato di elementi in tracce nella nutrizione parenterale.
Acido colico; Ataluren; Frazione cellulare arricchita cellule autologhe CD34+ ; Nusinersen ; Afamelanotide	Ambito Malattie Rare: Trattamento difetti congeniti sintesi acidi biliari primari, atrofia muscolare di Duchenn , Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA–SCID), Atrofia muscolare spinale 5q. Fototossicità in adulti affetti da protoporfiria eritropoietica, distrofia muscolare di Duchenne,
Acido gadoterico; Lutezio-177 cloruro; Gallio 67 Ga; Tilmanocept; Edotreotide, Flutemetamolo- 18F	Farmaci per uso diagnostico: mezzo di contrasto, marcatori radioattivi, imaging Tomografia, radiofarmaci

IL TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

DOPO I RISULTATI DELLO STUDIO TOSCA.IT

A. Spolaor

Farmacista ULSS
3 Serenissima

Nel forum clinico dedicato ai nuovi antidiabetici pubblicato da Infofarma a giugno 2017¹ si riportavano le raccomandazioni delle linee guida più importanti a livello internazionale.

In relazione al fallimento del trattamento con metformina si diceva “quando la glicemia non è adeguatamente controllata con metformina, le evidenze a supporto della scelta di un secondo agente ipoglicemizzante sono attualmente insufficienti, perché mancano studi diretti di confronto tra i vari farmaci”. E si rinvia alla pubblicazione dei risultati di due studi clinici in corso, lo studio TOSCA.IT e lo studio GRADE, per avere risposta a questo importante quesito.

I risultati dello studio TOSCA.IT - Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial - sono stati pubblicati² ed è possibile quindi sapere quale risposta è stata data al quesito di quale tra 2 agenti ipoglicemizzanti (Pioglitazone o Sulfaniluree) è preferibile associare alla metformina, quando il diabete mellito tipo 2 (DM2) non è da essa adeguatamente controllato.

PREMESSE

Per comprendere le motivazioni da cui si erano poste le basi per progettare in Italia lo studio TOSCA.IT vale la pena ricordare il grande dibattito sollevato nella comunità medico-scientifica internazionale, citato nell'articolo di InfoFarma, sull'eccesso di mortalità cardiovascolare (CV) associato all'impiego del rosiglitazone².

Nel dicembre 2008, a seguito di questa vicenda la FDA aveva emanato la raccomandazione nei confronti dell'industria farmaceutica affinché venisse sistematicamente prevista la valutazione della sicurezza CV negli studi clinici registrativi e post-marketing dei nuovi farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2.

Questa ed altre raccomandazioni simili, emanate in seguito anche da EMA, hanno allargato lo scopo (ed il costo) degli studi clinici sui nuovi farmaci antidiabetici rendendo obbligatorio sviluppare protocolli nei quali venisse prevista sistematicamente la valutazione di un mancato eccesso di rischio CV associato al loro impiego a lungo termine.

Nei 9 anni successivi all'emanazione della raccomandazione sono stati completati 9 studi clinici prospettici a lungo termine sugli esiti CV, altri 13 sono in corso e 4 sono iniziati ma finiti precocemente. In questi studi sono stati inseriti complessivamente 190.000 pazienti³. TOSCA IT è uno di questi studi.

E' iniziato nel 2008 ed è stato promosso e coordinato dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) in collaborazione con l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), e riconosciuto da parte dell'AIFA meritevole di un finanziamento nell'ambito del bando di ricerca indipendente sui farmaci del 2006 per l'area relativa al “confronto tra strategie terapeutiche per patologie e condizioni cliniche ad elevato impatto per la salute pubblica e per il SSN”.

A distanza di tempo, sembra ancora interessante proporre il valore attribuito dall'AIFA all'individuazione di questa tematica e pertanto di seguito si riportano le motivazioni.

“Il razionale e il valore strategico dell'individuazione di questa tematica per l'AIFA deriva dall'elevata prevalenza di questa malattia, dall'aumento di alcuni fattori predisponenti, quali l'obesità, e dall'importanza sulla salute e sui costi finanziari di ottimizzare trattamenti a lungo termine per ridurre il rischio di complicanze.

D'altra parte oggi il medico dispone di diversi farmaci antidiabetici molto eterogenei per meccanismo d'azione, profilo di sicurezza, tollerabilità e costo. Migliorare le conoscenze in questo campo consentirà di ottimizzare le strategie terapeutiche e di verificare il valore aggiunto dei nuovi farmaci più costosi.

In assenza di un interesse diretto da parte delle aziende farmaceutiche a verificare quale dei farmaci in commercio presenti il miglior profilo beneficio-rischio è necessario promuovere studi indipendenti”⁴.

NEL 2012

Facendo seguito alla pubblicazione congiunta delle società diabetologiche americana ed europea (ADA/EASD) di un documento di consenso sulla gestione del DM2 nel quale nuovamente si sottolineava l'assenza di dati relativi a confronti diretti tra un farmaco e l'altro al fine di guidare i clinici nella scelta dei trattamenti di seconda linea, in una lettera a Diabetes Care i ricercatori dello studio TOSCA.IT illustrano le caratteristiche dello studio e riportano lo stato di avanzamento⁵.

Le caratteristiche dello studio TOSCA.IT

Si tratta di uno studio pragmatico, multicentrico, randomizzato, in aperto, nel quale si esegue un confronto testa a testa in parallelo tra 2 gruppi, per documentare gli effetti a lungo termine del pioglitazone e quelli delle solfaniluree sugli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2.

I 2 farmaci vengono somministrati come terapia aggiuntiva in pazienti in cui il DM2 non è adeguatamente controllato dall'impiego della sola metformina utilizzata alla dose massima prevista ($\geq 2g/die$), e che presentino pertanto inadeguati livelli di emoglobina glicata (HbA1c 7.0-9.0%).

L'**outcome principale** è di tipo composito e comprende: morte per tutte le cause, IMA non fatale, stroke non fatale e rivascolarizzazione coronarica non programmata. L'**outcome secondario composito di efficacia** è costituito da morte improvvisa, IMA fatale e non fatale, stroke fatale e non fatale, amputazione maggiore ed interventi di rivascolarizzazione endovascolare o chirurgica su coronarie, arterie degli arti inferiori e carotidi. A questo sia aggiunge anche un outcome secondario “expanded” che include l'outcome principale comprensivo anche di scompenso cardiaco e microangiopatia.

Altri end points secondari considerati sono lo scompenso cardiaco, la microangiopatia, lo sviluppo o il peggioramento di nefropatia, il fallimento da terapia ipoglicemizzante, i costi e la qualità della vita. La stima delle dimensioni del campione è guidata dal numero di eventi.

Con una stima dell'incidenza annua dell'esito primario di efficacia composito del 3,5%, ed una previsione della perdita annua al follow up del 5% dei pazienti, si stimava necessario trattare per 4 anni 3371 soggetti per poter osservare 498 eventi, al fine di rilevare una riduzione del 20% nel numero di eventi CV osservati nel gruppo trattato con pioglitazone e metformina con una potenza statistica dell'80%.

Lo stato di avanzamento

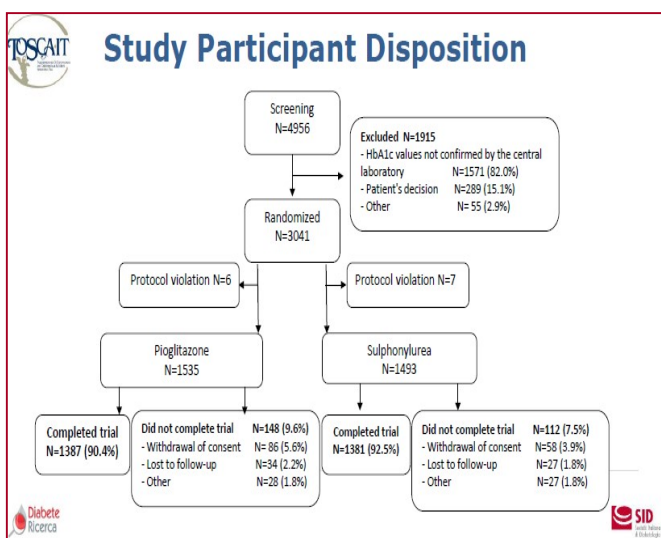
A causa di un basso tasso di reclutamento e di incidenza annua di eventi inferiore a quella inizialmente prevista, lo studio è stato interrotto prima del raggiungimento del numero di eventi atteso.

Inoltre va ricordato come nel 2012 fossero emerse forti preoccupazioni sulla sicurezza del pioglitazone, associate alla possibilità che l'esposizione al farmaco potesse determinare un aumento del rischio di tumore della vescica. Queste preoccupazioni, che hanno determinato il ritiro del farmaco in Francia ed in Germania, hanno provocato da parte dell'EMA⁶ una restrizione delle indicazioni d'impiego autorizzate. La motivazione dell'interruzione del trial è tuttavia giustificata da una analisi di futilità che ha dimostrato che la prosecuzione dello studio non avrebbe consentito di rilevare la differenza prevista tra i due gruppi nell'esito cardiovascolare primario.

NEL 2017

Nel mese di novembre del 2017 vengono pubblicati i risultati dello studio⁷. (Fig.1)

Figura 1



Tra il 18 settembre 2008 ed il 15 gennaio 2014 sono stati sottoposti a screening 4.956 pazienti e di questi 3.041 sono stati randomizzati ad uno dei trattamenti in studio.

Poiché 13 soggetti sono stati esclusi dall'analisi per deviazioni del protocollo o mancanza dei dati basali, l'analisi intention to treat è stata eseguita sui dati di 3.028 pazienti: 1.535 trattati con pioglitazone e 1.493 con una sulfanilurea (gliclazide 50%, glimepiride 48%, glibenclamide 2%). La mediana di follow-up era di 57,3 mesi (4,7 anni).

I pazienti avevano un'età media di 62 anni, una durata di malattia di 8.5 anni, livelli medi di HbA1c di 7.68% (60.4 mmol/L) e solo nell'11% dei casi presentavano una pregressa patologia cardiovascolare. L'interruzione dei trattamenti è stata più frequente nel gruppo pioglitazone (28% vs 16%).

