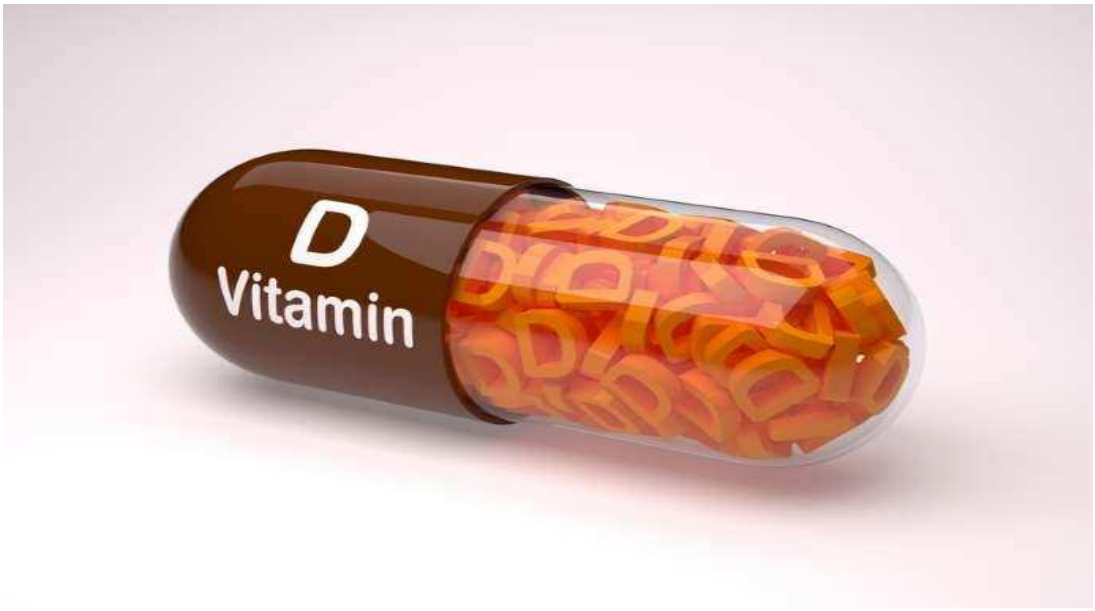
DICEMBRE 2018

NUMERO 4

InfoFarma

Informazione Indipendente e Aggiornamento Sanitario

REGIONE DEL VENETO
ULSS9 SCALIGERA



EDITORIALE

FORUM CLINICO

- **Nuove evidenze sulla vitamina D**
- Lo studio VITAL
- Vitamina D e benessere delle ossa
- La denuncia del New York Times
- **A che punto siamo sul Valsartan?**

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

Sintesi Normativa in Ambito Sanitario

dal 10 settembre al 5 dicembre 2018

Nuove entità terapeutiche (NET)

dal 18 settembre al 8 dicembre 2018

EDITORIALE

LA CRISI DEL VALSARTAN:
LE IMPLICAZIONI E LE PROSPETTIVE IN CAMPO CLINICO

A cura di Giovanni Santostasi (cardiologo, specialista ambulatoriale interno, ULSS 6 Euganea)

Le linee guida internazionali per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa sistemica si basano sui risultati del più vasto numero di studi clinici controllati che siano stati finora condotti nel campo della pratica clinica. Sulla scia di queste evidenze, è stata progressivamente allargata la base di pazienti per i quali viene raccomandato un trattamento farmacologico. Contestualmente, gli obiettivi di pressione da raggiungere in corso di terapia sono stati abbassati, fino a contemplare valori di 130/80 o meno per la maggior parte dei pazienti. Per poter raggiungere questi risultati, viene inoltre raccomandato di utilizzare l'associazione di almeno due farmaci antipertensivi sin dall'inizio del trattamento.[1]

In questo contesto, la recente vicenda della contaminazione dei farmaci contenenti Valsartan (di cui si tratta in maniera dettagliata in questo numero di InfoFarma, pag 10) suggerisce alcuni motivi di riflessione, se non di perplessità e cautela.

Il Valsartan appartiene alla classe degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (cosiddetti sartani). Nel mondo, dieci miliardi di compresse contenenti questo farmaco vengono prodotte e vendute annualmente per la cura dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca.[2]

A fine Giugno 2018, una delle ditte produttrici di Valsartan per il mercato europeo e statunitense (Zhejiang Huahai Pharmaceutical, Cina), ha comunicato di aver accidentalmente riscontrato tracce di una sostanza probabilmente cangerogena, la N-nitrosodimetilamina (NDMA), nel farmaco da essa prodotto.[3] A seguito di questo riscontro, l'agenzia europea dei farmaci (EMA) e l'analoga agenzia degli Stati Uniti (FDA) hanno disposto il ritiro dal commercio dei prodotti a base di Valsartan interessati dalla contaminazione.

Tuttavia, nelle settimane successive, si è saputo che la contaminazione con NDMA interessava lotti di Valsartan prodotti anche da altre ditte, in Cina ed in India. Inoltre, un altro contaminante probabilmente cancerogeno, la N-nitrosodietilamina (NDEA), è stato riscontrato sia nel Valsartan che in lotti di un altro antipertensivo delle stessa classe, il Losartan, facendo ipotizzare che altri sartani possano essere contaminati con queste amine tossiche.[4] Per tale motivo, l'EMA ha esteso il controllo delle impurezze ad altri medicinali della classe dei sartani. Analoghe misure sono state adottate da FDA.

Mentre può risultare rassicurante il fatto che questa contaminazione sia stata individuata e che le autorità preposte abbiano adottato adeguate misure per impedire la distribuzione di farmaci potenzialmente contaminati, si deve comunque riflettere sulle implicazioni che questa vicenda potrà avere per la pratica clinica. Si è infatti parlato di un "fallimento del sistema" dei controlli, puntando il dito sull'incapacità delle agenzie governative di individuare e correggere per tempo i rischi di una catena di produzione farmaceutica divenuta globale.[2]

Peraltro, dubbi sulla sicurezza a lungo termine sono emersi anche per altre classi di farmaci antipertensivi. Due recenti studi osservazionali danesi hanno infatti riscontrato un nesso fra Idroclorotiazide e neoplasie della cute.[5,6] Analogamente, a partire da uno studio osservazionale in UK, una correlazione è stata ipotizzata fra inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e cancro del polmone[7]

In questo contesto, l'obiettivo prioritario consiste nel gestire l'incertezza terapeutica, fornendo ai pazienti un'adeguata informazione su ogni aspetto della vicenda, assicurandosi al contempo che essi continuino ad assumere un'adeguata terapia, sia essa per l'ipertensione arteriosa o per l'insufficienza cardiaca.[8]

Tuttavia, in assenza di certezze riguardo la sicurezza dei farmaci, l'applicazione delle linee guida risulta problematica. Si consideri, ad esempio, che un ACE-inibitore o un sartano, in associazione con un diuretico tiazidico o un calcio-antagonista, sono indicati come farmaci da preferire sin dall'inizio del trattamento.[1].

Per superare questa crisi, continuando a garantire l'efficacia e la sicurezza delle cure, è quindi irrinunciabile che le agenzie regolatorie rafforzino, finanziandoli, i sistemi di controllo sulla produzione e distribuzione dei farmaci. Evitare di indagare e correggere quanto non ha funzionato nel caso del Valsartan, significherebbe mettere in discussione i tanti progressi conseguiti nel campo della terapia farmacologica. Una crisi di fiducia da parte dell'opinione pubblica nei confronti della sicurezza dei farmaci sarebbe la conseguenza più temibile.

Riferimenti Bibliografici

1. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018, 39: 3021-3104
2. Harney A. & Hirschler B. Toxin at heart of drug recall shows holes in medical safety net. Reuters, Health News, Aug 22, 2018
3. Leclerc J. Recall of NDMA-contaminated pseudogeneric valsartan; best generics finally no better than others? Can. J. Cardiol. 2018, 34(10): 1370.e13
4. Parr M.K. & Joseph J.J. NDMA impurity in valsartan and other pharmaceutical products: analytical methods for the determination of N-nitrosamines. J. Pharmac. Biomed. Analysis 2019 (in progress), 164: 536-549
5. Pedersen S.A. et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a natiowide case-control study from Denmark. J. Am. Acad. Dermatol. 2018, 78: 673-681.
6. 6. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med 2017; 282: 322–331.
7. Hicks B.N. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. BMJ 2018, 363: k4209
8. Valsartan from Mylan laboratories in India can no longer be used in EU medicines due to NDEA impurity. EMA/809509/2018, 19 November 2018

AGGIORNAMENTI SULLA VITAMINA D

L. Bozzini. Farmacista. Verona

Premessa

In un articolo del numero di InfoFarma pubblicato nel mese di dicembre 2017 che aveva come titolo *"Controversie intorno alla Vitamina D: opinioni a confronto",* era stato affrontato un tema particolarmente dibattuto in ambito medico (e non solo), fonte di dispute e di pareri tra loro fortemente contrapposti, al punto che l'apporto di vitamina D da parte di alcuni era ritenuto poco o per niente utile, mentre da parte di altri era considerato quasi una panacea. In realtà milioni di persone nel mondo sono oggi fortemente convinte a sottoporsi ad analisi di laboratorio per testare i propri livelli ematici di vitamina D, per poi assumerla in forma di medicinale o integratore, perché ritenuta utile non solo per il mantenimento della salute delle ossa, ma anche per prevenire l'insorgenza di una lunga serie di malattie tra cui diabete, malattie cardiovascolari, neoplasie, depressione ed altre.

Nell'articolo di InfoFarma citato si segnalava anche che i dati suggestivi di un rapporto favorevole tra vitamina D ed importanti outcome di salute, accumulatisi nel tempo, sarebbero stati considerati attendibili solo se sottoposti a verifica ed accertamento mediante indagini accurate, vale a dire studi clinici randomizzati e controllati.

Per uno di questi, denominato ***VIT***amin D and Omeg***A***-3 Tria***L*** (VITAL), iniziato nel 2011, la conclusione era stata prevista per ottobre 2017 e la pubblicazione nel 2018. I risultati dello studio sono stati presentati lo scorso 10 novembre 2018 in occasione del congresso internazionale a Chicago dell'*American Heart Association* e, nello stesso giorno, pubblicati online su *New England Journal of Medicine* in due distinti articoli: uno di essi riferisce gli effetti della supplementazione di vitamina D nella prevenzione di neoplasie ed eventi cardiovascolari[1]; l'altro fa riferimento all'effetto dell'impiego degli omega-3 nella prevenzione delle stesse malattie[2].

