

MARZO 2019

InfoFarma

Informazione Indipendente e Aggiornamento Sanitario

NUMERO 1

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA



EDITORIALE

Incertezza sull'efficacia degli omega-3

FORUM CLINICO

- ▶ Il punto sugli Omega-3
- ▶ Uso degli Omega-3 nell'ULSS 9
- ▶ Le Linee guida europee per l'ipertensione arteriosa
- ▶ Migliorare la Lista di Trasparenza

Novità sulle Reazioni Avverse

Sintesi Normativa in Ambito Sanitario

dal 16 dicembre 2018 al 15 marzo 2019

ATTUALITA' IN TERAPIA

- ▶ Cariprazina
 - ▶ Nuove entità terapeutiche (NET)
- dal 9 dicembre 2018 al 15 marzo 2019

INCERTEZZA SULL'EFFICACIA DEGLI OMEGA-3

A cura di Luigi Bozzini

Come è noto, l'interesse e la ricerca sugli omega-3 traggono origine dall'osservazione che tra gli Inuit della Groenlandia il tasso di malattie cardiovascolari è molto basso. A partire dalla fine degli anni 70, una serie di indagini ha evidenziato che questa popolazione, nonostante il consumo di una dieta particolarmente ricca di grassi di animali marini, mostrava bassi livelli di colesterolo LDL e trigliceridi, e più alti di colesterolo HDL, rispetto a valori di confronto di altre popolazioni occidentali.

L'olio di pesce è una ricca fonte di acidi grassi polinsaturi a catena lunga omega-3, acido eicosapentaenoico (EPA) ed acido docosaesaenoico (DHA), e ad essi è stata attribuita l'azione benefica a livello cardiovascolare negli Inuit. Tale ipotesi ha generato di seguito un numero assai elevato di studi – epidemiologici, sugli animali, sull'uomo - per esplorare questo e altri effetti degli acidi grassi omega-3 sul metabolismo e la salute umana. Il campo d'indagine su tali acidi grassi si è notevolmente ampliato, tanto da suggerire la loro utilità nel ridurre il rischio di neoplasie, di malattie infiammatorie intestinali, artrite reumatoide, asma, diabete, declino cognitivo ed altro.

Ma, restando nel campo della patologia cardiovascolare, fa un certo effetto osservare che, tra gli studi clinici più importanti attuati (Tabella 1, pagina 2), i primi cinque condotti dal 1989 al 2008 mostravano l'efficacia degli omega-3 (soprattutto in prevenzione CV secondaria), mentre in quelli dei 10 anni successivi non era emerso alcun beneficio sia nella prevenzione primaria che secondaria. In particolare, gli studi ultimamente pubblicati VITAL e ASCEND e una metanalisi di grandi dimensioni (pagina 5) sembravano porre fine alla diatriba dimostrando che gli omega-3, utilizzati come farmaci o come integratori, non hanno alcun effetto protettivo sul rischio di malattie cardiovascolari.

In controtendenza, dopo una fila di indagini sui falliti benefici degli oli di pesce, un ulteriore studio, REDUCE-IT, dimostrerebbe una sostanziale loro efficacia nei confronti dei principali eventi avversi cardiovascolari. Il condizionale qui è d'obbligo, sia perché la conduzione dello studio e l'elaborazione dei dati e dei risultati è stata del tutto affidata ai produttori del farmaco utilizzato nella sperimentazione, sia in quanto sono necessari ulteriori studi per confermare questi effetti benefici (pagina 6).

Un aspetto di REDUCE-IT è che il farmaco è stato utilizzato a una posologia molto più elevata di EPA (4 g/die) rispetto a quanto è stato testato negli altri studi clinici. La speranza è che i risultati delle future indagini siano inconfutabilmente favorevoli, altrimenti si dovranno ammassare inutilmente quantità sempre maggiori di pesce peggiorando ancora più il disastro ecologico conseguente ad una rapida diminuzione della popolazione ittica mondiale.