I risultati degli outcome principale e secondari sono riportati in tabella 1. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento per nessuno dei due end-point. E neppure si sono osservate differenze significative tra i singoli fattori di cui l'esito era composto. Anche la proporzione di pazienti che hanno presentato un esito CV "expanded" è stata simile nei 2 gruppi.

Tabella 1: Risultati dello studio TOSCA.IT

End point	Pioglitazone		Sulfoniluree		HR (IC 95%)	p
	n (%)	n per 100 pazienti/anno	n (%)	n per 100 pazienti/anno		
End point primario	105 (7%)	1.5	108 (7%)	1.5	0.96 (0.74-1.26)	p=0.79
End point secondario	74 (5%)	1.1	83 (6%)	1.2	0.88 (0.65-1.21)	p=0.44
Esito CV "expanded"	163 (11%)	2.3	157 (11%)	2.3	1.03 (0.82-1.28)	p=0.81

L'analisi per sottogruppi (età, sesso, BMI, durata del diabete, emoglobina glicata e funzionalità renale) dell'esito primario composto non ha mostrato differenze o interazioni significative tra i 2 gruppi. E neppure sono state trovate differenze significative dell'incidenza dell'esito primario composto tra i 2 gruppi dal confronto eseguito dopo avere escluso i pazienti che avevano già avuto un evento CV.

Lo scompenso cardiaco è stato osservato in 19 (1%) dei pazienti trattati con pioglitazone e 12 (1%) di quelli trattati con solfaniluree (HR= 1.57; IC 95% 0.76-3.24). A posteriori è stata eseguita un'analisi sull'incidenza di eventi CV associabili all'esito primario e secondario aggregati e dei singoli componenti dell'esito primario, includendo solo gli eventi osservati mentre i pazienti assumevano i farmaci o entro 30 giorni dalla interruzione.

In questo sottoinsieme l'incidenza dell'esito primario è stata di 1.2 per 100 pazienti/anno nel gruppo pioglitazone e di 1.5 per 100 pazienti/anno nel gruppo solfaniluree (HR 0.82, IC 95% 0.60-1.10, p=0.19). Nessun dei componenti singoli dell'esito primario di efficacia ha mostrato differenze nel confronto.

Tuttavia in questa analisi l'esito secondario di efficacia, un aggregato di eventi CV ischemici, era significativamente ridotto nel gruppo pioglitazone (HR 0.67, IC 95% 0.47-0.96, p=0.03). L'esito CV composito allargato non ha mostrato differenze tra i 2 gruppi.

L'incidenza di nefropatia o l'aggravamento della stessa non sono stati differenti nei 2 gruppi così come la riduzione dell'emoglobina glicata è stata significativa in entrambi i gruppi. Il 39% dei partecipanti ha avuto un buon controllo della glicemia in un periodo di osservazione di 5 anni.

I livelli medi di emoglobina glicosilata a fine studio sono risultati lievemente inferiori nel gruppo in trattamento con pioglitazone (7.24% vs 7.30%, p=0.01).

Poiché nei pazienti trattati con pioglitazone il fallimento della terapia è stato inferiore rispetto al trattamento con solfaniluree (193 vs 295 casi; HR 0.63, IC 95% 0.52-0.75, p<0,0001) un minor numero di soggetti ha ricevuto l'aggiunta della terapia con insulina (164 [11%] vs 233 [16%], p<0,0001).

In entrambi i gruppi si è osservato un leggero cambiamento del BMI dopo l'inizio del trattamento (aumento del peso di circa 2kg) che si è stabilizzato successivamente e fino alla fine dello studio. Quindi nel corso dello studio non si sono osservate differenze per BMI, circonferenza addominale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Le concentrazioni di colesterolo HDL sono state significativamente superiori nel gruppo pioglitazone. Altri fattori di rischio CV (pressione arteriosa, rapporto albumina creatinina, volume di escrezione glomerulare e proteina C reattiva) sono risultati distribuiti in modo sovrapponibile tra i 2 gruppi.

L'incidenza complessiva di eventi avversi gravi è stata simile nei 2 gruppi, così come l'incidenza di tumori maligni, compreso quello vescicale. Fratture patologiche ed edema maculare si sono verificati in un numero limitato di soggetti. Episodi di ipoglicemia, sebbene infrequenti, si sono verificati con maggiore frequenza nei pazienti trattati con solfaniluree.

CONCLUSIONI ED IMPLICAZIONI

L'incidenza dell'esito primario è stata inferiore all'atteso. Mentre all'inizio dello studio i ricercatori si aspettavano di osservare 3,5 eventi per 100 pazienti, alla fine il numero di eventi osservato è stato di **1,5 per 100 pazienti**.

La ragione di questa sottostima può essere attribuita alle caratteristiche dei pazienti inseriti, a basso rischio cardiovascolare, ed al controllo terapeutico intensivo dei fattori CV.

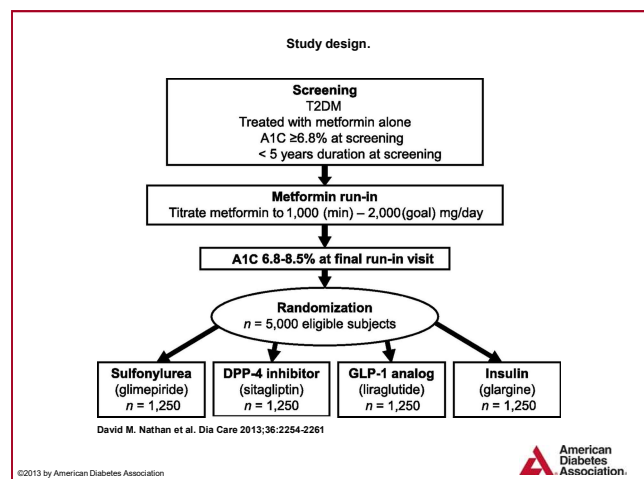
In conclusione, in questo trial dal disegno pragmatico nel quale è stato eseguito un confronto testa a testa in pazienti con diabete di tipo 2 no responders al trattamento con metformina in ionoterapia, l'aggiunta di pioglitazone ha mostrato un controllo più prolungato della glicemia, minori episodi ipoglicemici ed un valore più elevato di colesterolo HDL, anche se il confronto degli eventi CV non ha dimostrato differenze significative rispetto ad un trattamento con solfaniluree.

Entrambi i trattamenti si sono rilevati efficaci e privi di effetti collaterali gravi. Per questa ragione, al di là delle controversie che si sono succedute intorno al loro ruolo fin dagli anni '50, l'efficacia clinica, la disponibilità e la sicurezza delle solfaniluree⁸ costituiscono ancora elementi importanti nella costruzione degli algoritmi decisionali della terapia dei pazienti diabetici.

I risultati dello studio GRADE- Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study⁹, attesi nel 2020, potranno offrire ulteriori informazioni a supporto dei clinici, delle comunità mediche e delle autorità sanitarie per la definizione dei criteri più appropriati per la scelta tra le numerose famiglie di antidiabetici esistenti e le loro combinazioni.

Nello studio GRADE in circa 5.000 pazienti nei quali il diabete mellito di tipo 2 è comparso da meno di 5 anni e che non rispondono più al trattamento con metformina in monoterapia verranno confrontati i risultati ottenuti [controllo metabolico, insorgenza di complicanze della malattia compresi esiti metabolici, effetti avversi ed effetti sul rischio CV, qualità della vita ed impatto sui costi] dall'aggiunta di glimepiride (solfanilurea), sitagliptin (inibitore DPP-4), liraglutide (analogo del GPL-1) o insulina glargine in un periodo di durata compresa tra 4 e 7 anni. (Fig.2)

Figura 2 : Studio GRADE



Riferimenti Bibliografici

1. Salvador A, Font M. I nuovi antidiabetici nel trattamento del Diabete di Tipo 2: che cosa apportano? InfoFarma 2017;2:4-9
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007;356:2457-2471
3. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, Green GB, Buse JB, Inzucchi SE, Leiter LA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care 2018;41:14-31
4. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/archivio-bandi-2005-2009> (accesso del 10 maggio 2018)
5. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellese AA, Riccardi G; TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT Trial: A Study Designed to Evaluate the Effect of Pioglitazone Versus Sulfonylureas on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2012; 35(12): e82
6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000285/human_med_000624.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accesso del 2.5.2018)
7. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, Rivellese AA, (...). Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):887-897.
8. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Feb 28. pii: S2213-8587(18)30025-1. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30025-1. [Epub ahead of print]
9. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. Rationale and Design of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). Diabetes Care. 2013;36(8):2254-2261. doi:10.2337/dc13-0356.

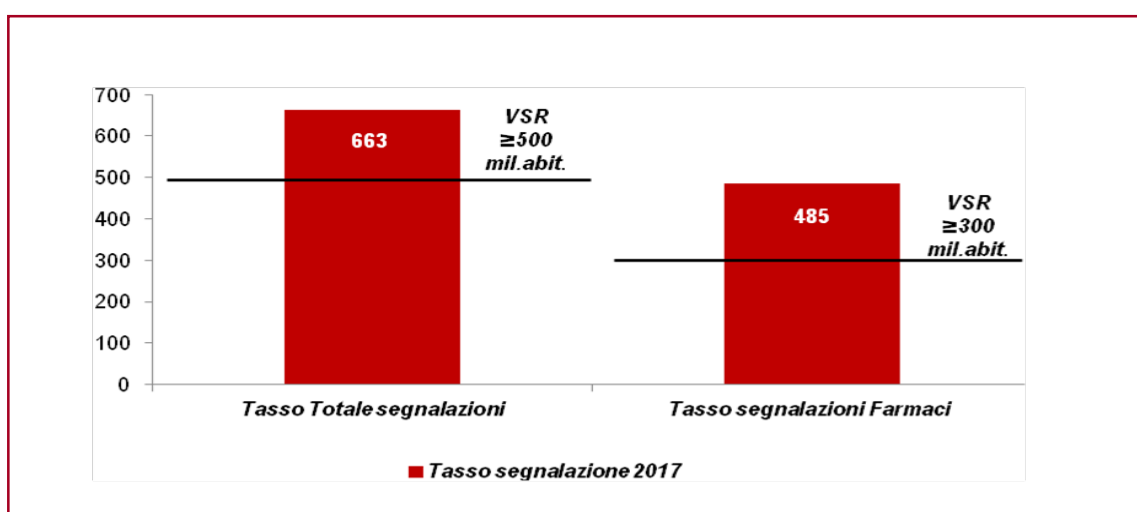
SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA ULSS 9 SCALIGERA - ANNO 2017

M.R. Luppino¹
S. Brasola¹
A. Ferrari¹
P. Maimone³
C. Mioni²
C. Tonolli²
E. Poerio²

Nel 2017, il contributo apportato dai segnalatori del territorio afferente alla ULSS 9 Scaligera, è stato pari a 611 schede di segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (ADR), delle quali 447 da farmaci (73.2%) e 164 da vaccini (26.8%). L'obiettivo regionale assegnato ai Direttori Generali (DGR 246/2017), prevedeva per l'anno 2017 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 farmaci, superato per entrambi i parametri. (grafico 1).