In questo numero di InfoFarma sarà illustrato e commentato il primo di tali articoli[1], quello relativo all'effetto della vitamina D, mentre quello sugli omega-3 sarà argomento di un articolo successivo. La presentazione dei risultati ottenuti dall'impiego della vitamina D nello studio VITAL sarà accompagnata da altri due contributi. Nel primo verranno illustrate le caratteristiche e le conclusioni della metanalisi pubblicata su *Lancet Diabetes and Endocrinology* da Bolland et al sugli effetti dell'impiego della vitamina D nei confronti della salute dell'apparato muscolo scheletrico[3,4]. Nell'ultimo contributo viene proposta la traduzione di alcune parti di un recente articolo del New York Times[7] in cui Liz Szabo, una giornalista americana specializzata nella presentazione al pubblico di tematiche mediche, propone una ricognizione accurata dei rapporti di interesse creatisi negli USA tra chi sviluppa prodotti e sistemi diagnostici che hanno a che fare con la vitamina D ed esponenti della comunità medica nel condizionare il dibattito scientifico.

Lo studio VITAL

Di seguito sono riassunte le caratteristiche principali dello studio VITAL

Obiettivi principali

Valutare in soggetti sani i benefici di tipo cardiovascolare (CV) e neoplastico della supplementazione di vitamina D3 (e di acidi grassi omega-3) rispetto al placebo.

Obiettivi ancillari

VITAL si è proposto anche di valutare se vitamina D ed omega-3 forniscono altri benefici per la salute, quali riduzione del rischio di diabete, ipertensione, perdita della memoria e declino cognitivo, patologie autoimmuni quali artrite reumatoide e lupus, fratture ossee, anemia, problemi oftalmici come degenerazione maculare e la sindrome dell'occhio secco, e di numerose altre condizioni, tra cui infezioni, asma, depressione, sintomi algici cronici del ginocchio, malattie renali, fibrillazione atriale, disabilità fisica e cadute. Tutti questi presunti benefici erano stati segnalali nel corso degli anni soprattutto da studi osservazionali o aneddotici.

Disegno dello studio

Lo studio, finanziato da fonti indipendenti, da condurre in doppio cieco controllato verso placebo, prevedeva l'arruolamento di almeno 20.000 partecipanti sani (età donne ≥55 anni, uomini ≥50 anni) da randomizzare in uno dei seguenti 4 gruppi di trattamento giornaliero:

- vitamina D 3 (2000 UI) più omega 3 (1 g);
- vitamina D 3 (2000 UI) e placebo omega 3;
- omega 3 e placebo vitamina D 3;
- placebo di entrambi (vitamina D3 e omega 3).

Durata prevista della ricerca: ≥5 anni.

Criteri di inclusione

- Uomini ≥50 anni o donne ≥55 anni
- Malattia cardiovascolare o neoplasia non note

Criteri di esclusione

- Insufficienza renale o dialisi
- Cirrosi
- Storia di ipercalcemia

Caratteristiche dei soggetti

- Numero totale randomizzati: 25.871
- Età media: 67,1 anni
- Percentuale femminile: 50,6%
- Afro-americani: 5.106 (20%)
- BMI medio: 28 kg/m^2
- Diabete: 13,7%
- Durata media dello studio: 5,3 anni

Sponsor dello studio

- National Cancer Institute e National Heart, Lung, and Blood Institute, con ulteriori finanziamenti da Office of Dietary Supplements, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, e National Center for Complementary and Integrative Health
- Farmaci e placebo a carico dell'industria farmaceutica (Pharmavite, Pronova, BioPharma, BASF).

In **Tabella 1** sono riportati i principali risultati del trattamento

Considerazioni degli autori della ricerca

In base ai risultati del VITAL di grandi dimensioni, etnicamente vario, ben bilanciato tra uomini e donne, con una buona adesione al trattamento, l'apporto giornaliero di vitamina D non ha ridotto il rischio di infarto o di ictus potenzialmente letale o di contrarre un cancro invasivo rispetto al placebo.

Dall'analisi dei dati sugli outcome previsti dalla ricerca, si è osservato che:

- un evento CV maggiore (endpoint primario) si è manifestato in 396 soggetti su 12.927 trattati con vitamina D e in 409 su 12.944 trattati con placebo (3,1% vs 3,2%);
- un cancro invasivo (outcome neoplastico primario) si è registrato in 793 soggetti su 12.944 trattati con vitamina D e in 824 tra quanti assumevano placebo (6,1% vs 6,4%).

Ciò che emerge dal VITAL, che ha seguito i soggetti trattati per almeno 5 anni, è che mette in forte discussione quanto suggerito negli ultimi decenni, e cioè che la vitamina D possa essere efficace nel prevenire il rischio di malattie fortemente temute come quelle cardiovascolari o neoplastiche e, pertanto, non esiste affatto la necessità che ne sia promossa la prescrizione e l'assunzione.

Tabella 1. VITAL: risultati del trattamento con vitamina D verso placebo.

Outcome	Gruppo vitamina D 12.927 soggetti	Gruppo placebo 12.944 soggetti	Rapporto di rischio (IC 95%)
Outcome CV primario composito: morte CV + infarto miocardio + ictus	396 **(3,1%)**	409 **(3,2%)**	0,97 (0,85-1,12)
Morte per cause cardiovascolari	152 **(1,1%)**	138 **(1,1%)**	1,11 (0,88-1,40)
Ictus	141 **(1,1%)**	149 **(1,1%)**	0.95 (0,76-1,20)
Morte per ictus	19 **(0,1%)**	23 **(0,1%)**	0,84 (0,46-1,54)
Infarto del miocardio	169 **(1,3%)**	176 **(1,3%)**	0,96 (0,78-1,19)
Morte per infarto del miocardio	24 **(0,2%)**	15 **(0,1%)**	1,60 (0,84-3,06)
Morte per ogni causa	485 **(3,7%)**	493 **(3,8%)**	0,99 (0,87-1,12)
Outcome neoplastico primario: cancro invasivo di ogni tipo	793 **(6,1%)**	824 **(6,4%)**	0,96 (0,88-1,06)

Conclusione

I risultati dello studio mostrano che la supplementazione con vitamina D3 alla dose di 2.000 UI/die non è efficace nella prevenzione primaria di eventi CV o di neoplasie in uomini e donne sani di età ≥50 anni, seguiti per 5 anni.

Vitamina D e benessere delle ossa: la metanalisi di Bolland

Poco prima del VITAL, era stata pubblicata su *Lancet Diabetes and Endocrinology*[3] una metanalisi di grande dimensioni, le cui conclusioni erano che l'apporto supplementare di **vitamina D non previene le fratture delle ossa o le cadute, né manifesta effetti clinicamente significativi sulla densità minerale ossea**. La ricerca non aveva inoltre evidenziato differenze negli effetti tra dosi più elevate di vitamina D e quelle minori. Una sintesi della metanalisi è riportata in **Tabella 2**.

Tabella 2. Metanalisi di Bolland[3]

- Sono stati presi in esame studi randomizzati, controllati, che confrontavano gruppi trattati con vitamina D a gruppi di controllo non trattati, o trattati con placebo o con supplementi di vitamina D a basso dosaggio. La maggior parte degli studi riguardava l'utilizzo della sola vitamina D (cioè non prescritta con supplementi di calcio) ed era della durata di 1 anno o meno.
- La popolazione di interesse era costituita da adulti di età ≥ 18 anni (due terzi degli studi riguardavano persone di età > 65 anni).
- Gli studi scelti includevano dati di outcome relativi a fratture totali dell'anca, cadute o densità minerale ossea misurata in aree chiave del corpo (colonna lombare, anca totale, collo del femore, corpo totale o avambraccio).
- Gli endpoint primari erano rappresentati dai soggetti inclusi negli studi con almeno una frattura, almeno una frattura dell'anca o almeno una caduta; endpoint secondario era la densità minerale ossea.
- Sono stati identificati 81 studi, pubblicati prima del 26 febbraio 2018, rispondenti ai criteri predefiniti: in totale, riguardavano 53.537 partecipanti e in 42 di essi il riferimento erano le fratture, in 37 le cadute, in 41 la densità minerale ossea.
- Più della metà degli studi riportava una concentrazione media al basale di 25-OH-D <50 nmol/l (20 ng/ml), valore soglia spesso considerato indicativo di insufficienza vitaminica; solo quattro studi, per un totale di 831 partecipanti, presentavano livelli basali <25 nmol/l. Nella maggior parte degli studi (91%) è stato riportato il raggiungimento di concentrazioni di 25-OH-D ≥50 nmol/l e circa la metà valori ≥75 nmol/l.
- In analisi aggregate dei dati è emerso che la **vitamina D non aveva mostrato nessun effetto** su:
  - **fratture totali** (36 studi, n. soggetti: 44.790; RR 1,00; IC 95%; 0,93-1,07);
  - **frattura dell'anca** (20 studi; n. soggetti: 36.655, RR 1,11, IC 95%: 0,97- 1,26);
  - **cadute** (37 studi, n. soggetti: 34.144, RR 0,97, IC 95%: 0,93-1,02).
- La supplementazione di vitamina D non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti riguardo la densità minerale ossea in qualsiasi sito misurata (in 1-5 anni: range0,16% - 0,76%).
- I risultati sono risultati simili in studi randomizzati controllati con alte dosi rispetto a basse dosi di vitamina D e in analisi per sottogruppi di studi randomizzati controllati con dosi superiori a 800 UI al giorno.

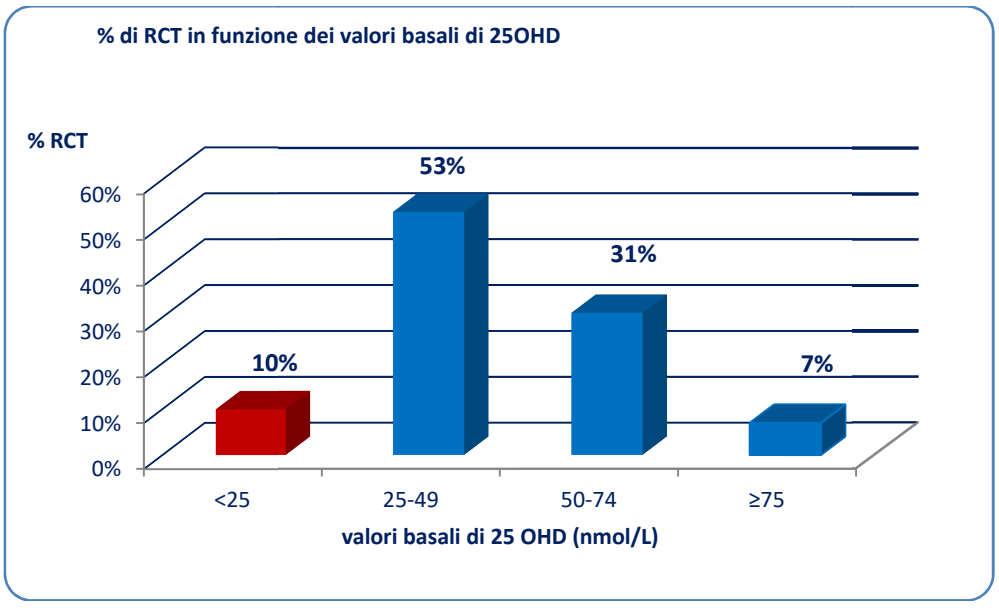
Un altro articolo di Bolland e coll., pubblicato su *BMC Medical Research Methodology*[4] il giorno prima della metanalisi dello stesso autore sulla vitamina D di *Lancet Diabetes Endocrinol*[3], riporta una valutazione di quello che viene definito "spreco di ricerca". Esso si verifica (tra l'altro) quando gli studi sono condotti su gruppi di persone sbagliate e, riferendosi a ciò, Bolland cita come esempio accaduto le popolazioni non carenti di vitamina D, che presentano una minore probabilità di trarre beneficio dall'integrazione con tale vitamina.