Il risultato degli studi sugli omega-3 in ambito cardiovascolare avrà certamente uno specifico riflesso sull'attività dell'autorità regolatoria in ambito farmaceutico, sia europeo che nazionale. Già l'EMA, in base ad una rivalutazione dei vari dati raccolti nel corso degli anni, ha concluso che i medicinali a base di omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di eventi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto e che questi prodotti non saranno più autorizzati per tale uso (pagina 10). Quanto emerge dagli studi finora condotti e da quelli in fase di attuazione potranno ripercuotersi sulla prescrizione a carico del SSN degli omega-3 in pazienti con sindrome coronarica acuta in atto o pregressa (Nota 94)*.

**Su questa Nota si rimanda ad un articolo di A Donzelli – L. Mascitelli pubblicato su Infofarma n.6/2013*

IL PUNTO SUGLI OMEGA-3

A cura di L. Bozzini Farmacista, Verona.

Premessa

I risultati di alcuni decenni di ricerca su larga scala sull'utilità degli omega-3 per la salute dell'uomo, in particolare su outcome cardiovascolari e mortalità, appaiono piuttosto controversi. Il dibattito è tuttora aperto: se, da una parte, si sottolinea un effetto protettivo su diverse manifestazioni cliniche della patologia cardiovascolare, dall'altra, si sostiene che l'assunzione di integratori omega-3 non giova alla salute del cuore o non riduce il rischio di ictus o morte per qualsiasi causa. La **Tabella 1** riporta i principali studi randomizzati controllati (RCT) e metanalisi sugli omega-3 eseguiti in tale ambito negli ultimi 40 anni.

Tabella 1. Principali studi e metanalisi sugli omega-3 nelle patologie cardiovascolari*

Studio	Disegno studio	Numero pazienti	Trattamento	Follow-up	OUTCOME
DART¹ 1989	RCT di prevenzione secondaria	2.033	200-400 g di pesce alla settimana	2 anni	Riduzione mortalità del 29%
GISSI Prevenzione² 1999	RCT di prevenzione secondaria	11.324	882 mg EPA e DHA al giorno	3,5 anni	Riduzione di mortalità e di eventi CV del 15-20%
DART-2³ 2003	RCT di prevenzione secondaria	3.114	2 porzioni di pesce/settim. o 3 caps/die di olio di pesce (170 mg EPA + 115 mg DHA/cps)	3,9 anni	Più alte mortalità cardiaca e morte cardiaca improvvisa
JELIS⁴ 2007	RCT di prevenzione primaria e secondaria	18.645	1,8 g/die di EPA	4,6 anni	Riduzione di eventi coronarici del 19% in soggetti con CAD; nessun beneficio in prevenzione primaria
GISSI-HF⁵ 2008	RCT di prevenzione secondaria	6.975	840 mg/die di EPA e DHA	3,9 anni	Riduzione mortalità del 29% e di ospedalizzazione dell'8%
Alpha Omega⁶ 2010	RCT di prevenzione secondaria	4.837	226 mg EPA e 150 mg DHA al giorno	3,4 anni	Nessun beneficio
OMEGA⁷ 2010	RCT di prevenzione secondaria	3.851	460 mg EPA e 380 mg DHA/die (vs olio oliva controllo)	1 anno	Nessun beneficio
SU.FOL.OM3⁸ 2010	RCT di prevenzione secondaria	2.501	600 mg/die di EPA e DHA	4,7 anni	Nessun beneficio
ORIGIN⁹ 2012	RCT di prevenzione secondaria	12.536	465 mg EPA e 375 mg DHA al giorno (vs olio oliva controllo)	6,2 anni	Nessun beneficio
Rizos et al.¹⁰ 2012	Metanalisi di 20 RCT	68.680	1000 mg/die di EPA e DHA (mediana)	-	Nessun beneficio
Risk and Prevention¹¹ 2013	RCT di prevenzione primaria	12.513	850 mg/die di EPA e DHA (vs olio oliva controllo)	5 anni	Nessun beneficio
AREDS2¹² 2014	RCT di prevenzione primaria	4.203	650 mg EPA e 350 mg DHA al giorno	4,8 anni	Nessun beneficio
ASCEND¹³ 2018	RCT di prevenzione primaria	15.480	1 g/die di omega-3 (vs olio oliva controllo)	7,4 anni	Nessun beneficio
REDUCE-IT¹⁴ 2018	RCT di prevenzione secondaria	8.179	4 g/die EPA-etile	4,9 anni	Riduzione del 25% di eventi CV maggiori
Aung T et al.¹⁵ 2018	Metanalisi 10 RCT	77.917	EPA da 226 a 1800 mg/die DHA da 150 a 1700 mg/die	Almeno 1 anno	Nessun beneficio
VITAL¹⁶ 2018	RCT di prevenzione primaria	25.871	1 g/die omega-3 (460 mg EPA e 380 mg/DHA)	5,3 anni	Nessun beneficio