¹ Farmacista ULSS 9 Scaligera
² Specializzanda Farmacia Ospedaliera, Università Padova
³ Farmacista Verona

Grafico 1: Tasso di segnalazione / valore soglia Regionale(VSR)_ anno 2017



Legenda: VSR: valore soglia assegnato dalla Regione

SEGNALAZIONI PER GRAVITA'

Analizzando le 611 schede di segnalazione totali in funzione della gravità della reazione avversa, 515 segnalazioni sono state non gravi (84.3%), 90 gravi (14.7%), mentre in 6 casi la gravità non è stata definita (tabella 1).

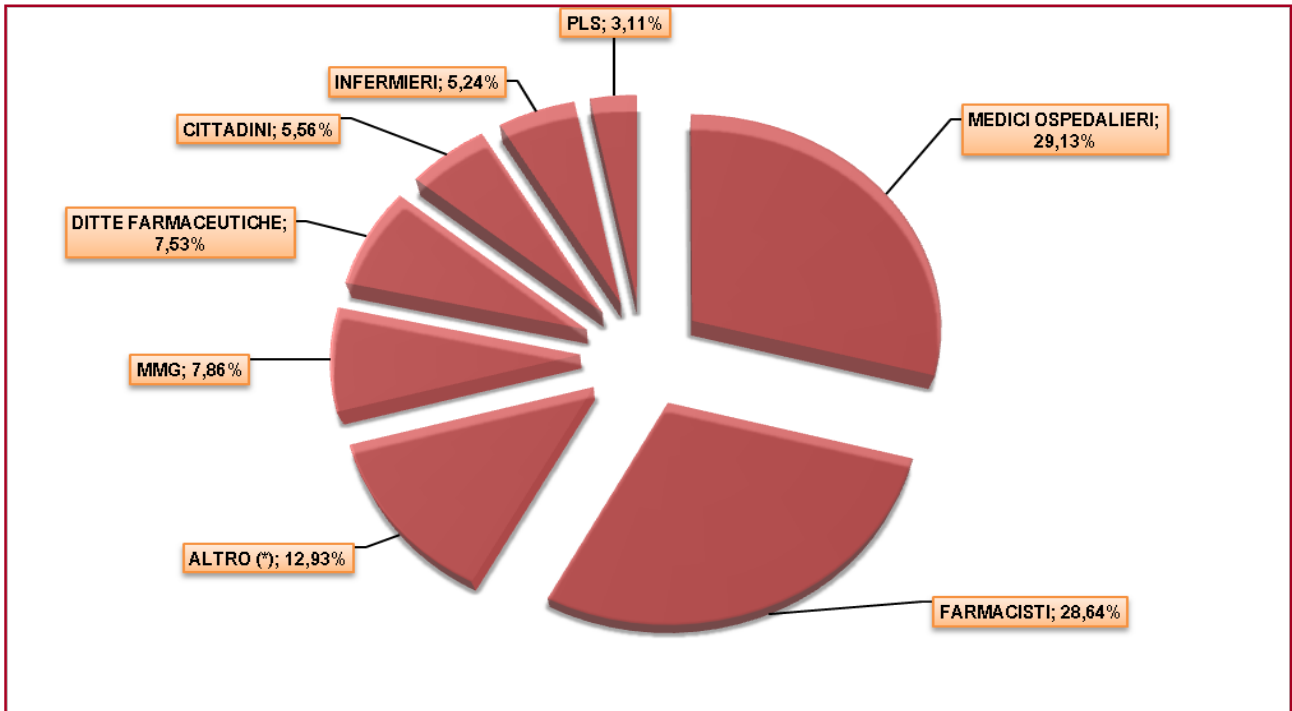
Tabella 1: Tipologia di reazioni avverse definite come "gravi"

Reazioni avverse GRAVI	N	%
Grave ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione	46	51,11%
Grave per altra condizione rilevante	35	38,89%
Pericolo di vita	5	5,56%
Invalidità grave/ permanente	2	2,22%
Anomalia congenita/ deficit neonatale	1	1,11%
Decesso	1	1,11%
Totale	90	

FONTI SEGNALAZIONI

La categoria professionale che ha segnalato di più è rappresentata dal medico ospedaliero (n=178 ; 29.2%), seguita da farmacista (n=175 ; 28.7%), altro (n=79; 12.9%), medico medicina generale (n=48; 7.9%), ditte farmaceutiche (n=46; 7.5%), una minima parte (dal 5.5% al 3.1%) è rappresentata dai cittadini (n=34), dagli infermieri (n=32) e dai pediatri di libera scelta (n=19) (grafico 2).

Grafico 2 : Fonte della segnalazione



Legenda

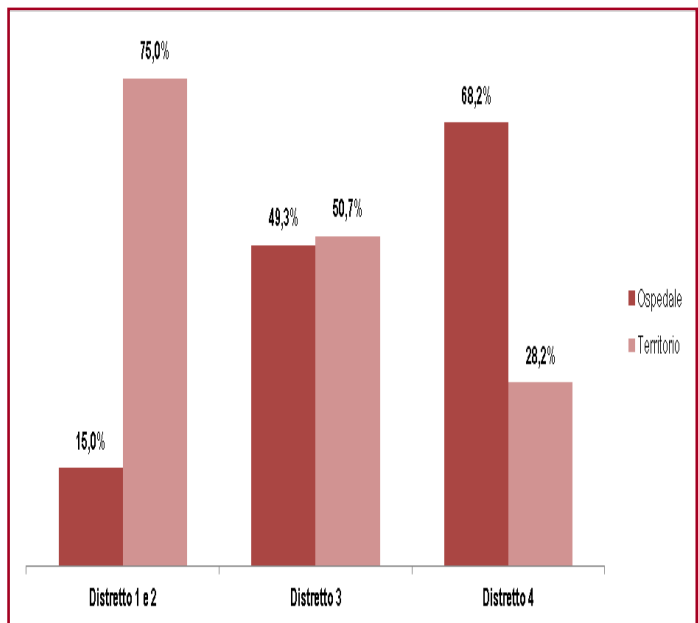
Altro (*): assistenti sanitari, specialisti, medico non specificato se territoriale o ospedaliero

Grafico 3 : Provenienza delle segnalazioni ospedale-territorio

Nel grafico 3 si osserva come nel distretto 1 e 2 la maggior parte delle segnalazioni sia di provenienza territoriale (321 territoriali vs 63 ospedaliere).

Per completezza, va specificato che per i distretti 1 e 2 la suddivisione delle segnalazioni tra ospedale e territorio non comprende 44 schede in formato CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) pervenute dalle aziende farmaceutiche nelle quali l'appartenenza all'area territoriale o ospedaliera della fonte primaria non è sempre individuabile.

Nel distretto 4 si osserva come le segnalazioni siano in larga misura di provenienza ospedaliera (75 vs 31 territoriali), invece nel distretto 3 si osserva una distribuzione uniforme tra ospedale e territorio (36 vs 37).



SEGNALAZIONI DA FARMACI

La maggior parte delle 447 segnalazioni da farmaci è classificata come non grave (n=381; 85.2%). Si sono avute n=60 (13.4%) segnalazioni gravi, di cui n= 38 (63.3%) hanno determinato “ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione”, n= 14 (23.3%) erano gravi per “altra condizione clinicamente rilevante”, n= 5 (8.3%) hanno determinato “pericolo di vita”, n= 1 (1.6%) era grave per “invalidità grave o permanente”, n=1 (1.6%) per “anomalie congenite/deficit del neonato”, ed infine in n= 1 caso (1.6%) si è verificato un “decesso”. Per n= 6 schede la gravità non è stata definita (10%).

Tra le 38 ADR che hanno determinato “ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione”, si evidenziano in particolare: un caso di bradicardia correlata alla somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir in concomitanza con amiodarone, associazione controindicata nel RCP dell'antivirale proprio per l'incremento della frequenza di bradicardia, il cui meccanismo eziologico non è attualmente noto; un caso di insufficienza respiratoria e orticaria correlabile a salmeterolo; un caso di midollo aplastico e astenia con azatioprina; un caso di polmonite, versamento pleurico, dispnea e febbre con carfilzomib (antineoplastico indicato nel trattamento del mieloma multiplo), un aborto spontaneo con mesalazina, un caso di tromboembolia polmonare e trombosi venosa profonda con aspirina 100 mg, un caso di sopore con infliximab, un caso di tossiemia epatica con capecitabina.

Per quanto attiene alle 14 segnalazioni gravi per “altra condizione clinicamente rilevante”, si rilevano un caso di gravidanza in corso di contraccezione orale da nomegestrolo/estradiolo; un caso di marcato incremento delle transaminasi con epatotossicità da nivolumab somministrato, per 2 mesi, per il trattamento del carcinoma polmonare squamoso non a piccole cellule; un caso di osteonecrosi della mandibola in seguito ad una terapia ultradecennale con acido alendronico, un caso di aggressività, disturbo del sonno e del comportamento con zolpidem.

I cinque casi gravi per “pericolo di vita”, segnalati da medici, riguardano l'insorgenza di pancitopenia in seguito alla somministrazione endovenosa della durata di 8 giorni di linezolid utilizzato per trattare una sepsi batterica e l'insorgenza di rash cutaneo con mucosite dopo somministrazione endovenosa, della durata di 21 giorni, di meropenem, per un'indicazione terapeutica non specificata. Si segnalano inoltre un caso di polmonite interstiziale diffusa e di insufficienza respiratoria con crizotinib ed due casi di emorragia e piastrinopenia con enoxaparina .