A tutt'oggi non esiste un consenso internazionale sulle concentrazioni di 25(OH)D da ritenersi congrue, così come sui termini utilizzabili per descrivere lo stato della vitamina: basso, normale, ottimale, adeguato, ideale, auspicabile, ecc.

L'*Institute of Medicine*[5] degli Stati Uniti ha stimato che un livello ematico di 25(OH)D ≥ 20 ng/ml (≥50 nmol/l) è adeguato per garantire l'assorbimento ottimale di calcio dall'intestino e un buono stato di salute delle ossa della popolazione generale (97,5% della popolazione generale), mentre l'US Endocrine Society indica come ottimali livelli ematici di vitamina ≥ 30 ng/ml (≥75 nmol/l)[6]. Tuttavia, nonostante questo disaccordo, esiste un consenso generale sul fatto che 25(OH)D <10 ng/ml (25nmol/l) indica uno stato di deficit e le recenti indicazioni del Regno Unito sulla supplementazione di vitamina D si basa sul mantenimento del livello ematico sopra questa soglia.

Nella indagine di Bolland e coll[4]. è usato il termine di "deficit" vitaminico per livelli ematici di 25(OH)D <10 ng/ml (25 nmol/l) e di "insufficienza" per livelli di 25(OH)D <20 ng/ml (50 nmol/l). Intuitivamente, l'integrazione alle popolazioni con deficit di D ha maggiori probabilità di produrre benefici rispetto a quella di popolazioni con 25OHD più elevati.

I potenziali benefici della vitamina D potrebbero essere oscurati se i partecipanti a studi randomizzati presentano in un'alta percentuale valori sufficienti di vitamina D, come di fatto accade[4]. In altri termini, è abbastanza improbabile che gli RCT di coorti che presentano valori sufficienti di vitamina D dimostrino benefici con la supplementazione di vitamina D e potrebbero essere considerati "sprechi di ricerca". Infatti, Il 72-75% degli studi (RCT) con determinazione di 25OHD, inclusi nella metanalisi, mostrava valori basali >50nmol/L (vedi grafico)[4].



Pochi studi (popolazione complessiva di 5003 pazienti) sono stati condotti in popolazioni con livelli basali di 25OHD bassi. Di questi, solo il 33% ha riportato benefici dalla supplementazione con vitamina D[4]

Risultati simili si sono ottenuti anche dagli studi che hanno incluso una popolazione eterogenea per livelli basali di 25OHD. Infatti, l'analisi di sottogruppo dei partecipanti con bassi livelli di 25OHD mostrava risultati sovrapponibili a quelli della popolazione complessiva.

Conclusioni degli autori

- Le attuali evidenze consentono di escludere che esistano benefici nella supplementazione di vitamina D in popolazioni non selezionate di soggetti con valori di 25OHD>30-40 nmol/L.
- Tranne che per la prevenzione o il trattamento del rachitismo e dell'osteomalacia in gruppi ad alto rischio, non ha senso utilizzare supplementi di vitamina D per mantenere o migliorare la salute muscoloscheletrica.
- Sulla base dei numerosi dati disponibili, poco si giustifica l'esecuzione di ulteriori studi sulla supplementazione della vitamina D per valutare outcome muscoloscheletrici.
- Le linee guida che raccomandano l'assunzione continuativa di vitamina D per la salute delle ossa dovrebbero riflettere su questi risultati ed essere aggiornate.

Tabella di conversione delle unità di misura di 25OHD[8]

Valori di 25 (OHD)	
nmol/l	**ng/ml**
<25	<10
25-50	10-20
50-75	20-30
75-125	30-50
125-375	50-150
>375	>150

La denuncia del *New York Times*

"La vitamina D, l'integratore della luce solare, ha dietro di sé una scia di soldi piena di ombre*. Il medico maggiormente responsabile di avere creato una valanga di miliardi di dollari ne ha ricevuto centinaia di migliaia dall'industria della vitamina D".*

Sono questi titolo e sottotitolo di un articolo[7] apparso su *New York Times* il 18 agosto 2018, in cui sono messi sotto accusa l'impeto e il fervore di un endocrinologo americano della Boston University, Michael Holick, nel promuovere il dosaggio e l'impiego della vitamina D.

Inizia l'articolo del *New York Times* affermando che Holick*"in un libro ha scritto le lodi della vitamina D e in numerosi articoli accademici ha allertato su una 'pandemia' da carenza di tale vitamina che dà spiegazione della presenza di malattie e di una salute sub-ottimale in tutto il mondo. La sua idea fissa è così radicata che si è estesa ai … dinosauri. E se il vero problema della loro estinzione non fosse dovuto a quell'enorme asteroide piombato sulla terra 65 milioni di anni e alla mancanza di cibo, ma alle loro ossa deboli per mancanza di luce solare? A volte mi chiedo: i dinosauri sono morti di rachitismo e osteomalacia?"*

Continua l'articolo: *"Il ruolo primario di Holick nella stesura delle linee guida nazionali USA sulla vitamina D e l'assenso e l'adesione del suo messaggio da parte di correnti tradizionali di medici e di guru del benessere hanno contribuito, nel 2017, a spingere le vendite in America del*

supplemento vitaminico a 936 milioni di dollari. Si tratta di un incremento nove volte superiore rispetto al decennio precedente.

Anche i test di laboratorio per la determinazione della vitamina D sono aumentati: nel 2016 i medici li hanno prescritti a più di 10 milioni di pazienti Medicare, +547% rispetto al 2007, con un costo di 365 milioni di dollari. Circa 1 adulto su 4 dai 60 anni in su assume integratori di vitamina D".

E aggiunge: *"E' però probabile che pochi tra gli americani travolti dalla mania della vitamina D siano a conoscenza del fatto che l'industria ha investito su Holick una grande mole di denaro. In un'inchiesta della Kaiser Health News si è scoperto che l'endocrinologo ha usato la sua posizione di spicco nella comunità medica per promuovere le pratiche che avvantaggiano finanziariamente le aziende che gli hanno fornito centinaia di migliaia di dollari: tra di esse, i produttori di farmaci, uno dei più grandi laboratori commerciali di test di laboratorio, l'industria dell'abbronzatura".*

E conclude *"Il ruolo cruciale di Holick nel condizionare il dibattito sulla vitamina D è avvenuto nel 2011. Alla fine dell'anno precedente, la prestigiosa National Academy of Medicine (allora nota come Institute of Medicine), costituita da un gruppo di esperti scientifici indipendenti, pubblicò un rapporto completo di 1.132 pagine sulla carenza di vitamina D, affermando che la stragrande maggioranza degli americani dispone in abbondanza della sostanza grazie alla dieta e alla luce solare, consigliando ai medici di testare solo i pazienti ad alto rischio di disturbi legati alla vitamina D, come l'osteoporosi.*

Alcuni mesi dopo, nel giugno del 2011, Holick ha agito da supervisore di un rapporto assumendo una visione totalmente diversa. In un documento pubblicato nel Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism e predisposto dalla Endocrine Society - il gruppo professionale più importante del settore, le cui linee guida sono ampiamente utilizzate da ospedali, medici e laboratori commerciali a livello nazionale, tra cui Quest - era adottata la posizione di Holick, secondo cui la "carenza di vitamina D è molto comune in tutte le fasce di età", identificando tra esse più della metà della popolazione degli Stati Uniti, compresa la popolazione nera, ispanica o gli obesi (gruppi questi ultimi che, rispetto ad altri, tendono ad avere livelli deficitari di vitamina D). Per tale motivo, si propugnava un'enorme espansione dei test di misurazione della vitamina D.

Le raccomandazioni del documento costituirono una fortuna finanziaria per l'industria della vitamina D.

Sostenendo la moltiplicazione delle indagini, Endocrine Society indusse più business a favore di Quest e di altri laboratori commerciali. Le indagini sulla vitamina D sono ora il quinto test di laboratorio più comune coperto da Medicare.

Le linee guida hanno giovato all'industria della vitamina D in un altro importante modo. A differenza della National Academy, secondo cui i pazienti con livelli ematici di vitamina D ≥20 ng/ml ne dispongono a sufficienza, l'Endocrine Society sostiene che i livelli di vitamina devono essere molto più alti - almeno 30 ng/ml. Molti laboratori commerciali, tra cui Quest e LabCorp, hanno adottato lo standard più elevato".

Riferimenti Bibliografici

1. Manson JE et al. VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
2. Manson JE et al. VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1811403).
3. Bolland MJ. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. 10.1016/S2213-8587(18)30265-1. Epub 2018 Oct 4
4. Bolland MJ, Avenell A & Grey A: Assessment of research waste part 2: wrong study populations – an exemplar of baseline vitamin D status of participants in trials of vitamin D supplementation. BMC Medical Research methodology 2018; 18:101.
5. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington DC; The National Academies Press. 2011
6. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911-30
7. https://www.nytimes.com/2018/08/18/business/vitamin-d-michael-holick.html
8. Allegato A Decreto n.015 del 23.02.17 Regione Veneto

A CHE PUNTO SIAMO SUL VALSARTAN?

A cura di: Maria Font. Farmacista. ULSS 9 Scaligera

Cronistoria di una revisione

Lo scorso **6 Luglio** l'Agenzia Italiana del Farmaco ha disposto il ritiro di diversi lotti di farmaci a base del *principio attivo* valsartan. Era stato infatti riscontrato un difetto di qualità per cui, come misura precauzionale, l'AIFA e le altre Agenzie nazionali europee hanno disposto l'immediato ritiro dalle farmacie e dalla catena distributiva **di tutte le confezioni interessate**.