*La Tabella è tratta, con modifiche, da: Goel A et al. "Fish, fish oils and cardioprotection: promise or fish tale?" Int. J. Mol. Sci. 2018, 19(12), 3703; <https://doi.org/10.3390/ijms19123703>

Su *New England Journal of Medicine* sono di recente comparsi due articoli gemelli sui risultati di uno studio randomizzato (VITAL), di grandi dimensioni per numero di partecipanti e durata del follow-up, che ha valutato l'efficacia della vitamina D e di acidi grassi marini omega-3 nella prevenzione di eventi cardiovascolari e di neoplasie^{16,17}.

Nel n. 4 di InfoFarma 2018¹⁸ è stato illustrato e commentato il primo di tali articoli¹⁷, quello relativo alla vitamina D, insieme alle conclusioni di una metanalisi sugli effetti (scarsi) della vitamina D nei confronti dell'apparato muscolo scheletrico¹⁹, e alcune parti di un articolo apparso su *New York Times*²⁰ fortemente critico sull'impiego molto diffuso in medicina della vitamina D.

In questo numero di InfoFarma sono presi in esame i risultati dello studio VITAL relativi all'impiego degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione delle malattie a carico del sistema cardiovascolare e neoplasie¹⁶. Sono inoltre commentati altri tre studi di grandi dimensioni sugli omega-3¹³⁻¹⁵, apparsi in letteratura nel 2018.

STUDIO VITAL SUGLI Ω -3¹⁶

Obiettivi principali

Valutare in adulti sani i benefici di tipo cardiovascolare e neoplastico dell'apporto di acidi grassi marini 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 segnalati nel corso degli anni soprattutto da studi osservazionali. I risultati relativi a questi end-point secondari saranno resi noti in un secondo tempo.

Endpoint primari

- Eventi cardiovascolari maggiori (composito di infarto del miocardio + ictus + morte per cause cardiovascolari)
- Cancro invasivo di ogni tipo

Endpoint secondari

- I singoli componenti dell'endpoint CV primario
- Endpoint primario composito + rivascolarizzazione coronarica
- Neoplasie sito-specifiche
- Morte per cancro

Disegno dello studio ed arruolamento

- Lo studio, in doppio cieco controllato verso placebo, prevedeva l'arruolamento di almeno 20.000 partecipanti sani.
- Il numero di persone incluse a random sono state: 12.933 trattate con acidi grassi omega-3 (1 capsula di un 1g/die contenente 840 mg di acidi grassi omega-3, tra cui 460 mg di acido eicosapentaenoico e 380 mg di acido docosaesanoico); 12.938 trattate con placebo.