La segnalazione classificata grave per “anomalie congenite/deficit neonato” riportava quale reazione avversa un aborto, per una paziente con colite ulcerosa in trattamento da due anni con adalimumab, mentre quella classificata come grave per avere causato “invalidità grave o permanente” era relativa ad un ematoma cerebrale potenzialmente correlabile alla somministrazione di warfarin

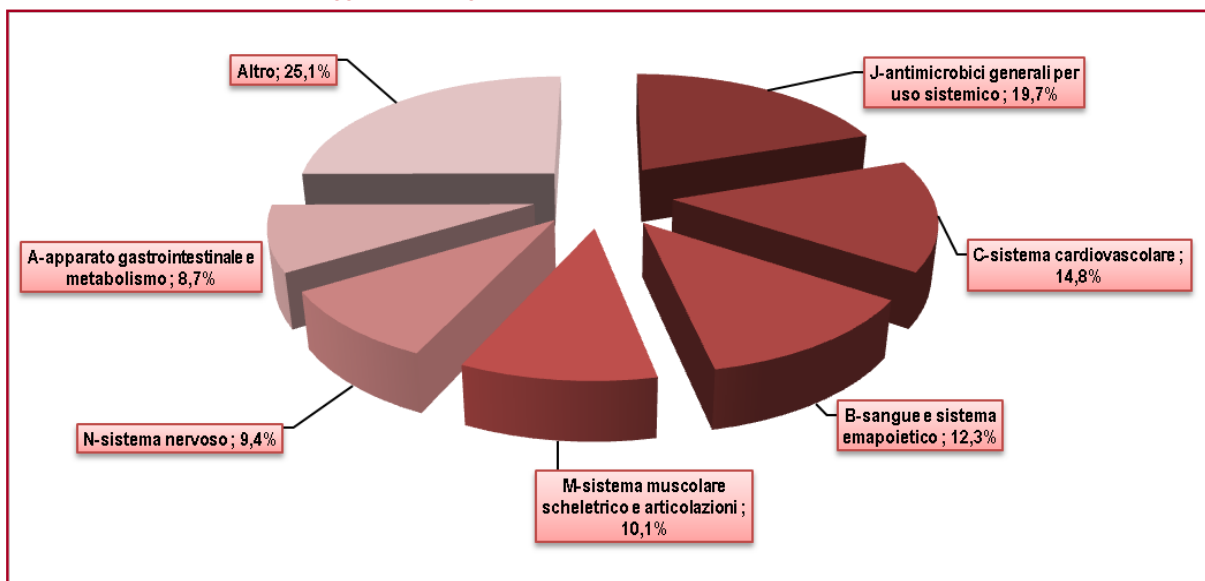
La segnalazione grave che ha avuto esito fatale per arresto cardiaco era relativa alla somministrazione di paclitaxel, farmaco sospetto, in associazione al carboplatino, farmaco concomitante, come secondo ciclo di chemioterapia adiuvante per carcinosarcoma dell'utero. La reazione fatale si è verificata pochi minuti dopo l'inizio dell'infusione di paclitaxel in concomitanza dell'insorgenza di eritema al volto.

Per quanto attiene la *fonte delle segnalazioni*, si riporta la classificazione attuale della *Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)*: medico (n=212; 47.4%), farmacista (n=180 ;40.2%), paziente/cittadino/o altra figura non sanitaria (n=46; 10.3%), altro operatore sanitario (n=9; 2%).

Il totale delle 447 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 classi terapeutiche più rappresentate sono risultate: gli antimicrobici per uso sistemico (n= 88;19.7%), i farmaci che agiscono sull'apparato cardiovascolare (n= 66; 14.8%), quelli che agiscono sul sangue e sistema emopoietico (n=55; 12.3%) , quelli attivi sul sistema muscolo-scheletrico (n=45; 10.1%) , quelli che agiscono sul sistema nervoso (n=42; 9.4%) e sull'apparato gastrointestinale e metabolismo (n=39; 8.7%) (grafico 4).

Grafico 4: Classi Terapeutiche maggiormente segnalate



Tra gli antibiotici, i principi attivi più frequentemente segnalati sono stati l'amoxicillina e l'amoxicillina/ac. clavulanico, correlati a reazioni avverse classificate come non gravi, caratterizzate soprattutto da reazioni cutanee di natura orticarioide accompagnate o meno da sintomatologia gastrointestinale (nausea e vomito).

Nell'ambito della seconda classe terapeutica con il maggior numero di segnalazioni, ossia i farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare, le classi di farmaci più frequentemente segnalate sono state:

- gli ACE-inibitori, in particolar modo ramipril da solo o ramipril in associazione, con reazioni non gravi caratterizzate principalmente da tosse, malessere gastrointestinale e reazioni cutanee;
- le statine, soprattutto atorvastatina e simvastatina, con reazioni anch'esse non gravi, caratterizzate soprattutto da dolore muscolare e/o agli arti e reazioni cutanee.

Tra i farmaci che agiscono sul sistema muscolo- scheletrico i principi attivi maggiormente segnalati sono stati il ketoprofene e il diclofenac, le cui reazioni avverse più frequenti sono state rispettivamente gastralgia e sindrome orticarioide; tra i farmaci che agiscono sul sistema nervoso, il principio attivo maggiormente segnalato è stato il paracetamolo la cui somministrazione è stata correlata a eruzione cutanea e ipersensibilità.

Infine tra i farmaci che agiscono sull'apparato gastrointestinale e metabolismo, sesta classe terapeutica con il maggior numero di segnalazioni, i principi attivi più frequentemente segnalati appartengono agli antidiabetici, soprattutto la dulaglutide (6 segnalazioni) associata principalmente a reazioni avverse gastro-intestinali quali nausea, vomito e crampi addominali. Tutte le ADR relative agli antidiabetici sono state classificate come non gravi, ad eccezione di due schede gravi per "ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione"

a seguito di somministrazione di acarbiosio 50 mg compresse e di metformina 1000 mg compresse. Entrambe le reazioni, che hanno portato ad ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione di due pazienti oltre gli 80 anni, erano caratterizzate da disturbi gastrointestinali quali vomito e dissenteria e, nel caso della metformina, anche da debolezza agli arti.

SEGNALAZIONI DA VACCINI

Sul totale delle 164 segnalazioni da vaccini, in 30 casi (18.9%) le reazioni avverse sono state classificate come gravi (20 per "altra condizione clinicamente rilevante", 9 per "ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione" e 1 per "invalidità grave o permanente").

Delle 21 segnalazioni gravi per "altra condizione clinicamente rilevante", in 9 casi il vaccino sospetto era il tetravalente contro morbillo, parotite, rosolia e varicella per il quale le ADR più frequenti sono state iperpiressia e convulsioni febbrili, accompagnate da esantemi e sintomi gastrointestinali.

In uno solo dei 9 casi è stata evidenziata una reazione di tipo ematico quale piastrinopenia e porpora trombocitopenica.

In 6 casi, in cui il vaccino sospetto era il vaccino contro il meningococco di gruppo B, sono state osservate iperpiressia, edema e/o dolore al sito di iniezione e, in un solo caso, un particolare disturbo del nervo facciale e del VI nervo cranico.

Si rilevano inoltre 2 casi di astenia, dolore toracico, insufficienza respiratoria e broncospasmo correlabili al vaccino antinfluenzale, un caso di convulsioni febbrili da vaccino contro la varicella, un caso di iperpiressia da vaccino contro Differite-Hemophilus influenzae B-Pertosse-Poliomelite-Tetano-Epatite B (esavalente).

Tra le 9 segnalazioni gravi per "ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione", si riportano due reazioni correlate al vaccino contro il meningococco di gruppo B e due reazioni al vaccino tetravalente contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, tutte caratterizzate da episodi di convulsioni febbrili.

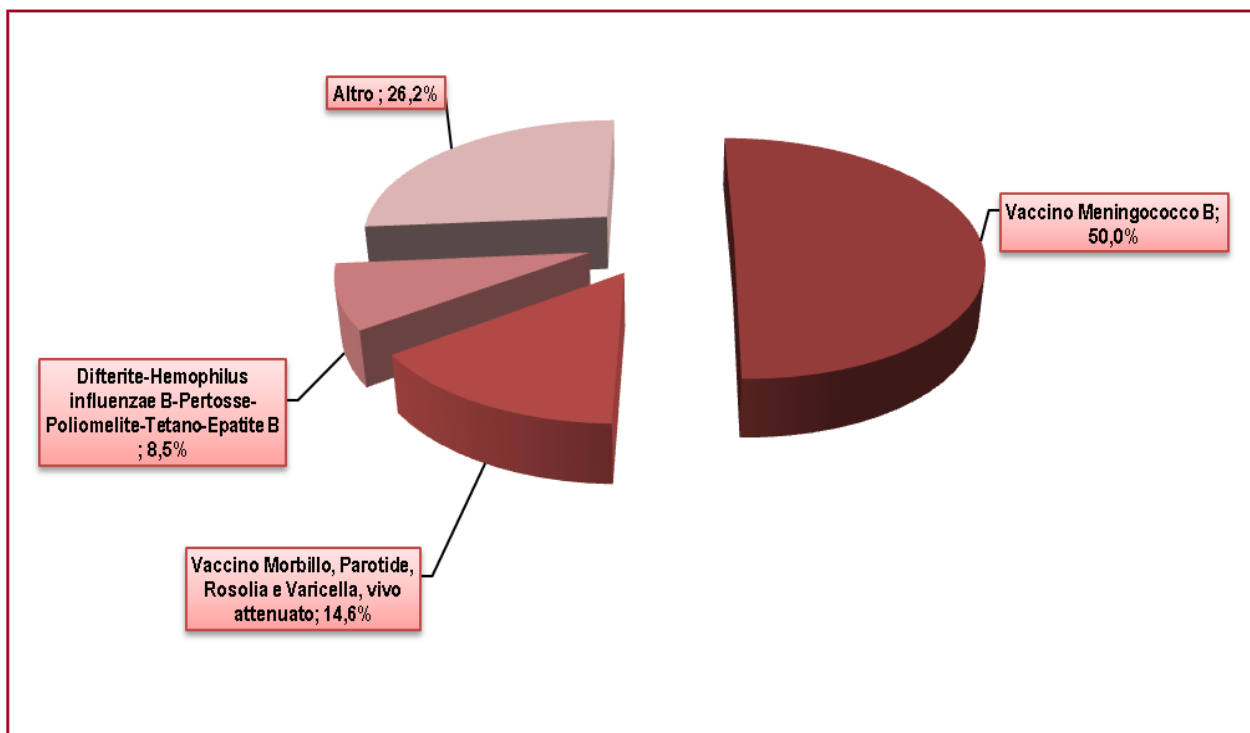
Tra le 3 ADR rimanenti, si segnala un caso di sospetta inefficacia del vaccino anti-meningococcico (A, C, Y e W-135) con insorgenza di meningite e di convulsioni, un caso di iperemia, febbre, dolore ed edema in sede di vaccinazione da vaccino pneumococcico, un caso di bronchite acuta con broncospasmo da vaccino differico/epatitico b ricombinante/haemophilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetano.