Il provvedimento è stato assunto su indicazione dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) che stava revisionando i medicinali contenenti il principio attivo valsartan fornito da Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, un'azienda di Linhai, Cina dopo che l'Azienda aveva rilevato un'impurezza, N-nitrosodimetilammina (NDMA), nel principio attivo valsartan.
L'azienda riforniva i produttori di alcuni medicinali a base di valsartan nell'Unione Europea (EU). La NDMA è un prodotto classificato come probabile carcinogeno nell'uomo e la sua presenza nel valsartan era imprevista e correlabile alle modifiche, introdotte nel 2012, nel processo di produzione del farmaco[1].

Appena 10 giorni dopo, il **17 luglio**, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [2] informava che EMA stava valutando l'impatto sulla salute di questa contaminazione ed effettuando controlli per valutare se altri medicinali a base di valsartan potessero contenere la stessa impurezza.

Il **2 Agosto**, una nuova comunicazione di AIFA[3] offre una stima preliminare del rischio di cancro nell'uomo basata sui livelli medi d'impurezza rilevati nel principio attivo prodotto da Zhenjiang Huhai Pharmaceuticals: potrebbe verificarsi **un caso aggiuntivo di cancro** ogni 5.000 pazienti che abbiano assunto i farmaci interessati, alla dose massima (320 mg ogni giorno) per 7 anni. Viene disposto che le aziende produttrici del medicinale devono testare i livelli di NDMA nel prodotto finale.

Il **10 agosto** AIFA informa[4] che una seconda azienda cinese, **Zhejiang Tianyu**, risulta implicata nella produzione di valsartan con NDMA, ma i livelli sono molto più bassi rispetto quelli della ditta Zhejiang Huahai.
Una nuova comunicazione di AIFA[5] del **20 agosto**, informa che i certificati CEP (che attestano che la qualità del prodotto soddisfa i requisiti richiesti dalle Autorità Sanitarie europee) sono stati ritirati anche nei confronti dell'azienda **Zhejiang Tianyu,** che non risulta più autorizzata a fornire valsartan nei paesi dell'Unione Europea. La commercializzazione dei medicinali contenenti valsartan prodotto da questa ditta.è stata sospesa**.**

L'EMA ha aggiornato il calcolo del rischio derivante dai medicinali a base di valsartan contenenti NDMA. In linea con la precedente valutazione, il rischio di sviluppare cancro nell'arco della vita è considerato basso (nel range di 1 su 5.000 per un adulto che ha assunto la dose massima di valsartan ogni giorno da luglio 2012 a luglio 2018). I pazienti che hanno assunto dosi più basse o per periodi più brevi presentano un rischio inferiore, così come per quelli che hanno assunto valsartan prodotto dalla ditta **Zhejiang Tianyu** , contaminato con livelli inferiori di NDMA.

Nel processo di produzione del valsartan, da parte della ditta Zhejiang Huahai, prima dell'introduzione delle modifiche nel processo di produzione nel 2012, era stato rilevato un altro contaminante, la nitrosamina N-nitrosodietilamina (NDEA) . Si tratta di una nitrosamina classificata anch'essa come probabile carcinogeno nell'uomo. Tutti i medicinali di entrambe le ditte sono ora fuori commercio e nessuna delle due è autorizzata a produrre valsartan per medicinali destinati alla UE (comunicazione AIFA del **13 settembre**[6]).

Una settimana dopo, una nuova comunicazione (**21 settembre**) annuncia[7] che sono stati rilevati bassi livelli di NDEA in un lotto di losartan prodotto da Hetero Labs (India). Viene così disposta, a scopo precauzionale, la revisione del ciclo produttivo di altri sartani che hanno una specifica struttura ad anello (tetrazolo) , la cui sintesi potrebbe portare alla formazione d'impurità a base di NDEA (Irbesartan, Losartan, Candesartan, Olmesartan - comunicazione del **28 settembre**[8])

Il **15 Ottobre** viene comunicato[9] che le autorità della UE monitoreranno regolarmente le misure correttive implementate dalle ditte e aumenteranno le ispezioni al sito di produzione.
Inoltre, le ditte produttrici di medicinali dell'UE dovranno eseguire test aggiuntivi su tutte le sostanze attive fornite da Zhejiang Huahai .
In nessuno degli altri prodotti della ditta sono state trovate tracce di NDMA e neppure di NDEA. Tuttavia nell' irbesartan, prodotto dalla società indiana Aurobindo Pharma sono stati rilevati bassi livelli di NDEA ed è stata bloccata la fornitura nella UE di medicinali contenenti irbesartan prodotti da questa società. Le autorità nazionali stanno valutando se ritirare dalle farmacie , a scopo precauzionale, i medicinali contenenti irbesartan prodotti da Aurobindo.

Il **19 novembre**, l'AIFA comunica il ritiro di alcuni lotti di valsartan prodotti da Mylan a Hyderabad (India) per contaminazione con NDEA. L'EDQM ha sospeso il CEP del produttore vietando l'uso di valsartan di questo produttore nei medicinali dell'UE[10]

Stime el rischio cancerogeno

Sulla base dei livelli medi di impurezza rilevati nel principio attivo, che ammontava a 60 ppm, la stima del rischio cancerogeno fornita dall' EMA è stata di un caso in più di cancro ogni 5.000 pazienti che abbiano assunto ogni giorno la dose massima prevista di valsartan (320 mg) per 7 anni. La quantità di NDMA nel prodotto finale (medicinale) potrebbe essere diversa. L'EMA ha minimizzato la rilevanza di questa stima, sottolineando che una persona su tre potrebbe comunque sviluppare il cancro nel corso della propria vita. Per assunzioni più brevi, vengono calcolate frequenze più basse: la FDA[11] ha stimato un caso aggiuntivo di cancro ogni 8.000 pazienti trattati con 320 mg/die di valsartan contaminato, assunto ogni giorno per almeno quattro anni, Health Canada[12] ha stimato un cancro aggiuntivo ogni 11.600 pazienti trattati per tre anni con 320 mg/die.

Uno studio danese, pubblicato a metà settembre[13], ha messo a confronto l'incidenza di tumore tra pazienti trattati con valsartan proveniente da lotti contaminati con quella di pazienti trattati con valsartan proveniente da lotti non contaminati, considerando un periodo di assunzione compreso tra il 1 gennaio 2012 e il 30 giugno 2017 (mediana di assunzione 4,6 anni). I risultati sono stati incoraggianti in quanto in coloro che avevano assunto valsartan contaminato non è stato dimostrato un incremento significativo del rischio di cancro (rapporto di rischio 1,09; intervallo di confidenza del 95%: 0,85-1,41).

Rimangono tuttavia incertezze riguardanti il rischio d'insorgenza di tumore a lungo termine di singole neoplasie, in quanto è stata osservata una incidenza aumentata, seppure non significativa, di cancro colo-rettale e di cancro uterino. Pertanto, il rischio potenziale di aumento di tumori non può essere escluso.

Alle origini del problema

La pressione crescente sul contenimento dei costi dei medicinali contribuisce a far si che le aziende farmaceutiche acquistino prevalentemente farmaci, o loro componenti, in paesi in cui il lavoro è a basso costo come Cina e India. Qui la produzione è più conveniente grazie ai minori costi di impresa (investimenti, costo del lavoro, legislazione per la protezione dell'ambiente meno restrittiva e minori controlli normativi).

E' evidente che il campanello d'allarme suonato dieci anni fa non ha avuto conseguenze. Allora, una eparina a basso peso molecolare prodotta in Cina e che era stata "allungata" con materie prime sostitutive a buon mercato aveva provocato, solo negli Stati Uniti, più di 80 decessi di pazienti. I lotti di prodotto allora furono ritirati in tutto il mondo. Nonostante questo precedente, i controlli sistematici sui produttori a contratto nei paesi terzi, da parte delle agenzie europea ed americana, continuano ad essere inadeguati a causa del sottofinanziamento e della mancanza di ispettori.

La contaminazione di valsartan con N-nitrosodimetilammina (NDMA) sembra essere a sua volta conseguenza di queste strategie commerciali. Il produttore cinese Zhejiang Huahai, nel 2012, aveva modificato il processo di sintesi per ottenere un aumento della resa produttiva. Solo nell'estate scorsa è stata riconosciuta la presenza di NDMA come sotto prodotto .

Anche un'altra nitrosamina, N-nitrosodietilammina (NDEA), anche'essa cancerogena, è stata scoperta di recente nei preparati valsartanici, sia in quelli ritirati a causa della contaminazione da NDMA che in lotti prodotti da Zhejiang Huahai prima del 2012.

Pertanto, anche altri sartani, in particolare Candesartan, Irbesartan, Losartan e Olmesartan, devono essere testati per le impurità della nitrosamina a causa di caratteristiche strutturali simili.

La Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM) di Strasburgo ha la responsabilità di garantire la qualità delle sostanze attive provenienti da paesi terzi, in quanto prepara le monografie della Farmacopea europea e rilascia i certificati che confermano che un principio attivo è conforme alle norme UE essendo stato testato secondo gli standard delle monografie (Certificato di idoneità; CEP). La procedura CEP consente ai produttori di commercializzare più facilmente le sostanze attive in tutta l'UE.

Ai fini della certificazione, i produttori di un principio attivo di paesi terzi devono presentare alla EDQM una documentazione dettagliata per quanto riguarda il processo di sintesi e l'analisi delle impurità ed ottenere l' approvazione per apportare modifiche del ciclo produttivo.
L'EDQM, ed in precedenza il produttore, hanno trascurato il fatto che la sintesi di un principio attivo possa presentare un potenziale contenuto d'impurità nocive e il prodotto – come in questo caso il valsartan – ha potuto essere commercializzato nella UE. Ci sono più di 3.000 medicinali contenenti valsartan e la maggior parte di essi ha potuto essere stata prodotta con principio attivo contenente NDMA.

Quattro produttori, tre dei quali cinesi (Zhejiang Huahai, Zhejiang Tianyu e Zhejiang Changming) e uno indiano (Hetero Labs) non sono più autorizzati a vendere Valsartan all'interno dell'UE[14].
Mentre l'EDQM ha ritenuto che la contaminazione da NDMA fosse "inattesa", i chimici (farmaceutici), tenendo in considerazione le caratteristiche del nuovo processo di sintesi, ritengono che la formazione di nitrosamine fosse "prevedibile". L'EDQM quindi, così come l'FDA, hanno fallito nello svolgimento della funzione di organi di controllo

Le possibilità di controllo del produttore dell'emissione finale sono anche ostacolate dal fatto che alcuni dettagli delle sintesi di sostanze attive richieste per le analisi dei residui sono trattate come riservate e non accessibili all'importatore.
A nostro avviso, i metodi di lavoro e le modalità per rilasciare i certificati CEP dovrebbero essere rivisti da esperti esterni[14].