Criteri di inclusione

- Uomini ≥ 50 anni o donne ≥ 55 anni
- Malattie cardiovascolari o neoplasie non note

Criteri di esclusione

- Insufficienza renale o dialisi
- Cirrosi
- Storia di ipercalcemia

Caratteristiche dei soggetti e durata dello studio

- Numero totale randomizzati: 25.871
- Età media: 67,1 anni
- Percentuale femmine: 50,6%
- Afro-americani: 5.106 (20%)
- BMI medio: 28 kg/m²
- Diabete: 13,7%
- Durata media dello studio: 5,3 anni

Sponsor dello studio

- National Cancer Institute e NHLBI, Lung, 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, BASF, BioPharma)

Risultati

In Tabella 2 sono riportati i principali risultati del trattamento.

Tabella 2. VITAL: risultati del trattamento omega-3 D verso placebo

Endpoint	Gruppo omega-3 12.933 soggetti	Gruppo placebo 12.938 soggetti	Rapporto di rischio (IC 95%)
Endpoint primario composito: infarto miocardio + ictus + morte cause CV	386 (3,0%)	419 (3,2%)	0,92 (0,80-1,06)
Endpoint primario composito + rivascularizzazione coronarica	527 (4,0%)	567 (4,3%)	0,93 (0,82-1,04)
Infarto miocardio fatale e non fatale	145 (1,1%)	200 (1,5%)	0,72 (0,59-0,90)
Ictus totali	148 (1,1%)	142 (1,1%)	1,04 (0,83-1,31)
Morte per cause cardiovascolari	142 (1,1%)	148 (1,1%)	0,96 (0,76-1,21)
Morte per ictus	22 (0,1%)	20 (0,1%)	1,10 (0,60-2,01)
Morte per infarto miocardio	13 (0,2%)	26 (0,1%)	0,50 (0,26-0,97)
Morte per ogni causa	493 (3,8%)	485 (3,5%)	1,02 (0,90-1,15)
Outcome neoplastico primario: cancro invasivo di ogni tipo	820 (6,3%)	797 (6,2%)	1,03 (0,93-1,13)

Può avvenire che, sulla base dei risultati dello studio VITAL, si voglia giustificare l'impiego degli omega-3 nella prevenzione primaria dell'infarto del miocardio. Come è stato evidenziato, l'incidenza di tale evento tra i gruppi omega-3 e placebo è stata rispettivamente 1,1% vs 1,5%.

Nel corso di una durata mediana di 5,3 anni, l'infarto del miocardio ha colpito 145 pazienti su 12.933 (1,1%) trattati con omega-3 e 200 su 12.938 (1,5%) sottoposti a placebo (Tabella 2). Ciò significa che, rispettivamente, 12.788 (98,8%) soggetti del gruppo omega-3 e 12.738 (98,4%) del gruppo placebo non sono incorsi nell'evento e sono di conseguenza stati inutilmente trattati.

La riduzione del rischio assoluto di infarto tra i due gruppi è stata pari allo 0,4%, quella relativa del 26%, l'NNT è pari a 250, il che significa che **si devono trattare circa 250 persone per più di 5 anni per prevenire un solo infarto.**

Conclusioni

Nello studio VITAL, l'apporto supplementare di acidi grassi omega-3, 1g/die, non ha determinato riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus e morte per cause cardiovascolari) o di cancro invasivo rispetto al placebo. Anche nessun sottogruppo dei partecipanti allo studio, definito dalla presenza o assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare o dall'impiego di acido acetilsalicilico o statine, ha mostrato una riduzione di questi endpoint. Una piccola differenza tra i gruppi omega-3 e placebo nell'incidenza di infarto del miocardio, un endpoint secondario, (rispettivamente 1,1% vs 1,5%, pari a una riduzione assoluta (ARR) di incidenza di eventi dello 0,4 per mille nell'arco di 5 anni, che

corrisponde a un numero necessario da trattare (NNT) di 250) ha raggiunto la significatività statistica. Non sono state osservate differenze tra i gruppi nell'incidenza di cancro invasivo o mortalità per tutte le cause.

ALTRI STUDI SUGLI Ω-3¹³⁻¹⁵

Nel corso del 2018 sono apparsi in letteratura sugli omega-3, oltre a VITAL, altri due studi^{13,14} ed una metanalisi Cochrane¹⁵ di notevole rilevanza sul piano clinico.