Per quest'ultimo vaccino è stata rilevata una reazione grave con "invalidità grave o permanente", caratterizzata da apatia, alterazione con ritardo dello sviluppo, ipertono degli arti inferiori e del tronco, inappetenza e diarrea.

Tra le rimanenti 134 segnalazioni da vaccini, classificate come *non gravi*, la maggior parte vede come vaccino sospetto l'anti-meningococco di gruppo B (n=82; 50%) (grafico 5), le cui reazioni avverse comprendono iperpiressia associata o meno a reazioni locali al sito di iniezione, sensazione di malessere generalizzato, seguito dal vaccino tetravalente contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (n=24; 14.6%) e dal vaccino esavalente contro differite-Hemophilus influenzae B-Pertosse-Poliomelite-Tetano-Epatite B (n=14; 8.5%), le cui reazioni avverse includono essenzialmente iperpiressia associate o meno a reazioni locali al sito di iniezione.

Per quanto attiene la *fonte delle segnalazioni*, si riporta la classificazione attuale della *Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)*: altro operatore sanitario (n=110 ; 67%), medico (n=34; 20.7%), paziente/cittadino o altra figura non sanitaria (n=20; 12.2%).

Grafico 5: Vaccini maggiormente segnalati



G.U. E NORMATIVA REGIONALE DAL al 11.03.2018 al 15.06.2018

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

F. Schievenin

Farmacista
ULSS 1 Dolomiti

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

•Eletrombopag (Revolade®): indicato in pazienti adulti affetti da anemia aplastica acquisita grave (SAA), refrattari a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. **Risulta rettificato l'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione; il nuovo elenco è rappresentato da:** ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Ematologia Treviso), ULSS 8 Berica (UOC Ematologia Vicenza), AO di Padova (UOC Ematologia), AOUI Verona (UOC Ematologia). I centri prescrittori sono tenuti a compilare il **Registro per le Malattie Rare** istituito con DGR n. 741/2000.

•Azacitidina (Vidaza®): indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) con Leucemia Acuta Mieloide (LAM) con blasti midollari >30% secondo classificazione dell'OMS. Le UUOO individuate sono: **i centri di I e II livello** di cui all'allegato A del decreto n. 65 del 07.06.2017.

•Nuovi Anticoagulanti Orali (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban): indicati per la prevenzione del dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio e per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti. Risultano **aggiunti i seguenti centri autorizzati:** ULSS 3 Serenissima (UO Neuroriabilitazione/ Recupero e Riabilitazione funzionale – IRCCS Ospedale San Camillo), ULSS 5 Polesana (UO Cardiologia - Casa di cura Madonna della Salute Porto Viro), ULSS 6 Euganea (UOSD Riabilitazione Cardiologica - Distretto Padova Bacchiglione e medici ambulatoriali interni (SAI) specialisti in cardiologia dei distretti), ULSS 8 Berica (UOS Attività Specialistica, specialisti in cardiologia - Distretto Est).

•Acido obeticolico (Ocaliva®): indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA. Risulta **aggiunto il seguente centro autorizzato:** AO Padova (UOC Medicina Generale a indirizzo epatologico).

•Immunoglobulina umana normale (Octagan®): indicato per la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). **Le UUOO individuate sono:** ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Neurologia Treviso, UOC Pediatria Treviso, UOS Neuropsichiatria infantile Treviso), ULSS 6 Euganea (UOC Clinica Neurologica II Padova, UOS Neuropsichiatria infantile – Distretto Padova Bacchiglione), ULSS 8 Berica (UOC Neurologia Vicenza, UOC Pediatria Vicenza, UOS Neuropsichiatria Infantile – Distretto Est), AO Padova (UOC Clinica Neurologica, UOC Clinica Pediatrica, UOC Neuropsichiatria infantile), AOUI Verona (UOC Neurologia A e B, UOC Pediatria, UOC Neuropsichiatria infantile).

•Linfociti T allogenei geneticamente modificati con vettore retrovirale (Zalmoxis®): indicato per il trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio. **Le UUOO individuate sono:** ULSS 8 Berica (UOC Ematologia Vicenza), AOUI Verona (UOC Ematologia).

•Cenegermin (Oxervate®): indicato per il trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti. **Le UUOO individuate sono:** ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Oculistica Treviso, UOC Oculistica Conegliano), ULSS 3 Serenissima (UOC Oculistica Mestre, Fondazione Banca degli occhi), ULSS 6 Euganea (UOC Oculistica Padova, UOC Oculistica Camposampiero), ULSS 8 Berica (UOC Oculistica Vicenza), AO di Padova (UOC Clinica Oculistica), AOUI Verona (UOC Oculistica).

•**Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)**: indicato anche nel trattamento di pazienti adolescenti con epatite cronica C. Risulta individuata l'AO di Padova come centro regionale per la fornitura del Farmaco Harvoni per questa indicazione terapeutica.

•**Farmaci biologici area reumatologica**: l'elenco dei Centri autorizzati risulta integrato con l'inclusione del UOC Medicina generale – ambulatorio di reumatologia dell'ospedale Villa Salus di Mestre – ULSS 3 Serenissima.

•**Daratumumab (Darzalex®)** indicato in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. Le UUOO individuate sono i **Centri di I, II, III livello** di cui all'allegato A del decreto n. 65 del 07.06.2017.

•**Insulina glargine/lixisenatide (Suliqua®)** indicato in associazione a metformina per il trattamento degli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico quando questo non sia ottenuto con metformina da sola o in associazione con altri ipoglicemizzanti orali o con insulina basale. Sono individuati i **Centri già autorizzati alla prescrizione dei farmaci antidiabetici** (DGR 1121/2016) e la prescrizione dovrà avvenire attraverso la compilazione del **PT AIFA**.

Decreto n. 36 del 02.03.2018
Decreto n. 45 del 03.04.2018
Decreto n. 50 del 09.04.2018
Decreto n. 51 del 09.04.2018
Decreto n. 52 del 09.04.2018
Decreto n. 53 del 09.04.2018
Decreto n. 58 del 19.04.2018
Decreto n. 59 del 19.04.2018
Decreto n. 63 del 17.05.2018
Decreto n. 71 del 30.05.2018

Acquisto di farmaci e dispositivi medici da parte dei pazienti: segnalazioni

Con particolare riferimento all'assistenza erogata in **regime di ricovero, day hospital e ambulatoriale**, la Nota prot. 130144 del 06.04.2018 della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici della Regione Veneto, ribadisce che **non è consentito l'utilizzo di farmaci acquistati direttamente dai pazienti, salvo che esso non sia previsto da specifici provvedimenti regionali**.

Tutti i trattamenti farmacologici o con dispositivi medici nei suddetti regimi assistenziali devono essere erogati con prodotti acquistati dall'azienda sanitaria, tenuto conto di quanto definito dai prontuari terapeutici aziendali, dai repertori dei dispositivi medici aziendali e nel rispetto delle specifiche normative nazionali di accesso ai farmaci (legge 405/2001, legge 648/96, legge 94/98, decreto legge 158/2012 e relative disposizioni regionali).

Unica eccezione è rappresentata dalla situazione di transizione di cura all'atto del ricovero limitatamente alle situazioni e alle condizioni indicate dall'Allegato B della **"Procedura regionale per la ricognizione e riconciliazione farmacologica"**.

Nota prot. 130144 del 06.04.2018 della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici della Regione Veneto

Prestazioni di assistenza protesica: istituzione dell'elenco regionale dei medici prescrittori

Con DGR n.850 del 13.06.2017 è stato istituito il **Tavolo Regionale per l'Assistenza Protesica (TRAP)**, con il compito di procedere alla **revisione del percorso riabilitativo-assistenziale e delle modalità di erogazione delle prestazioni di assistenza protesica**.

Considerata la necessità di stilare un **elenco regionale dei medici prescrittori**, allo scopo principale di uniformare il comportamento prescrittivo su tutto il territorio regionale, il TRAP ha ritenuto opportuno richiedere preventivamente alle Aziende ULSS, Ospedaliere e IRCCS del Veneto quali siano, al loro interno, gli specialisti competenti abilitati alla prescrizione delle prestazioni di assistenza protesica, nonchè le relative UO di afferenza, per le singole classi di ausilio.

Le Aziende Sanitarie dovevano rispondere al questionario (Allegato 1) entro il 20 marzo us.

Nota prot. 3044 del 09.03.2018 dell'UOC HTA dell'Azienda Zero della Regione Veneto

Legge 648/96

A partire dal 24.03.2018 il medicinale **eculizumab (Soliris®)** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del sistema sanitario nazionale ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione di "trattamento dell'emolisi intravascolare dei pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che non abbiano ricevuto in precedenza trasfusioni". Per i pazienti già inseriti nel registro di monitoraggio AIFA il monitoraggio dovrà proseguire con la stessa modalità fino a termine del trattamento iniziato.

Determina del 14.03.2018 in G.U. n. 69 del 23.03.2018

Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato

Il Decreto n. 54 del 09.04.2018 recepisce il documento "linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato". Il documento si pone l'obiettivo di **fornire raccomandazioni sulla corretta gestione farmacologica dell'asma grave**: definendo il place in therapy degli anticorpi monoclonali; definendo i criteri di scelta di tali farmaci; analizzando le evidenze cliniche disponibili; verificando quando è indicato sospendere la terapia; identificando degli indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva.