La situazione in Italia e nell'ULSS 9 Scaligera

Poiché, come riportato nei grafici 1 e 2, nell'ULSS 9 Scaligera il numero di pazienti potenzialmente interessati potrebbe aggirarsi intorno a 17.000 (trattati con valsartan da solo o in associazione nel 2017), è presumibile che la disposizione dell'AIFA del 5 luglio che riportava in un lunghissimo elenco i lotti di specialità medicinali ed i generici a base di valsartan, da solo o associato, ritirati dal commercio non abbia reso facile il delicato compito di vigilanza, informazione e sostituzione dei medicinali coinvolti da parte dei medici e delle farmacie.

Infatti, nel caso si trattasse di sostituire il medicinale appartenente ad un lotto contaminato di valsartan per i pazienti che assumevano il farmaco da tempo, si trattava di decidere se fosse il caso di sostituirlo con una nuova specialità o un generico a base di valsartan tra quelli non implicati nel provvedimento di ritiro, ed in ogni caso, anche per coloro che stavano assumendo il farmaco in confezioni non soggette a ritiro, di rassicurare i pazienti sull'entità reale del rischio di sviluppare un tumore a seguito dell'assunzione del prodotto contaminato.

È probabile che sotto la pressione dell'allarme provocato dalla notizia della contaminazione di un gran numero di lotti e confezioni di valsartan con NDMA prima, e successivamente con NDEA, e del potenziale allargamento dei prodotti interessati da queste contaminazioni ad altri sartani (in pratica tutti tranne i meno utilizzati e cioè telmisartan ed eprosartan), i prescrittori abbiano modificato in modo consistente la prescrizione di sartani.
Gli effetti di questo cambiamento (verso specialità branded, verso altri sartani o altre classi terapeutiche) potranno essere valutati solamente nei mesi a venire

Grafico 1: numero di trattati con sartani nel 2017 nell'ULSS 9 Scaligera

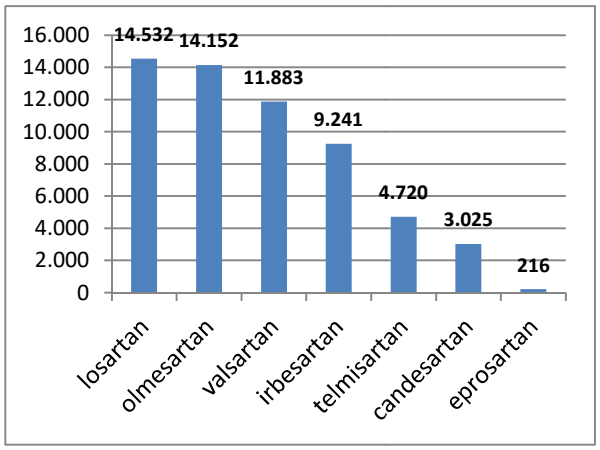
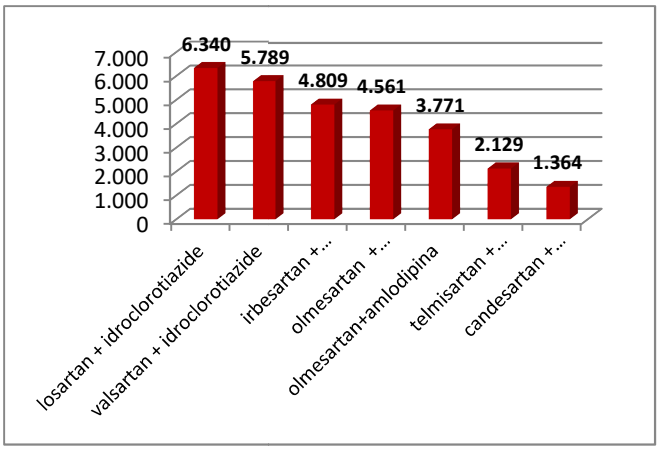


Grafico 2: numero di trattati con sartani in associazione nel 2017 nell'ULSS 9 Scaligera



Cosa fare per i pazienti attualmente in trattamento con sartani

In attesa di ricevere nuove informazioni e disposizioni da parte delle Autorità Sanitarie riguardanti il profilo di sicurezza delle specialità medicinali contenenti sartani, si propone lo schema di seguito riportato dove vengono illustrati, per ciascun principio attivo, l'avvenuta rilevazione o meno di contaminante, le decisioni assunte e le raccomandazioni da parte dell'agenzia
regolatoria per quanto riguarda le decisioni da assumere nei confronti dei pazienti già in trattamento con sartani da soli o associati.

Nell'ultima comunicazione, AIFA informa che non c'è alcun rischio immediato per i pazienti e che è più rischioso per questi interrompere improvvisamente l'assunzione dei medicinali per l'ipertensione. Pertanto i pazienti non devono interrompere alcun trattamento senza consultare il proprio medico o il farmacista[1]

sartano	Specialità implicate nella contaminazione	Ritiro dal commercio	Suggerimenti per i pazienti in trattamento
Valsartan	Varie (con NDMA e con NDEA)	Si	Proseguire la terapia con le specialità a base di Valsartan attualmente disponibili in commercio
Irbesartan	Si (Irbesartan Aurobindo)	Ritirate le specialità di Irbesartan+idroclorotia-zide Aurobindo	Proseguire la terapia con le specialità a base di Irbesartan attualmente disponibili in commercio
Losartan	Si (bassi livelli di NDEA)	Ritirate le specialità a base di Losartan prodotto dall'azienda indiana Hetero Labs	Proseguire terapia con le specialità a base di Losartan attualmente disponibili in commercio
Olmesartan	Non ancora determinato (ma la sua sintesi potrebbe portare alla formazione d'impurità a base di NDEA)	Nessuna comunicazione dei regolatori riguardo i medicinali contenenti olmesartan	Proseguire terapia
Candesartan	Non ancora determinato (ma la sua sintesi potrebbe portare alla formazione d'impurità a base di NDEA)	Risultano ritirati alcuni lotti contenenti candesartan+idroclorotiazide Mylan[15]	Proseguire terapia con le specialità a base di candesartan attualmente disponibili in commercio
Telmisartan	No	No	Proseguire terapia
Eprosartan	No	No	Proseguire terapia

Riferimenti bibliografici

1. *L'EMA rivaluta i medicinali a base di valsartan fornito da Zhejiang Huahai in seguito all'identificazione di un'impurezza. 6 luglio 2018. EMA/459276/2018*
2. *Aggiornamento sulla rivalutazione dei medicinali a base di valsartan in seguito alla rilevazione di un'impurezza nella sostanza attiva. 17 luglio 2018. EMA/485921/2018.*
3. *Aggiornamento sulla rivalutazione dei medicinali a abse di valsartan oggetto di richiamo. 2 agosto 2018. EMA/526031/2018.*
4. *Aggiornamento sulla revisione dei medicinali a base di valsartan in seguito alla rilevazione di NDMA. 10 agosto 2018. EMA/543774/2018.*
5. *Aggiornamento sui medicinali a base di valsartan prodotto dall'azienda Zhejiang Tianyu. 20 agosto 2018. EMA/562158/2018.*
6. *Aggiornamento sulla rivalutazione dei medicinali a abse di valsartan. 13 settembre 2018. EMA/585263/2018.*
7. *Valsartan: la revisione delle impurezze vienen estesa as altri medicinali della classe dei sartani. 21 settembre 2018. EMA/641563/2018.*
8. *L'ispezione europea al sito cinese di Zhejiang Hihai ha accertato la sua non conformità per la produzione di valsartan. 28 settembre 2018. EMA/671501/2018.*
9. *Le autorità dell'UE prendono ulteriori provvedimenti nel corso della revisione dei sartani. 15 ottobre 2018. EMA/703416/2018.*
10. *Il principio attivo valsartan da Mylan Laboratories in India non può essere utilizzato nei medicinali nell'UE a causa della presenza dell'impurezza NDEA. 19 Novembre 2018. EMA/809509/2018.*
11. *FDA: Updates on valsartan recalls, 27. Juli 2018; http://www.a-turl.de/?k=rabe*
12. *Health Canada: Safety information, 10. Sept. 2018; http://www.a-turl.de/?k=eune*
13. *A. Pottegard et al. Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide color study. BMJ 2018; 362:k3851.*
14. *ON VALSARTAN BIS LUNAPHARM ... welche Konsequenzen folgen daraus?. Arznei-telegramm 09/2018.*
15. *Nota Regione Veneto del 15/11/2018 n.prot: 465434. "Comunicazione AIFA relativa alla revoca dei medicinali…..".*

EFFETTI AVVERSI INVALIDANTI E POTENZIALMENTE PERMANENTI

Chinolonici e Fluorochinolonici

Cinoxacina, Acido pimemidico (chinolonici) Ciprofloxacina, Levofloxacina, Lomefloxacina, Moxifloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina, Prulifloxacina, Rufloxacina (fluorochinolonici)
Tutte le specialità

Due Note informative importanti sono state recentemente divulgate da AIFA riguardanti l'uso di antibiotici fluorochinolonici, la prima del 23 ottobre, la seconda, che coinvolge anche i chinolonici, del 16 novembre 2018.

Nella prima nota le autorità regolatorie avvertono dell'aumentato rischio di aneurisma e di dissezione dell'aorta dopo trattamento con fluorochinolonici. In base a 3 studi osservazionali, il rischio di tali eventi è raddoppiato in pazienti che assumono fluorochinolonici rispetto ai pazienti che non assumono antibiotici oppure trattati con antibiotici appartenenti ad altre classi (es: amoxicillina). Le persone anziane rappresentano la categoria più a rischio.

Altri fattori che aumentano il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta sono: storia familiare di aneurisma, preesistente aneurisma aortico o dissezione aortica, ipertensione, aterosclerosi, malattie rare quali: sindrome di Marfan, sindrome di Ehler-Danlos di tipo vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Beçet.

I fluorochinolonici, ad uso sistemico oppure inalatorio, devono essere utilizzati dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche nei pazienti a rischio per aneurisma e dissezione dell'aorta.
I pazienti in trattamento devono essere allertati su questo rischio e chiedere immediatamente assistenza medica in caso di improvviso dolore addominale, toracico o alla schiena.