1. STUDIO ASCEND¹³

ASCEND è uno studio disegnato per valutare se l'assunzione giornaliera di acido acetilsalicilico è in grado di prevenire la malattia cardiovascolare e le neoplasie in **soggetti diabetici**, ma senza patologia cardiovascolare. Lo studio aveva anche l'obiettivo di valutare se l'apporto supplementare di acidi grassi omega-3, 1 g al giorno, era in grado di prevenire la malattia cardiovascolare.

Disegno dello studio: Le persone con diabete (n = 15.480) sono state assegnate a random a ricevere 100 mg/die di acido acetilsalicilico o placebo e, in un disegno fattoriale, 1 g/die di omega-3, contenenti 460 mg di acido eicosapentaenoico e 380 mg di acido docosaesaenoico o placebo (olio d'oliva).

L'outcome primario era rappresentato da un primo evento cardiovascolare grave, definito come un composito di infarto miocardico non fatale o ictus (esclusa emorragia intracranica confermata), attacco ischemico transitorio o morte vascolare.

L'outcome secondario era un composito di qualsiasi evento vascolare grave o procedura di rivascularizzazione arteriosa.

Risultati: In base ai risultati relativi alla quota di soggetti dello studio trattati con omega-3 non si è osservato nessun beneficio da essi determinato rispetto a placebo per gli endpoint compositi primari o secondari. Durante un follow-up medio di 7,4 anni, un evento vascolare grave si è verificato rispettivamente nell'8,9% dei pazienti del gruppo omega-3 e nel 9,2% del gruppo placebo (RR = 0,97; IC 95%: 0,87-1,08, p = 0,55).

Outcome composito di qualsiasi evento vascolare grave o rivascularizzazione si sono verificati rispettivamente nell'11,4% e nell'11,5% dei pazienti dei gruppi omega-3 e placebo (RR = 1; IC 95%: 1,01 - 1,09).

Conclusioni

Nei pazienti diabetici senza malattia cardiovascolare accertata, non esiste differenza significativa di rischio di gravi eventi vascolari tra trattati con apporto supplementare di omega-3 e quelli assegnati a ricevere placebo.

2. METANALISI DI 10 STUDI SUGLI OMEGA-3¹⁵

Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration è una metanalisi di grandi dimensioni⁸, condotta in modo sinergico aggregando i dati ottenuti dai principali studi clinici randomizzati sugli omega-3, utilizzati per la prevenzione della patologia cardiovascolare.

Obiettivo

Verificare se l'apporto supplementare di omega-3 è in grado di prevenire, nella popolazione generale ed in sottogruppi prespecificati, il rischio di malattia coronarica fatale o non fatale ed eventi vascolari maggiori. La metanalisi di 10 studi randomizzati con inclusi 77.917 partecipanti è stata attuata da un comitato internazionale di esperti, denominato *Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration* (presenti due italiani, Roberto Marchioli e Luigi Tavazzi).

Fonte dei dati

I dati aggregati sono stati ottenuti da studi randomizzati con almeno 500 partecipanti e durata del trattamento di almeno 1 anno. I rapporti di rischio (RR) per ogni *trial* sono stati sintetizzati utilizzando la differenza tra valori osservati e quelli attesi e la varianza. Gli RR di sintesi sono stati stimati con una metanalisi ad effetti fissi con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per le patologie maggiori e IC al 99% per tutti i sottogruppi.

Principali outcome

Malattia coronarica e cardiaca fatale, infarto miocardico non fatale, ictus, eventi vascolari maggiori e mortalità per tutte le cause, nei sottogruppi di popolazione in studio.

Risultati

Dei 77.917 soggetti ad alto rischio inclusi nei 10 studi, 47.803 (61,4%) erano uomini, l'età media all'arruolamento era di 64 anni, gli studi erano durati in media 4,4 anni.