Decreto n. 54 del 09.04.2018

Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope

Il Decreto del Ministero della Salute del 18.05.2018 aggiorna le tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui il decreto del Presidente della Repubblica n. 309/90 e successive modificazioni. **Nella tabella I e nella tabella IV sono state inserite nuove sostanze psicoattive.** Per il dettaglio delle sostanze si rimanda al Decreto.

Decreto del 18.05.2018 in G.U. n. 126 del 01.06.2018

Criteri e disposizioni relativi allo smaltimento delle scorte di medicinali

La Determina AIFA del 24.05.2018 definisce i **criteri per lo smaltimento delle scorte** dei medicinali:

- autorizzati con procedura nazionale per i quali sono intervenute, a seguito di procedure autorizzative di variazione o di rinnovo, modifiche dell'AIC, pubblicate in G.U.;
- autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento o con procedura decentrata per i quali sono intervenute modifiche dell'AIC oggetto di provvedimento autorizzativo dell'AIFA ovvero di parere favorevole del Reference Member State laddove sia direttamente applicabile;
- approvati con procedura centralizzata, per i quali sono intervenute modifiche dell'AIC oggetto di decisione della Commissione europea ovvero del parere favorevole dell'EMA laddove sia direttamente applicabile;
- di importazione/distribuzione parallela per i quali sono intervenute modifiche al foglio illustrativo e all'etichettatura oggetto di provvedimento autorizzativo dell'AIFA o dell'EMA.

Il farmacista consegna agli utenti il foglio illustrativo aggiornato e conforme a quello autorizzato.

Resta salva la facoltà dell'AIFA di concedere un termine massimo per lo smaltimento delle scorte, in luogo dell'esaurimento fino alla scadenza, laddove sussistano ragioni di sicurezza e tutela della salute pubblica.

Determina del 24.05.2018 in G.U. n. 133 del 11.06.2018

Secondo Position Paper AIFA sui biosimilari

Il 28.03.2018 AIFA ha reso disponibile sul proprio sito il Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. Il Position Paper sottolinea che **"il rapporto beneficio rischio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento.** Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come **prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento.** Tale considerazione vale tanto per i pazienti naive quanto per i pazienti già in cura".

Nota prot. 193507 del 24.05.2018 della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici della Regione Veneto.

Secondo Position Paper AIFA sui biosimilari www.agenziafarmaco.gov.it/content/secondo-position-paper-aifa-sui-farmaci-biosimilari Protocollo 193507 del 24.05.2018

ASSOCIAZIONE AMLODIPINA/VALSARTAN

C09DB01, Antagonisti dell'angiotensina II e Calcio antagonisti

CANTENSIO® DOC GENERICI

5 mg/ 80 mg compresse rivestite	€. 7.47
5 mg/ 160 mg compresse rivestite	€. 8.80
10 mg/ 160 mg compresse rivestite	€. 10.88

Classe A RR 10 volte per 6 mesi

Data AIC: 18.10.2017

Indicazioni terapeutiche

Cantensio è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con la sola monoterapia con amlodipina o valsartan¹.

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. Si raccomanda la titolazione individuale dei singoli componenti (amlodipina e valsartan) prima di passare all'associazione fissa. Se clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa¹.

L'ASSOCIAZIONE A DOSE FISSA NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE

La prevalenza complessiva dell'ipertensione in Europa risulta compresa tra il 30% ed il 45% della popolazione generale, con un netto incremento in funzione dell'età².

Questa patologia rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare ed è responsabile di un'elevata incidenza di complicanze cardiovascolari e renali.

L'associazione di questi due principi attivi, presenta il vantaggio di avere un effetto antipertensivo additivo consentendo di raggiungere, a dosaggi più bassi, una riduzione pressoria superiore a quella data dai singoli componenti.

Le linee guida dell'ESC 2013² raccomandano, nei pazienti ipertesi con elevato rischio cardiovascolare, impiegare sin dall'inizio due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere il target pressorio desiderato, riservando la monoterapia ai soggetti che presentano invece un rischio cardiovascolare definito come basso o moderato.

L'associazione amlodipina_ valsartan era stata approvata dall'EMA³ nel 2007 (Exforge®, Copalia® e nel 2009 Dafiro®); In Italia, attualmente, l'associazione amlodipina/ valsartan è presente in commercio unicamente con la specialità Cantensio®. La procedura di registrazione di Cantensio è nazionale.

Lo studio di bioequivalenza rispetto l'originator, non è stato reso disponibile da parte della Ditta e, a differenza della procedura centralizzata EMA, la procedura nazionale non prevede l'accesso pubblico al Dossier registrativo.

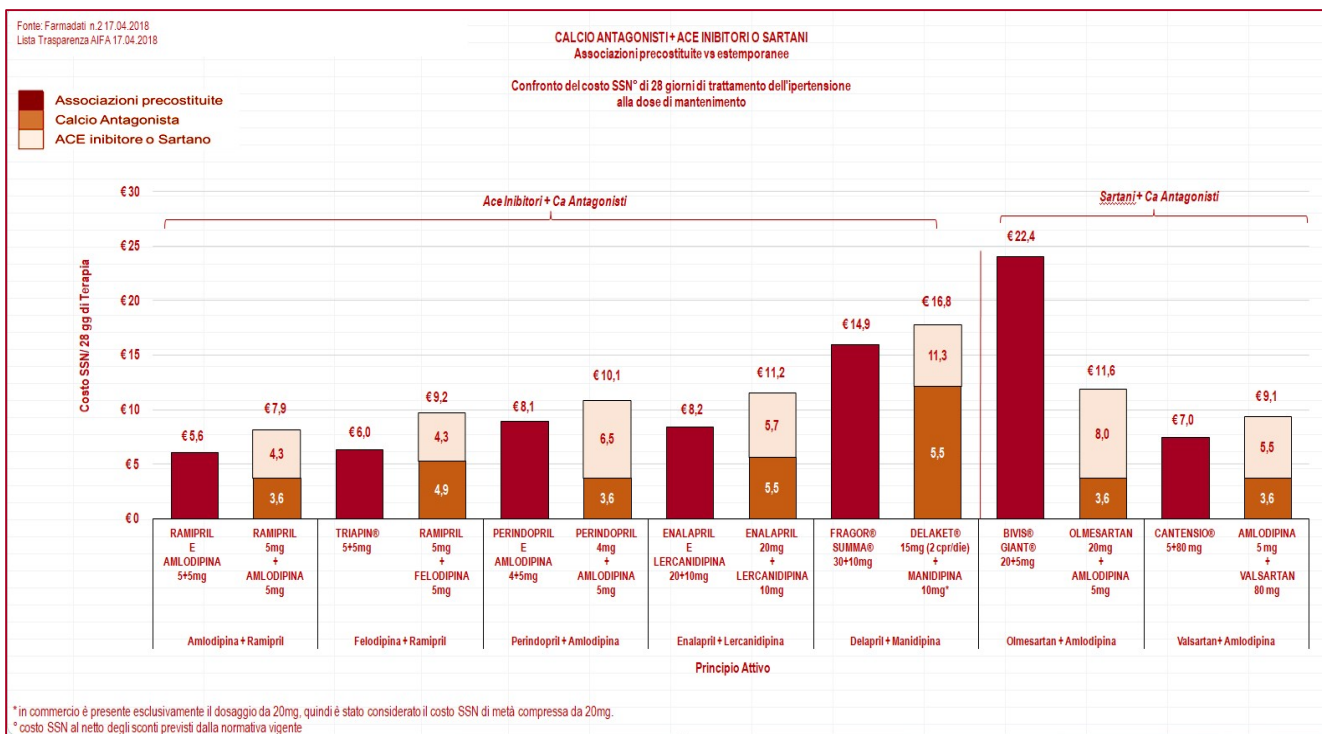
La popolazione che può beneficiare di tale associazione è data da tutti quei pazienti con elevato rischio cardiovascolare e di quelli che non hanno risposto in maniera adeguata alla monoterapia assunta alla massima dose tollerata⁴.

COMMENTO

L'associazione amlodipina_ valsartan consente un risparmio al SS del 69% se paragonata all' unica associazione a dose fissa di sartano_ amlodipina in commercio.

COSTO

L'associazione preconstituita amlodipina/valsartan, rispetto ad amlodipina/olmesartan (già presente in commercio) al dosaggio più basso di trattamento, presenta un costo inferiore del 69% per confezione



Riferimenti Bibliografici

1. Cantensio RCP Banca dati Farmaci AIFA in <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco/>
2. Linee guida 2013 ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Supp. 2 0 13, v o l . 2 0 , n . 2- 3.
3. Exforge EPAR EMA in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000716/WC500033006.pdf
4. Krzesinski JM et al., Exforge (amlodipine/valsartan combination) in hypertension: the evidence of its therapeutic impact. Core Evid. 2010;15;4:1-11.

INSULINA LISPRO BIOSIMILARE

A10AB04 Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida

INSULIN LISPRO SANOFI

5 cartucce 300 UI 3 ml € 37.30

1 flaconcino 1000 UI 10 ml € 24.84

5 penne pre- riempite 100 UI 3 ml €37.30

Classe A RR 10 volte per 6 mesi

Data Autorizzazione Europea: 19.07.2017

Data AIC: 24.10.2017

Indicazioni terapeutiche

Insulina lispro Sanofi è indicata nel trattamento di adulti e bambini con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. È indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

Modalità di somministrazione: iniezione sottocutanea, tramite pompa di infusione ed in casi gravi anche in ev.

Studi a supporto della registrazione EMA

Insulina lispro Sanofi è il biosimilare dell'Humalog, commercializzato in Italia sin dal 2000. Si tratta di un analogo rapido dell'insulina umana che trova indicazione nel trattamento del diabete sia in età pediatrica che in età adulta¹. Viene prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante utilizzando un ceppo non patogeno di *Escherichia coli*.

La sua approvazione da parte dell'EMA è avvenuta dopo la valutazione dei parametri di qualità, efficacia e sicurezza in accordo alle linee guida generali esistenti ed in accordo alle linee guida sulle insuline ricombinanti. La valutazione si è basata su un "esercizio di comparabilità", in termini di qualità, attività biologica, farmacocinetica, di efficacia, sicurezza ed immunogenicità e rispetto all'originator Humalog^{®2-4}.