La Nota del 16 Novembre è conseguente alla rivalutazione EMA degli effetti indesiderati gravi associati all'uso di antibiotici chinolonici e fluorochinolonici, sia per via sistemica che inalatoria

Gli effetti indesiderati gravi, invalidanti, di lunga durata (mesi o anni) e potenzialmente irreversibili includono: tendinite, rotture del tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi di deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e compromissione di udito, vista, gusto e olfatto Il danno al tendine (in particolare al tendine d Achille, ma anche ad altri tendini) può verificarsi entro le 48 ore successive all' inizio del trattamento con fluorochinoloni, ma il danno può anche essere ritardato a diversi mesi dopo la fine del trattamento.

Sono pazienti a maggior rischio di danno al tendine. gli anziani, i pazienti con problemi renali o che hanno avuto un trapianto di organo e quelli che sono stati trattati con un corticosteroide.

Da questa revisione ne consegue la decisione di sospendere l'AIC di tutti i chinolonici commercializzati in Italia.

Per quanto riguarda l'uso dei fluorochinolonici, questo deve essere ristretto. Queste restrizioni implicano che questi antibiotici non dovranno essere usati:

- per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (es: infezioni della gola);
- per trattare infezioni non batteriche come la prostatite cronica non batterica;
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore;
- per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri antibatterici comunemente raccomandati per tali infezioni non possano essere utilizzati.

Il trattamento con fluorochinoloni deve essere interrotto al primo segno di dolore al tendine o infiammazione e i pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento con un fluorochinolone e rivolgersi al medico in caso

di sintomi di neuropatia come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza per prevenire lo sviluppo di condizioni potenzialmente irreversibili.

1. *Fluorochinolonici ad uso sistemico ed inalatorio: rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta. Nota informative importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA 23.10.2018.*
2. *Effetti indesiderati invalidanti e potenzialmente permanenenti hanno comportato la sospensione o restrizione nell'uso di antibiotic chinolonici e fluuorochinolonici. EMA/795349/2018. 16 novembre 2018.*

RISCHIO DI TUMORI CUTANEI

Idroclorotiazide

Tutte le specialità

L'AIFA, con Nota Informativa Importante del 17 ottobre ha comunicato il risultato di due studi che hanno rilevato un aumentato rischio di alcuni tumori cutanei associato all'uso cumulativo i idroclorotiazide.

Due recenti studi farmacoepidemiologici condotti su fonti di dati nazionali danesi hanno mostrato un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e carcinoma a cellule basali (BCC) e carcinoma a cellule squamose(SCC).
L'attività fotosensibilizzante di HCTZ potrebbe agire come possibile meccanismo di sviluppo di tumore non cutaneo non melanoma (TCNM).

Nel primo studio, l'uso elevato di HCTZ (≥50.000 mg dose cumulativa) è stato associato ad un odds ratio (OR) aggiustato di 1,29 (IC 95%: 1,23-1,35) per BCC e di 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) per SCC. È stata osservata una relazione dose-risposta cumulativa per entrambi i carcinomi. Ad esempio, una dose cumulativa di 50.000 mg corrisponde a 12,5 mg di HCTZ assunti giornalmente per circa 11 anni.

Il secondo studio ha evidenziato una possibile associazione tra cancro del labbro (SCC) ed esposizione a HCTZ.
Per gli utilizzatori cronici è stata dimostrata una relazione dose-risposta cumulativa con OR aggiustato di 2,1 (IC 95%: 1,7-2,6) che aumentava fino a OR 3,9 (3,0-4,9) per pazienti che ne fanno uso elevato (~ 25.000 mg) e OR 7,7 (5,7-10,5) per la dose cumulativa più alta (~ 100.000 mg).

Il TCNM è un evento raro. I tassi di incidenza dipendono fortemente dai fenotipi cutanei e da altri fattori che portano a diversi rischi di base e tassi di incidenza diversi nei vari Paesi. I tassi di incidenza stimati variano tra le diverse regioni in Europa e **sono previsti tassi da 1 a 34 casi ogni 100.000 abitanti/anno per SCC** e da **30 a 150 ogni 100.000 abitanti/anno per BCC**.

Sulla base dei risultati dei due studi epidemiologici danesi, questo rischio potrebbe aumentare da circa 4 a 7,7 volte per SCC e 1,3 volte per BCC, a seconda della dose cumulativa di HCTZ.

A seguito di questi risultati le autorità regolatorie raccomandano:

- I pazienti che assumono HCTZ da sola o in associazione con altri farmaci devono essere informati del rischio di TCNM e devono essere avvisati di controllare regolarmente la loro cute per identificare eventuali nuove lesioni o modifiche di quelle esistenti e a segnalare al medico ogni lesione cutanea sospetta.
- Le lesioni cutanee sospette devono essere esaminate includendo possibilmente esami istologici di biopsie.
- I pazienti devono essere avvertiti di limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV e utilizzare una protezione adeguata quando esposti alla luce solare e ai raggi UV, per ridurre al minimo il rischio di cancro della pelle.
- L'uso di HCTZ deve essere attentamente valutato in pazienti che hanno avuto un precedente tumore della cute.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio Illustrativo (FI) di tutti i prodotti interessati saranno aggiornati per informare sul rischio di questi tumori correlato all'uso d'idroclorotiazide.

1. *Idroclorotiazide- Rischio di tumori cutanei non melanoma (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose). Nota Informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'AIFA. 17 Ottobre 2018*

ACE-INIBITORI E RISCHIO DI CANCRO

Benazepril, Captopril, Enalapril, Cilazapril, Delapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Quinapril, Ramipril, Perindopril, Spirapril, Trandolapril, Zofenopril

Tutte le specialità

Classe A

Uno studio di coorte ha rilevato che l'uso di farmaci ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione era associato ad un aumento del rischio di cancro al polmone del 14% rispetto alla terapia con sartani . Hazard Ratio (HR)_=1.14 (IC95% 1.01-1.29)

Lo studio ha coinvolto 992.061 pazienti che iniziavano il trattamento antiipertensivo tra l' 1 gennaio 1995 e il 31 dicembre 2015 e sono stati seguiti fino il 31 dicembre 2016 (media 6,4 anni).

Gli HR aumentavano progressivamente con l'aumentare della durata del trattamento, con una soglia già evidente dopo i 5 anni di uso (HR= 1.22, 1.06 -1.40), che diventava 1.31,(1.08 to 1.59) dopo 10 anni di uso.

Alcune metanalisi di RCT, svolte finora, non erano riuscite a rilevare una correlazione fra l'uso di ACE-inibitori e cancro in generale né di cancro al polmone, anche perché non erano stati disegnati per questo obiettivo e la loro durata era piuttosto breve.

Tuttavia l'associazione tra ACE-inibitori e cancro al polmone ha una plausibilità biologica in quanto questi farmaci producono un accumulo di bradichinine nei polmoni, che agirebbero attraverso vari meccanismi stimolando la crescita tumorale.

Gli ACE-inibitori possono anche provocare un accumulo di sostanza P, anch'essa associata alla proliferazione tumorale e all'angiogenesi.

I sartani, a differenza degli ACE-inibitori, pur agendo sul sistema renina-angiotensina non sono stati associati all'accumulo di neuro peptidi nel polmone.
L'incremento nel rischio di cancro al polmone è modesto ma, attesa l'ampia fascia di popolazione trattata con questi farmaci, potrebbero tradursi in un numero elevato di pazienti a rischio.

Trattandosi di uno studio osservazionale, quindi soggetto a potenziali bias, occorrerebbe replicarlo in altri contesti, al fine di ottenere dati più solidi, da tradurre in strategie terapeutiche dotate di un più ampio margine di sicurezza

1. BM Hicks et al: Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. BMJ 2018;363:k4209

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO
G.U. e Normativa regionale dal 10.09.2018 al 15.12.2018

A cura di Federica Schievenin . Farmacista. ULSS 1 Dolomiti

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

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

– **Alectinib (Alecensa®)**: indicato in monoterapia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK). Inoltre, il farmaco è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di I livello HUB e i centri di II livello SPOKE già definiti nel decreto n. 37 del 28.03.2017, specificando che la prescrizione da parte dei centri SPOKE potrà avvenire solamente attraverso il **Piano di Cura Regionale** condiviso con il centro HUB.

– **Dinotuximab beta (Quarziba®) – decreto di aggiornamento**: indicato per il trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali. Inoltre, il farmaco è indicato per il trattamento del neuroblastoma in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** l'AO di Padova (UOC Oncoematologia Pediatrica) e l'AOUI di Verona (UOC Oncoematologia Pediatrica).

– **Midostaurina (Rydapt®)**: indicato in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con LMA di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di riferimento sovra aziendali di I livello.

– **Decitabina (Dacogen®)**: indicato per il trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di LAM de novo o secondaria in base alla classificazione OMS, e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di riferimento sovra aziendali di I livello e i centri periferici di II livello.

– **Ibrutinib (Imbruvica®)**: indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con LLC precedentemente non trattata. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di riferimento sovra aziendali di I livello e i centri periferici di II livello.

– **Sarilumab (Kevzara®) e Tofacitinib (Xeljanz®)**: indicati in combinazione con metotrexato per il trattamento dell'artrite reumatoide 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). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le UO di Area reumatologica di cui al decreto n. 81 del 09.07.2018.

– **Dupilumab (Dupixent®)**: indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti eleggibili per la terapia sistemica. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le UO di area dermatologica, di cui al decreto n. 81 del 09.07.2018.

– **Niraparib (Zejula®)**: indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di I livello HUB e i centri di II livello SPOKE già definiti nel decreto n. 37 del 28.03.2017.

– **Avelumab (Bavencio®)**: è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel metastatico. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** lo IOV (UOC Oncologia) e l'AOUI di Verona (UOC Oncologia).

– **Ribociclib (Kisquali®):** in combinazione con un inibitore dell'aromatasi è indicato come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di I livello HUB e i centri di II livello SPOKE già definiti nel decreto n. 37 del 28.03.2017.

– **Regorafenib (Stivarga®)**: indicato in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da epatocarcinoma precedentemente trattati con sorafenib. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di I livello HUB e i centri di II livello SPOKE già definiti nel decreto n. 37 del 28.03.2017.

– **Nivolumab (Opdivo®) – decreto di aggiornamento**: nivolumab ora è indicato anche per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali e trattamento con brentuximab vedotin. **Per questa indicazione terapeutica sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i centri di riferimento sovra aziendali di I livello e i centri periferici di II livello.

– **Ocrelizumab (Ocrevus®)**: indicato per il trattamento della sclerosi multipla. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le UO già definite quali centri Hub e Spoke PS di cui all'Allegato A del decreto n. 104 del 08.08.2017. Si ricorda che la prescrizione di ocrelizumab deve avvenire tramite **compilazione della Scheda cartacea di prescrizione** come stabilito da AIFA (GUn. 204 del 03.09.2018).
Il Decreto inoltre integra l'elenco dei Centri Spoke PS includendovi anche l'UOC Neurologia dei PO di Cittadella e Camposamiero (ULSS 6 Euganea).