L'associazione del trattamento con gli outcome è stata valutata su 6.273 eventi coronarici (2.695 decessi e 2.276 infarti miocardici non fatali) e 12.001 eventi vascolari maggiori.

Rispetto al placebo, l'apporto supplementare di omega-3 (range dose acido eicosapentaenoico: 226-1.800 mg/die) non ha evidenziato una correlazione significativa con:

- morte per cardiopatia coronarica (RR 0,93; IC 99% 0,83-1,03; P=0,05)
- infarto coronarico non fatale (RR 0,97; IC 99% 0,87-1,08; P=0,43)
- qualsiasi evento coronarico (RR 0,96; IC 95% 0,90-1,01; P=0,12)

La supplementazione con omega-3 non ha mostrato associazioni significative neppure con eventi vascolari maggiori (RR 0,97; IC 95% 0,93-1,01; P=0,10) nella popolazione generale come nei sottogruppi, inclusi quelli di soggetti con pregressa coronaropatia, diabete, livello elevato dei lipidi o uso di statine.

Conclusioni

In base alla più ampia ed approfondita metanalisi fino ad oggi condotta sugli omega-3, è dimostrato che tali sostanze, utilizzate come integratori, non riducono l'insorgenza di malattie cardiache nei soggetti con patologia cardiovascolare accertata o ad alto rischio di malattie cardiovascolari. Non fornisce pertanto alcun supporto alle attuali raccomandazioni di impiegarli nei pazienti con tale patologia.

3. STUDIO REDUCE-IT¹⁴

REDUCE-IT è uno studio progettato per valutare beneficio e sicurezza, rispetto a placebo, di icosapent etile, estere etilico altamente purificato dell'acido eicosapentanoico, nel ridurre eventi cardiovascolari in pazienti con elevata trigliceridemia. In particolare, si è voluto indagare se questo farmaco, combinato ad una terapia con statine, risulta superiore alla sola terapia con statine, quando utilizzato come prevenzione nella riduzione di eventi cardiovascolari a lungo termine in pazienti con dislipidemia mista ad alto rischio.

Disegno dello studio

I pazienti da includere sono stati randomizzati in due gruppi: uno (4.089 pazienti) trattato con icosapent etile (2 g due volte al giorno, con il cibo), l'altro (4.090) con placebo costituito da olio minerale. La randomizzazione è stata stratificata sulla base di prevenzione primaria e secondaria, uso di ezetimibe, sito geografico.

- Numero totale arruolati: 8.179
- Durata del follow-up: 4,9 anni
- Età media dei pazienti: 64 anni
- Percentuale donne: 28%

Follow-up mediano dello studio: 4,9 anni

Criteri di inclusione

- Età >45 anni con malattia cardiovascolare accertata o età > 50 anni con diabete e almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo
- Trigliceridemia a digiuno: 150 - 499 mg/dl
- LDL- colesterolo: 41 - 100 mg/dl
- Dose stabile di statine per ≥4 settimane

Criteri di esclusione

- Insufficienza cardiaca grave
- Epatopatia grave attiva
- Emoglobina glicata >10%
- Chirurgia coronarica o intervento coronarico pianificato
- Storia di pancreatite acuta o cronica
- Ipersensibilità nota a pesci, molluschi o ingredienti di icosapent etilico o placebo

Alcune caratteristiche dei pazienti arruolati

- Gruppo pazienti in prevenzione second.: 70,7%
- Diabetici: 59%
- Uso di ezetimibe: 6,4%
- In trattamento con statina a dosaggio moderato o alto: 94%
- Livelli mediani al basale di: trigliceridi: 216 mg/dl; LDL: 75 mg/dl; LDH: 40 mg/dl; proteina C-reattiva ad alta sensibilità: 2,2

Endpoint dello studio

- **Primari:** Composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascularizzazione coronarica, angina instabile.
- **Secondari:** Composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale. Variazione dei livelli dei trigliceridi e delle LDL a 1 anno; composito di morte cardiovascolare o infarto del miocardio non fatale; infarto del miocardio complessivo (fatale o non fatale); rivascularizzazione di emergenza o di urgenza; fibrillazione/flutter atriale; morte cardiovascolare; ospedalizzazione per angina instabile; ictus fatale o non fatale; composito di morte per ogni causa, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale; morte per ogni causa.