Le evidenze disponibili che dimostrano attraverso studi clinici la similarità tra Insulina lispro Sanofi[®] ed Humalog[®] derivano da quattro studi: uno studio di fase I di farmacocinetica, due di fase III (due di efficacia e sicurezza) ed uno solo di sicurezza.

Lo studio PK/PD di clamp eu-glicemico⁵ è uno studio di fase I, che aveva l'obiettivo di valutare la sovrapponibilità farmacocinetica e farmacodinamica dell'insulina lispro biosimilare rispetto ad insulina lispro 100 unità/mL originator approvato negli Stati Uniti (US) e quella approvata nell'Unione Europea (EU). La popolazione dello studio era costituita da 30 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di insulina lispro biosimilare è risultato essere sovrapponibile rispetto all'originator (EU-US), con valori farmacocinetici nell'intervallo di confidenza (80-125%).

Lo studio SORELLA 1⁶ è uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata complessiva di un anno, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dell'insulina lispro biosimilare rispetto all'insulina lispro 100 unità/mL originator, in 507 adulti con diabete di tipo 1 già in terapia con insulina glargine 100 unità/ mL.

L'obiettivo primario di efficacia era quello di valutare la non inferiorità di insulina lispro biosimilare verso l'originator, intesa come riduzione del valore di emoglobina glicata HbA1c dal basale all'endpoint (26 settimane), con un margine dello 0.3%. Lo studio è stato esteso per altre 26 settimane allo scopo di valutarne il profilo di sicurezza.

I risultati relativi all'outcome primario di efficacia, dal basale alla 26^a settimana, hanno mostrato una simile riduzione nel valore di emoglobina glicata sia nel gruppo dei pazienti trattati

COMMENTO

Insulina Lispro biosimilare consente al SSN un risparmio, per le varie formulazioni che oscilla dal 29 al 33% del prezzo rispetto all'originator.

con il biosimilare (-0.42%) sia nel gruppo dell'originator (-0.47%) ; la differenza media tra i due trattamenti era dello 0.06% (IC 95% 0.084-0.197). Durante il periodo di estensione, dalla 26^a settimana alla 52^a, l'efficacia veniva mantenuta in entrambi i gruppi di trattamento.

Lo studio SORELLA 2⁷ è uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 6 mesi, con l'obiettivo primario di valutare la non inferiorità dell'insulina lispro biosimilare rispetto all'insulina lispro 100 unità/mL originator. Lo studio ha arruolato 505 pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2.

L'outcome primario di efficacia era dato dalla variazione dell'emoglobina glicata dal basale alla 26^a settimana. I risultati hanno mostrato una simile riduzione nel valore medio dell'emoglobina glicata HbA1c di -0.92% per il biosimilare versus il -0.85% per l'originator con una differenza dello -0.07% (IC 95% -0.215-0.067) tra i due trattamenti alla 26^a settimana.

Lo studio di sicurezza⁸ è uno studio randomizzato, in aperto, due bracci, con disegno cross-over della durata di 10 settimane, che aveva come obiettivo di valutare l'incidenza delle occlusioni del set di infusione di insulina lispro biosimilare ed originator in 27 pazienti adulti con diabete di tipo 1, quando utilizzavano una pompa di insulina esterna.

L'outcome primario era dato dall'incidenza dell'occlusione del set di infusione (ISO), definita come incapacità di correggere l'iperglicemia (glucosio plasmatico ≥ 300 mg/dL) mediante bolo di insulina tramite la pompa di infusione.

Lo studio ha evidenziato che entrambi i trattamenti sono ben tollerati dai pazienti che utilizzano la pompa di infusione, e l'incidenza di occlusione, superiore nel gruppo trattato col biosimilare, non è clinicamente significativa tra i due trattamenti.

COSTO

Insulina Lispro Biosimilare Sanofi®	PVP €	Humalog®	PVP €	Risparmio
5 C 100 UI 3 ML	37,3	5 C 100 UI 3 ML	49,74	-33%
1 FL 1000 UI 10 ML	24,84	1 FL 1000 UI 10 ML	34,87	-29%
5 P 100 UI 3 ML	37,3	5 P 100 UI 3 ML	52,36	-29%
-	-	5 P 200UI 3ML	99,47	-

CFO Aprile 2018

PVP: prezzo al pubblico/confezione

Riferimenti Bibliografici

- 1.RCP AIFA Insulina lispro biosimilare in <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=045481>
- 2.Insulin lispro biosimilar EPAR_EMA in http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004303/human_med_002129.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 3.EMA Scientific guidelines on biosimilar medicinal products help medicine developers prepare marketing authorisation applications for human medicines in http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
- 4.EMA Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005; 26/02/2015 in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf
- 5.Kapitza C et al., Similar pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin lispro products SAR342434 and US- and EU-approved Humalog in subjects with type 1 diabetes. Send to Diabetes Obes Metab. 2017 May;19(5):622-627. doi: 10.1111/dom.12856
- 6.Garg SK et al., Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes Also Using Insulin Glargine-SORELLA 1 Study. Diabetes Technol Ther. 2017 Sep;19(9):516-526. doi: 10.1089/dia.2017.0117
- 7.Derwahl KM et al., Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 2 Diabetes, Also Using Insulin Glargine: SORELLA 2 Study. Diabetes Technol Ther. 2018 Jan;20(1):49-58. doi: 10.1089/dia.2017.0281
- 8.Thrasher J et al., Safety of Insulin Lispro and a Biosimilar Insulin Lispro When Administered Through an InsulinPump. J Diabetes Sci Technol. 2018 May;12(3):680-686. doi: 10.1177/1932296817753644.

R.Zimol

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 1 Marzo 2018 al 15 Giugno 2018

Farmacista
ULSS 9 Scaligera

NET NEL TERRITORIO

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ/DITTA PREZZO	INDICAZIONI
Brivaracetam	<p>Nubriveo® - Ucb Pharma 14 cpr riv 10 mg (€ 44,63) 56 cpr riv 25 mg (€ 178,50) 56 cpr riv 50 mg (€ 178,50) 56 cpr riv 75 mg (€ 178,50) 56 cpr riv 100 mg (€ 178,50)</p> <p>Classe: A PT AIFA PHT Ricetta: RR</p> <p>ev 10 fl 10mg/ ml 5ml (€ 596,86) Classe C Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia, di età pari o superiore a 16 anni.</p> <p><i>Nel Piano Terapeutico AIFA, valido 6 mesi, viene esplicitato che il farmaco può essere prescritto da medici specialisti in Neurologia e Neuropsichiatria infantile. Inoltre è prescrivibile a carico del SSN se il paziente non ha risposto a precedenti trattamenti con altri farmaci antiepilettici adeguati per indicazione e dosaggio</i></p>
Glicerolo fenilbutirrato	<p>Ravicti® - Swedish Orphan Biovitrum os, sondino nasogastrico o gastrostomico 1 fl 25 ml 1,1 g/ml+ adattatore (€ 250,86) 1 fl 25 ml 1,1 g/ml + siringa 1 ml (€ 250,86) 1 fl 25 ml 1,1 g/ml + siringa 3 ml (€ 250,86) 1 fl 25 ml 1,1 g/ml + siringa 5 ml (€ 250,86)</p> <p>Classe: A PHT Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, pediatra, neurologo)</p> <p><i>La Regione Veneto ha stabilito, che l'erogazione è riservata esclusivamente alla distribuzione diretta</i></p>	<p>Come terapia aggiuntiva per il trattamento cronico di pazienti adulti e pediatrici di ≥2 mesi di età con disturbi del ciclo dell' urea (UCD) incluse le carenze di carbamil fosfato sintasi-I (CPS), ornitina carbamiltransferasi (OTC), argininosuccinato sintetasi (ASS), argininosuccinato liasi (ASL), arginasi I (ARG) e carenza di ornitina translocasi (<i>sindrome iperornitinemica-iperammoniemia-omocitrullinuria [hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria, HHH]</i>), che non possono essere gestiti soltanto con la restrizione proteica e/o con l'integrazione di aminoacidi nella dieta. Deve essere usato in associazione a un regime dietetico ipoproteico e, in alcuni casi, a integratori alimentari (per esempio, integratori di aminoacidi essenziali, arginina, citrullina e integratori calorici privi di proteine).</p>
Insulina glargine/ Lixisenatide	<p>Suliqua® - Sanofi 3 penne 100U/ml+50 mcg/ml (€ 158,43) 3 penne 100U/ml+33 mcg/ml (€ 158,43)</p> <p>Classe: A PT AIFA PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (endocrinologo, internista, geriatra)</p>	<p>In associazione a metformina, per il trattamento degli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico quando questo non sia ottenuto con metformina da sola o in associazione con altri ipoglicemizzanti orali o con insulina basale.</p> <p>Rimborsabilità SSN: <i>Nel Piano Terapeutico AIFA viene indicato che la rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti orali. L'associazione fissa insulina glargine/lixisenatide non è stata studiata in pazienti naive al trattamento, in associazione a regimi insulinici multi-iniettivi e in associazione ad inibitori SGLT -2; in tali casi non è pertanto riconosciuta la rimborsabilità</i></p>
Ixazomib	<p>Ninlaro® - Takeda Italia 3 cps 2,3 mg (€ 14.850,00) 3 cps 3 mg (€ 14.850,00) 3 cps 4 mg (€ 14.850,00)</p> <p>Classe: C Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo)</p>	<p>In combinazione con lenalidomide e desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.</p>

NET NEL TERRITORIO

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ/DITTA PREZZO	INDICAZIONI
Lesinurad	Zurampic® - Grunenthal Italia 30 cpr riv 200 mg € 38,36 Classe: A Ricetta: RR	In associazione con un inibitore della xantina ossidasi, è indicato in soggetti adulti per il trattamento aggiuntivo dell'iperuricemia in pazienti con gotta (con o senza tofi) che non abbiano raggiunto livelli sierici target di acido urico con una dose adeguata di un inibitore della xantina ossidasi in monoterapia.
Rosuvastatina/ezetimibe	Cholecomb® - Servier Italia 30 cps 10 mg+10 mg € 25,44 30 cps 20 mg+10 mg € 25,44 Classe: A Nota Aifa 13 Ricetta: RR <i>NDR: l'associazione fissa rosuvastatina/ezetimibe è economicamente più conveniente dell'uso estemporaneo di rosuvastatina ed ezetimibe: vi è un risparmio mensile compreso tra 3 € e 7 € (Nota Regione Veneto n. 223002 del 12.06.2018)</i>	In aggiunta alla dieta è indicato nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio dell'associazione fissa, ma come prodotti separati.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Vosevi® - Gilead Sciences 28 cpr 400+100+100mg € 26.982,04 Classe: A PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo) <i>La Regione Veneto ha stabilito, che l'erogazione è riservata esclusivamente alla distribuzione diretta</i>	Trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, HCV) negli adulti.
Sinecatechine	Veregen® - Difa Cooper unguento 10% 30 g € 67,60 Classe: A PT AIFA PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo)	Trattamento cutaneo dei condilomi peri-anali e dei genitali esterni (<i>Condyloma acuminata</i>) in pazienti immunocompetenti a partire dall'età di 18 anni. <i>Nel Piano Terapeutico AIFA, valido per 6 settimane, viene esplicitato che la durata massima del trattamento è di 16 settimane</i>

NET IN OSPEDALE

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ/DITTA PREZZO	INDICAZIONI
Sebelipasi alfa	Kanuma® - Alexion Pharma ev inf 1fl 2 mg/ml 10 ml (€ 5.926,81 ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Registro AIFA	Terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL).