– **Everolimus (Votubia®)**: indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti dai due anni di età in su con crisi epilettiche focali refrattarie, con o senza generalizzazione secondaria, associate al complesso sclerosi tuberosa (TSC). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** l'AOUI di Verona (UO Neurologia A e B, UOC Neuropsichiatria infantile) e l'AO di Padova (UOC Clinica Neurologica e UOC Neuropsichiatria infantile).

– **NAO** : integrazione dell'elenco dei centri regionali autorizzati alla prescrizione per l'indicazione "Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti". **Come centro autorizzato alla prescrizione è individuata anche** l'UOC Chirurgia Vascolare dell'AOUI di Verona.

– **Tacrolimus** per l'indicazione profilassi del rigetto **– integrazione centri autorizzati alla prescrizione**: l'UOC Nefrologia del PO di Vicenza, prima autorizzata solo al rinnovo del PT, ora è autorizzata anche alla redazione dello stesso.

– **Idebenone (Raxone®) – decreto di aggiornamento**: indicato per il trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber. **Come centro autorizzato alla prescrizione è individuata anche** l'UOS Ipovisione e riabilitazione visiva dell'Ospedale S. Antonio di Padova.

– **Follitropina delta (Rekovelle®)**: indicato nella stimolazione ovarica per lo sviluppo di follicoli multipli nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita, come la fecondazione in vitro o un ciclo di iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** i Centri già individuati per i farmaci prescrivibili con Nota AIFA 74 (Allegato A DGR n. 1451/2018).

Decreto n. 106 del 05.09.2018
Decreto n. 114 del 24.09.2018
Decreto n. 122 del 16.10.2018
Decreto n. 127 del 22.10.2018
Decreto n. 129 del 31.10.2018
Decreto n. 130 del 31.10.2018
Decreto n. 133 del 07.11.2018
Decreto n. 134 del 07.11.2018
Decreto n. 140 del 07.12.2018
Decreto n. 141 del 07.12.2018
Decreto n. 143 del 11.12.2018
Decreto n. 144 del 11.12.2018

Legge 648/96

- A partire dal 13.09.2018 il medicinale **nicotinamide è inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento chemopreventivo per lo sviluppo di nuovi tumori cutanei epiteliali, in soggetti con una storia di almeno due carcinomi cutanei, spino cellulari o basocellulari, dopo intervento chirurgico".

- A partire dal 13.09.2018 il medicinale **lenalidomide è eliminato** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "utilizzo nei linfomi mantellari MCL recidivati-refrattari a precedenti trattamenti chemioterapici per i quali non si ravvisano alternative terapeutiche e non candidabili a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche". Il motivo dell'esclusione è la **definizione del regime di rimborsabilità e prezzo** per la stessa indicazione terapeutica (GU n. 119 del 24.05.2018).

- **E' prorogato l'inserimento** del medicinale **siero antilinfocitario di cavallo (ATGAM®)** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "terapia dell'aplasia midollare acquisita dopo fallimento del trattamento con siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline®).
- A partire dal 23.10.2018 il medicinale **rituximab (originatore e biosimilare) è inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della polineuropatia associata ad anticorpi anti-MAG".

Determina del 31.08.2018 in G.U. n. 212 del 12.09.2018
Determina del 15.10.2018 in G.U. n. 246 del 22.10.2018

Aggiornamento della Nota AIFA 95

La determinazione AIFA del 17 settembre 2018, con decorrenza dal 23 ottobre 2018, riporta l'aggiornamento della Nota AIFA 95 riguardante la **prescrizione dei farmaci topici per la cheratosi attinica a carico del SSN**.

Rispetto alla precedente versione si segnala l'aggiunta del farmaco 5-Fluorouracile/Acido salicilico per le localizzazioni al viso e/o cuoio capelluto (esclusivamente per lesioni di grado I/II localizzate al viso e/o cuoio cappelluto calvo).

Determina del 17.09.2018 in G.U. n. 223 del 25.09.2018

Aggiornamento della Nota AIFA 66

La determinazione AIFA del 10 ottobre 2018, con decorrenza dal 23 ottobre 2018, riporta l'aggiornamento della Nota AIFA 66 riguardante la **prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN**.

Rispetto alla precedente versione si segnala la strutturazione della Nota con la previsione di due condizioni di cui una è rimasta quella dei "FANS" in monoterapia" mentre l'altra è una novità ed è rappresentata dai "FANS in associazione fissa con altri analgesici", prescrivibili per "il trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente". In tale categoria è stata inserita l'associazione ibuprofene/codeina.

Determina del 10.10.2018 in G.U. n. 246 del 22.10.2018

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

Il Decreto del Ministero della Salute del 12.10.2018 aggiorna le tabelle contenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 309/90 e successive modificazioni.

Risultano aggiunte nella Tabella I le seguenti sostanze: 3-Fenilpropanoilfentanil, 4-Fluoroisobutirfentanil (4F-iBF), Benzodiossolfentanil, Benzilfentanil, Benzoilfentanil, Carfentanil, Ciclopentilfentanil, Ciclopropilfentanil, Metossiacetilfentanil, Tetraidrofuranilfentanil (THF-F), Tetrametilciclopropanfentanil e Tiofenefentanil.

Decreto del 12.10.2018 in G.U. n. 255 del 02.11.2018

Documento regionale di approfondimento sui medicinali biosimilari – aggiornamento

Il Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 112 del 13.09.2018 recepisce il "**Documento regionale di approfondimento sui Medicinali Biosimilari**", licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta di maggio 2018.
Il Decreto prevede quanto segue:

- Per i **pazienti NAIVE**, è fortemente raccomandato che il medico prescriva il farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale d'acquisto;

- Per i **pazienti già in terapia**, è opportuno che il medico favorisca il più possibile l'impiego del farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale d'acquisto, proponendo al paziente la sostituzione del farmaco sulla base di quanto riportato da AIFA ovvero: "il rapporto beneficio rischio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento e viceversa".

Qualora il medico prescrittore, in alcuni casi selezionati, ritenga necessario utilizzare il farmaco a prezzo superiore rispetto a quello di gara, dovrà predisporre una **sintetica ma esaustiva relazione** in cui vengano documentate le ragioni cliniche di tale scelta e/o le motivazioni acquisite dal paziente.

Solo ed esclusivamente a fronte di tale motivata richiesta, la Farmacia Ospedaliera potrà procedere all'approvvigionamento e distribuzione del farmaco prescritto.

Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 112 del 13.09.2018
Nota prot. n. 399225 del 02.10.2018 del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici della Regione Veneto

Modalità e criteri di prescrizione ed erogazione dei preparati addensanti a favore delle persone con grave disfagia affette da malattie neuro-degenerative

La DGR n. 1450 del 08.10.2018 definisce modalità e criteri di prescrizione ed erogazione dei **preparati addensanti** a favore delle persone con grave disfagia affette da malattie neuro-degenerative così come stabilito dal **DPCM 12.01.2017** di definizione dei **nuovi LEA**.

La **prescrizione a carico del SSN** dei preparati addensanti va riservata ai pazienti affetti da **malattie neuro-degenerative con disfagia grave** (**grado 4** valutato tramite Test del bolo d'acqua).

Per malattie neuro-degenerativa si intende malattia di Alzheimer, demenze, sclerosi multipla, morbo di Parkinson e altre malattie extrapiramidali.

La prescrizione a carico del SSN può essere effettuata esclusivamente da parte degli **specialisti neurologo, gastroenterologo, otorinolaringoiatra, medico dietologo o geriatra** operanti all'interno delle strutture pubbliche e private accreditate della Regione Veneto. In aggiunta, nei casi in cui il **paziente** sia **allettato** e quindi impossibilitato ad accedere ad una visita specialistica, la prescrizione può essere effettuata **anche** dal **MMG**.

Per tutti gli altri pazienti affetti da **malattie neurologiche neuro-degenerative rare** (es. SLA, distrofia muscolare, miastenia grave e atassie cerebellari), i preparati addensanti sono prescrivibili attraverso **PTP personalizzato** redatto attraverso il **sistema informatico delle malattie rare** dal medico specialista abilitato operante in centri accreditati dalla Regione Veneto.

Possono essere erogati solo prodotti aggiudicatari di gara regionale per un massimo di: 5 barattoli/mese di addensante in polvere a base di gomma di xanthan (confezione da 125g); 8 barattoli/mese di addensante in polvere a base di amidi (confezione da 227g)
La DGR delibera:

- di adottare il **modulo per la prescrizione ed erogazione** dei preparati addensanti (**Allegato B**) della **validità massima di 6 mesi (rinnovabile)**, nelle more dell'implementazione di un apposito modulo informatizzato regionale.

- di adottare un **modulo di richiesta apposito** (**Allegato C**) per i pazienti **domiciliati in Veneto ma residenti fuori Regione** da utilizzarsi per acquisire la preventiva autorizzazione da parte dell'Azienda ULSS di residenza dell'assistito prima di procedere alla dispensazione degli addensanti stessi.