Sponsor dello studio

Azienda produttrice di icosapent etile, Amarin Pharma Inc., che ha raccolto e analizzato i dati, preparato il report finale, ecc. Icosapent etile (AMR101) è un estere etilico altamente purificato dell'acido eicosapentanoico (EPA) sviluppato da Amarin Pharma per il trattamento di malattie cardiovascolari in pazienti con ipertrigliceridemia in trattamento con statine.

Risultati

In **Tabella 2** sono riportati i principali risultati del trattamento icosapent etile verso placebo

Tabella 2. REDUCE IT: principali risultati del trattamento icosapent etile verso placebo

Endpoint	Gruppo icosapent etile 4.089 soggetti	Gruppo placebo 4.090 soggetti	Rapporto Rischio (RR) (IC 95%)	Valore di P
Primario composito	705 (17,2%)	901 (22%)	0,75 (0,68-0,83)	<0,001
Secondario composito	459 (11,2%)	606 (14,8%)	0,74 (0,65-0,83)	<0,001
Morte cardiovascolare o infarto miocardio non fatale	392 (9,6%)	507 (12,4%)	0,75 (0,66-0,86)	<0,001
Infarto miocardio fatale o non fatale	250 (6,1%)	355 (8,7%)	0,69 (0,58-0,81)	<0,001
Ictus fatali o non fatali	98 (1,1%)	134 (3,3%)	0,72 (0,55-0,93)	<0,001
Rivascolarizzazione di emergenza o di urgenza	216 (5,3%)	321 (7,8%)	0,65 (0,55-0,78)	<0,001
Morte cardiovascolare	174 (4,3%)	213 (5,2%)	0,80 (0,66-0,98)	0,01
Morte per ogni causa, infarto miocardio o ictus non fatali	549 (13,4%)	690 (16,0 %)	0,77 (0,69-0,86)	<0,001
Morte per ogni causa	274 (6,7%)	310 (7,6%)	0,87 (0,74-1,02)	-

Altri risultati dello studio: gruppo icosapent etile vs gruppo placebo

- Modifica dei livelli dei trigliceridi a 1 anno: -39 mg/dl vs 4,5 mg/dl
- Modifica delle LDL a 1 anno: 2 mg/dl vs 7 mg/dl
- Fibrillazione atriale/flutter: 5,3% vs 3,9%
- Eventi emorragici gravi: 2,7% vs 2,1%, P = 0,06

Registrazione

Nel 2012 icosapent etile è stato registrato negli Stati Uniti come VASCEPA®, capsule per uso orale da 2 g, con l'indicazione "supplemento alla dieta per ridurre i livelli di trigliceridi in pazienti adulti con ipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dl). Attualmente non è registrato in Italia.

Conclusioni

I risultati dello studio REDUCE-IT indicano che l'assunzione di icosapent etile, 2 g due volte al giorno, è superiore al placebo nel ridurre il livello dei trigliceridi, eventi e morte cardiovascolare in soggetti con ipertrigliceridemia e patologia cardiovascolare accertata o ad alto rischio per il suo sviluppo, già in terapia con statine con livelli di LDL relativamente ben controllati. Anche le percentuali di rivascolarizzazione e di infarto miocardico sono risultate più basse nei trattati con icosapent etile, mentre fibrillazione atriale/flutter e forme emorragiche gravi sono apparse più frequenti con il farmaco²¹.