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ/DITTA PREZZO AL PUBBLICO	INDICAZIONI
Amsacrina	Amsadina ® Interlabo ev 6 fl 75 mg/1,5ml (€ 3.696,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Terapia di salvataggio della leucemia mieloide acuta refrattaria/recidivante negli adulti, in associazione con altri agenti chemioterapici.
Asparaginasi	Spectrila ® Medac Pharma ev 1fl 10.000 UI (€ 572,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Spectrila® è indicato come componente di una terapia di associazione antineoplastica, per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (<i>acute lymphoblastic leukaemia, ALL</i>) nei pazienti pediatrici dalla nascita a 18 anni di età e negli adulti.
Atezolizumab	Tecentriq ® Astrazeneca ev 60 mg/ml 20 ml (€ 11.220,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Tecentriq® è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da : - carcinoma uroteliale (CU) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia a base di platino o ritenuti non idonei al trattamento con cisplatino - carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con il farmaco i pazienti con mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita dell' epidermide (Epidermal growth factor receptor, EGFR) o con tumori positivi per la chinasi del linfoma anaplastico (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare
Benralizumab	Fasenra ® Astrazeneca sc 1 siringa 30 mg/ml 1 ml (€ 4.348,78) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (allergologo, immunologo, pneumologo)	Terapia di mantenimento aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato malgrado l'impiego di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate e β-agonisti a lunga durata d'azione.
Bezlotoxumab	Zinplava ® Msd Italia ev fl 25 mg/ml 40 ml (€ 5.857,24) Classe: CNN Ricetta: OSP	Prevenzione della recidiva dell' infezione da <i>Clostridium difficile</i> (CDI) negli adulti ad alto rischio di recidiva di CDI.
Brodalumab	Kyntheum ® Leo Pharma sc, 2 siringhe 140 mg/ml 1,5 ml (€ 1.920,12) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, dermatologo, reumatologo)	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica.
Emicizumab	Hemlibra ® Roche sc 30 mg/ml 1ml (€ 5.090,58) sc 150 mg/ml 0,4 ml (€ 10.181,16) sc 150 mg/ml 0,7 ml (€ 17.817,03) sc 150 mg/ml 1ml (€ 25.452,90) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo)	Profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII. Il farmaco può essere usato in tutte le fasce d'età.

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ/DITTA PREZZO AL PUBBLICO	INDICAZIONI
Etonogestrel/Etinilestradiolo	Kirkos® Farmitalia 1 disp vag 0,12 + 0,015 mg (€ 15,00) Classe: CNN Ricetta: RR	Contracccezione. Il farmaco è indicato nelle donne in età fertile. La sicurezza e l' efficacia sono state dimostrate in donne di età compresa tra 18 e 40 anni. La decisione di prescrivere Kirkos® deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Kirkos® e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC).
Ibuprofene/Codeina	Brufecod® Bgp Products (gruppo Mylan) 30 cpr riv 400 mg + 30 mg (€ 7,15) Classe: CNN Ricetta: RNR	Trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato negli adulti se non adeguatamente alleviato dagli altri antidolorifici quali paracetamolo o ibuprofene.
Ocrelizumab	Ocrevus® Roche ev 1fl 300 mg 10 ml (€ 13.750,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento di pazienti adulti affetti da: •forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche. •sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria.
Sarilumab	Kevzara® Sanofi sc 2 penne 150 mg 1,14 ml (€ 2.297,18) sc 2 penne 200 mg 1,14 ml (€ 2.297,18) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, reumatologo)	• In combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). •Il farmaco può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.
Saxagliptin/Dapaglifozin	Qtern® Astrazeneca 28 cpr riv 5 mg + 10 mg (€ 124,21) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (endocrinologo, internista, geriatra)	In pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2: • per migliorare il controllo glicemico quando metformina e/o sulfonilurea (SU) e uno dei principi attivi dapaglifozin o saxagliptin non forniscono un adeguato controllo glicemico • già in trattamento con la combinazione libera di dapaglifozin e saxagliptin.
Telotristat	Xermelo® Ipsen 90 cpr riv 250 mg (€ 2.231,22) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (endocrinologo, gastroenterologo, internista, oncologo)	Trattamento della diarrea da sindrome carcinoide in associazione con la terapia con analogo della somatostatina (SSA) in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la terapia SSA.

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ DESCRIZIONE	PREZZO	CLASSE	RICETTA
ABACAVIR/LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associati – J05AR04	Abacavir/Lamivudina/zidovudina Mylan® 60 cpr 300+150+300 mg	359,57*	H	RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)
ACIDO CARGLUMICO Amonoacidi e derivati– A16AA05	Acido carginico Waymade® 5 cpr 200 mg	407,41	A PHT	RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, neurologo pediatra) <i>In Regione Veneto tale principio attivo è erogabile esclusivamente attraverso la Distribuzione Diretta</i>
	Acido carginico Waymade® 15 cpr 200 mg	1222,21		
	Acido carginico Waymade® 60 cpr 200 mg	4888,24		
EFAVIRENZ/EMTRICITABINA/ TENOFIVIR Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associati – J05AR06	Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir Mylan®, Teva® 30 cpr 600+200+245 mg	449,94*	H	RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)
EZETIMIBE Sostanze modificatrici dei lipidi – C10AX09	Ezetimibe Alter®, Doc®, EG®, KRKA®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, Teva®, Zentiva® 30 cpr 10 mg	21,16	A Nota Aifa 13	RR <i>L'uso estemporaneo di ezetimibe e simvastatina comporta un risparmio mensile di circa 29 € rispetto all'associazione fissa, che è ancora coperta da brevetto. (Nota Regione Veneto n. 223002 del 12.06.2018)</i>
EZETIMIBE/SIMVASTATINA Sostanze modificatrici dei lipidi, associazioni – C10BA02	Ezetimibe/Simvastatina Mylan®, Sandoz® 30 cpr 10 + 10 mg	17,10	CNN La definitiva classificazione avverrà il giorno successivo alla data di scadenza del brevetto (02/04/2019)	RR
	Ezetimibe/Simvastatina Mylan®, Sandoz® 30 cpr 10 + 20 mg	17,82		
	Ezetimibe/Simvastatina Mylan®, Sandoz® 30 cpr 10 + 40 mg	18,40		
IVABRADINA Terapia cardiaca – C01EB17	Ivabradina Accord®, Aurobindo®, Doc®, EG®, Mylan®, Sandoz®, Teva® 56 cpr riv 5 mg	19,80	A PHT	RR
	Ivabradina KRKA® 56 cpr riv 5 mg	28,48		
	Ivabradina Zentiva® 56 cpr riv 5 mg	24,00		
	Ivabradina Accord®, Aurobindo®, Doc®, EG®, Sandoz®, Teva® 56 cpr riv 7,5 mg	19,80		
	Ivabradina KRKA® 56 cpr riv 7,5 mg	28,48		
	Ivabradina Zentiva® 56 cpr riv 7,5 mg	24,00		
	Ivabradina Mylan Pharma® 56 cpr riv 7,5 mg	44,71		

* prezzo ex-factory

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ DESCRIZIONE	PREZZO	CLASSE	RICETTA
NETILMICINA Antibiotici- S01AA23	Nexomic Doc Generici® coll 0,5% 3 ml	9,90	CNN	RR
	Nexomic Doc Generici® Coll 0,5% 15 flaconi	12,90		
NITISINONE Apparato gastrointestinale e metabolismo- A16AX04	Nitisinone Mendelikabs® 60 cps 2 mg	1.056,25	A PT PHT	In Regione Veneto tale principio attivo è erogabile esclusivamente attraverso la Distribuzione Diretta
	Nitisinone Mendelikabs® 60 cps 5 mg	2.112,51		
	Nitisinone Mendelikabs® 60 cps 10 mg	3.828,93		
RITONAVIR Inibitori delle proteasi – J05AE03	Ritonavir Accord® 30 cpr riv 100 mg	15,10*	H	RNRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo, pediatra)
TIOCONAZOLO Antimicotici per uso topico – D01AC07	Tioconazolo EC® Smalto 28% 12 ml	24,50	C	OTC

* prezzo ex-factory

NUOVO DOSAGGIO

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ DESCRIZIONE	PREZZO	CLASSE	RICETTA
ONDANSETRONE Antiemetici e antinausea – A04AA01	Ondansetron B. Braun®, ev 10 f 0,08 mg/ml 100 ml	nd	C	OSP
	Ondansetron B. Braun®, ev 10 f 0,16 mg/ml 50 ml			

NUOVI BIOSIMILARI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ DESCRIZIONE	PREZZO	CLASSE	RICETTA
INSULINA ASPART Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida – A10AB05	Fiasp Novo Nordisk® ev, sc 5 penne 100U/ml	49,74	A	RR
	Fiasp Novo Nordisk® ev, sc 5 cartucce 100U/ml			

177

<https://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>