DGR n. 1450 del 08.10.2018
Nota prot. n. 448253 del 05.11.2018 del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici della Regione Veneto

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)
8 settembre 2018 – 8 dicembre 2018

A cura di: Roberta Zimol. Farmacista ULSS 9 Scaligera

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Asfotase alfa	Strensiq® - Alexion Pharma Italy 12 fl 40 mg/ml 0,45 ml (prezzo in definizione) 12 fl 40 mg/ml 0,7 ml (prezzo in definizione) 12 fl 40 mg/ml 1 ml (prezzo in definizione) 12 fl 100 mg/ml 0,8 ml (prezzo in definizione) Classe: C Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti di riferimento per la diagnosi e il trattamento della ipofosfatasia Medicinale orfano	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con ipofosfatasia ad esordio pediatrico, per il trattamento delle manifestazioni ossee della malattia.
Candesartan/ amlodipina	Candetens® - Errekappa Euroterapici 28 cps 8 mg + 5 mg (€ 7,58) 28 cps 16 mg + 5 mg (€ 8,94) 28 cps 8 mg + 10 mg (€ 9,76) 28 cps 16 mg + 10 mg (€ 11,12) Classe: A Ricetta: RR	Terapia di sostituzione per il trattamento dell' ipertensione essenziale in pazienti adulti la cui pressione arteriosa è già controllata adeguatamente con candesartan e amlodipina somministrati in concomitanza agli stessi livelli di dose.
Cariprazina	Reagila® - Recordati 30 cps 1,5 mg (€ 67,50) 30 cps 3 mg (€ 67,50) 30 cps 4,5 mg (€ 67,50) 30 cps 6 mg (€ 67,50) Classe: A PHT Ricetta: RR	Trattamento della schizofrenia in pazienti adulti.
Fluouracile/ Acido salicilico	Actikerall® - Almirall soluz cut 1fl 5 + 100mg/g (€ 60,69) Classe: A Nota Aifa 95 Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo)	Trattamento topico di cheratosi attiniche ipercheratosiche leggermente rilevabili al tatto e/o moderatamente spesse (grado I/II) in pazienti adulti immunocompetenti. L'intensità dei gradi I/II si basa sulla scala a 4 punti di Olsen et al. (1991). Secondo la Nota Aifa 95, la prescrizione a carico del SSN è limitata a pazienti con lesioni multiple in numero ≥ 6 per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto

Follitropina delta	Rekovelle® - Ferring sc 1cartuccia + 3 aghi 12 mcg/0,36 ml (€ 167,84) sc 1cartuccia + 6 aghi 36 mcg/1,08 ml (€ 503,51) sc 1cartuccia + 9 aghi 72 mcg/2,16 ml (€ 1.007,01) Classe: A Nota Aifa 74 PT PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ginecologo)	Stimolazione ovarica controllata per lo sviluppo di follicoli multipli nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (assisted reproductive technologies, ART), come la fecondazione in vitro (in vitro fertilisation, IVF) o un ciclo di iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). Non c'è esperienza di studi clinici nel protocollo lungo con agonista del GnRH.
Letermovir	Prevymis® - MSD Italia 28 cpr riv 480 mg (€ 13.863,36) Classe: A PHT Ricetta: RR, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (ematologo, infettivologo) Registro AIFA La Regione Veneto ha stabilito, che per i farmaci sottoposti a Registro Aifa, l'erogazione è riservata alla distribuzione diretta Innovatività terapeutica	Profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.
Opicapone	Ongentys® - Bial Italia 30 cps 50 mg (€ 207,95) Classe: A PT PHT Ricetta: RR	Terapia aggiuntiva alle combinazioni di levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi (DOPA decarboxylase inhibitors, DDCI) in pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Avelumab	**Bavencio**® - Merck Serono ev 1fl **20mg/ml** 10ml (€ 985,55 ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Registro AIFA *Medicinale orfano* *Innovatività terapeutica condizionata*	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (*Merkel Cell Carcinoma, MCC*) metastatico.

Dupilumab	**Dupixent®** - Sanofi 2 siringhe **300 mg** 2 ml (€ 1,280,00 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo) Registro AIFA *Innovatività terapeutica*	Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti eligibili per la terapia sistemica.
Guselkumab	**Tremfya®** - Janssen Cilag sc 1 siringa **100mg/1ml** (€ 2.062,98 ex factory) Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo) Scheda di prescrizione cartacea dei farmaci biologici per la psoriasi a placche *In Regione Veneto compilazione della scheda regionale informatizzata*	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.
Inotuzumab ozogamicin	**Besponsa®** - Pfizer inf 1fl **1 mg** (€ 10.460,00 ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Registro AIFA *Medicinale orfano* *Innovatività terapeutica condizionata*	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI).
Niraparib	**Zejula®** - Tesaro Bio Italy 56 cps **100 mg** (€ 5.175,05 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo) Registro AIFA *Innovatività terapeutica condizionata*	Come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

Ustekinumab	Stelara® - Janssen Cilag sc fl **45 mg** 0,5ml (€ 2.842,88 ex factory) sc fl **90 mg** 0,5ml (€ 2.842,88 ex factory) ev fl **130 mg** 26ml (€ 2.842,88 ex factory) Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, gastroenterologo) Scheda di prescrizione cartacea *In Regione Veneto compilazione della* *scheda regionale informatizzata*	Trattamento di pazienti adulti affetti da **malattia di Crohn** attiva di grado da moderato a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie. *Le confezioni già in commercio di ustekinumab 45 mg e 90 mg sono indicate anche per la psoriasi a placche e artrite psoriasica. La confezione da 130 mg è entrata in commercio a settembre 2018 e presenta solo l'indicazione per la malattia di Crohn.* **Indicazione rimborsata SSN**: *Il trattamento a carico del SSN è limitato a:* *Malattia di Crohn moderata/grave (HBI HARVEY-BRADSHAW INDEX ≥ 8) in aggiunta o meno alla terapia convenzionale (aminosalicilati e /o steroidi e /o immunosoppressori), in presenza di almeno una delle seguenti situazioni cliniche:* *-dipendenza da un trattamento con steroide per via sistemica, in presenza di resistenza, intolleranza o bilancio beneficio/rischio valutabile come negativo per immunosoppressori;* *-resistenza o intolleranza /controindicazioni alla terapia steroidea orale.* *e che hanno avuto una risposta inadegutata (primary failure), hanno perso la risposta (secondary failure) o sono intolleranti/hanno controindicazioni a farmaci biologici anti-TNF α*

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	*Specialità/Ditta* *Prezzo al pubblico*	*Indicazioni*
Calcio trisodio pentetato	Technescan DTPA® Mallinckrodt Medical B.V. Kit 5 fl 10 ml (€ 770,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Medicinale solo per uso diagnostico. La soluzione ottenuta dalla radiomarcatura con sodio pertecnetato (^{99m}Tc) soluzione iniettabile, puo' essere usata: a) per via **endovenosa**: scintigrafia renale dinamica per perfusione, studi funzionali e del tratto urinario. Misurazione del tasso di filtrazione glomerulare. Angiografia cerebrale e scintigrafia cerebrale. Come metodo alternativo, quando la tomografia computerizzata e/o la risonanza magnetica non sono disponibili; b) per **inalazione**: *immaging* della ventilazione polmonare; c) per via **orale:** studi del riflusso gastro-esofageo e dello svuotamento gastrico.
Fluticasone/ umeclidinio/ vilanterolo	Elebrato® Glaxosmithkline Trelegy® Glaxosmithkline 30 dosi **92+55+22 mcg** (€ 104,04) Classe: CNN Ricetta: RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (allergologo, geriatra, internista, pneumologo)	Trattamento di mantenimento nei pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati dalla combinazione di un corticosteroide per via inalatoria e un β_2 agonista a lunga durata d'azione.
Gemtuzumab	Mylotarg® Pfizer ev 1fl **5 mg** (€ 18.700,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	In combinazione a terapia con daunorubicina (DNR) e citarabina (AraC) per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 15 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) CD33-positiva *de novo*, precedentemente non trattata, ad eccezione della leucemia promielocitica acuta (LPA).

Padeliporfina	Tookad® Steba Biotek S.A. ev 1fl **183 mg** (€ 10.361,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	In monoterapia per pazienti adulti affetti da adenocarcinoma della prostata unilaterale, a basso rischio e non trattato precedentemente, con un' aspettativa di vita ≥10 anni e: - stadio clinico T1c o T2a; - punteggio Gleason ≤6, sulla base di tecniche bioptiche ad alta risoluzione; - PSA ≤10 ng/mL; - 3 prelievi bioptici positivi per tumore con una lunghezza massima del tumore pari a 5 mm in uno qualsiasi dei prelievi o 1-2 prelievi positivi per tumore con interessamento tumorale ≥50% in uno qualsiasi dei prelievi o una densità del PSA (PSA density) ≥0,15 ng/mL/cm^3.
Treosulfan	Treosulfan Tillomed® Tillomed Italia 5 fl polv **5 g** (€ 4.900,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento palliativo del cancro ovarico epiteliale avanzato dopo almeno una linea di terapia standard.
Velmanasi alfa	Lamzede® Chiesi Farmaceutici ev **2 mg/ml** 10 mg 1fl (€ 2.011,57) Classe: CNN Ricetta: OSP	Terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento di manifestazioni non neurologiche in pazienti affetti da alfa-mannosidosi da lieve a moderata.

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
VARDENAFIL Farmaci utilizzati nella disfunzione erettile - G04BE09	Vardenafil Zentiva® 4 cpr riv **5 mg**	€ 10,25	C	RR
	Vardenafil Mylan® 4 cpr riv **5 mg**	€ 16,15		
	Vardenafil Mylan® 2 cpr riv **10 mg**	€ 16,15		
	Vardenafil Zentiva® 4 cpr riv **10 mg**	€ 20,50		
	Vardenafil KRKA® 4 cpr riv **10 mg**	€ 30,00		
	Vardenafil Mylan® 4 cpr riv **10 mg**	€ 32,30		
	Vardenafil Zentiva® 4 cpr riv **20 mg**	€ 39,00		
	Vardenafil KRKA® 4 cpr riv **20 mg**	€ 52,00		
	Vardenafil Mylan® 4 cpr riv **20 mg**	€ 61,20		
	Vardenafil Mylan® 12 cpr riv **20 mg**	€ 46,08	A PHT PT Nota Aifa 75	

NUOVI BIOSIMILARI

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo (ex-factory)	Classe	Ricetta
ADALIMUMAB Immuno-soppressori - L04AB04	Imraldi® sc 2 sir **40 mg** 0,8 ml	€ 684,71	H	RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oftalmologo, reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista, pediatra) Scheda di prescrizione cartacea per colite ulcerosa, psoriasi a placche e spondiloartrite assiale non radiografica *In Regione Veneto compilazione della scheda regionale informatizzata*
	Imraldi® sc 2 sir **40 mg** 0,8 ml			
	Amgevita® Sc 1 sir **20 mg** 0,4ml	€ 192,87		
	Amgevita® Sc 2 sir **40 mg** 0,8 ml	€ 771,50		
	Amgevita® sc 2 penne **40 mg** 0,8 ml			

NUOVO DOSAGGIO DI BIOSIMILARE

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo (ex factory)	Classe	Ricetta
TRASTUZUMAB Anticorpi monoclonali - L01XC03	Kanjinti® ev 1fl **420 mg**	€ 1.294,6	H	RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo)

RICLASSIFICAZIONI DALLA CLASSE CNN

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo (ex factory)	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
DARUNAVIR/ COBICISTAT/ EMTRICITABINA/ TENOFOVIR	Symtuza® 30 cpr **800+150+200+10 mg**	€ 902,79	H RNRL (infettivo-logo)	Trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di età ≥ 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg).
RIBOCICLIB	Kisqali® 42 cpr riv **200 mg** 63 cpr riv **200 mg**	€ 2.887,31 € 4.330,96	H RNRL (oncologo) Innovatività terapeutica condizionata Registro AIFA	In combinazione con un inibitore dell'aromatasi è indicato come terapia iniziali a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2).