I dati emersi da REDUCE-IT sono particolarmente interessanti, anche perché giungono dopo numerosi studi negativi con l'impiego supplementare di omega-3. Un aspetto di questo studio è che il farmaco è stato utilizzato a una posologia più elevata di acido eicosapentenoico purificato (EPA, 4 g/die) rispetto a quanto è stato testato in altri studi clinici. Attualmente sono in corso altre indagini con dosaggi da moderati a elevati di EPA.

REDUCE-IT è una dei primi studi mirati con target non LDL a mostrare un beneficio cardiovascolare, di cui probabilmente si dovrà tener conto in future linee guida²¹.

EDITORIALE DI NEJM A COMMENTO DI REDUCE-IT²²

Un Editoriale, dal titolo *"FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid"*²¹, accompagna in NEJM la pubblicazione di REDUCE-IT¹⁴. Il titolo è quantomeno singolare, perché associa il termine comune olio di pesce (*fish oil*) con cui si indicano nel linguaggio comune gli acidi grassi omega-3 alla pesca miracolosa descritta in due distinte occasioni nei Vangeli²³ dopo che i pescatori-discepoli, che non avevano pescato nulla durante la notte, su invito di Gesù, avevano di malavoglia rigettato le reti che si erano riempite di pesci (e di omega-3), in questo studio il 'miracolo degli omega-3, è legato alla comparsa di effetti cardiovascolari clinicamente utili, quando invece una serie precedente di altre indagini si era conclusa senza nessun beneficio. Forse l'Editoriale è anche scherzoso, ma dilettevole.

Alcuni punti dell'Editoriale meritano particolare interesse, a partire dall'incipit riguardante i principali risultati dello studio.

"Dopo un follow-up mediano di 4,9 anni, l'endpoint primario composito di efficacia è stato riportato nel 22% di pazienti del gruppo placebo e nel 17,2% del gruppo icosapent etile, con un impressionante rischio inferiore del 25% in questo secondo gruppo. Anche il rischio dell'endpoint secondario prespecificato è risultato parimente inferiore nel gruppo icosapent, così come in tutti i singoli endpoint, ad eccezione della morte per qualsiasi causa.

Diamo il benvenuto a questi risultati con sorpresa, necessità di riflessione e speranza. Il fatto più sorprendente è costituito dalla differenza tra i risultati di REDUCE-IT e quelli di molti studi sugli acidi grassi n-3 (Vedi Tabella 1).

A tale proposito, gli editorialisti citano i tre studi in precedenza riportati: ASCEND¹³, VITAL¹⁶ e la Metanalisi dei 10 studi¹⁵ (NdT). In verità, a giustificazione dei risultati positivi di REDUCE-IT, gli autori ricordano anche un'indagine giapponese del 2007, JELIS, l'unica indagine che in passato ha utilizzato l'acido eicosapentaenoico ad alto dosaggio (> a 1 g/die). La tabella 1 riassume i risultati dei principali studi sugli omega-3 nelle patologie cardiovascolari e i relativi risultati.

"Una seconda sorpresa è rappresentata dal fatto che i benefici cardiovascolari dell'icosapent etile sono risultati maggiori di quelli attesi sulla base della variazione dei livelli dei trigliceridi. La riduzione mediana di 14 mg/dl del livello di lipoproteine-

colesterolo non ad alta densità (non_HDL), osservata con icosapent rispetto al basale, avrebbe dovuto tradursi in un minor rischio di eventi cardiovascolari del solo 6-8% e non del 25% osservato nel REDUCE-IT. Inoltre, i risultati sono apparsi simili indipendentemente dal raggiungimento di un normale livello di trigliceridi. Questi dati arguiscono contro la teoria che l'abbassamento dei trigliceridi riduca di per sé il rischio cardiovascolare, sebbene si possa ipotizzare che una riduzione del livello dei trigliceridi sia un indicatore degli effetti metabolici dell'acido eicosapentaenoico.

Sollewa una certa perplessità l'uso di olio minerale (paraffina NdT) come placebo, perché potrebbe ridurre l'assorbimento dei farmaci e aumentare i livelli di lipoproteine aterogeniche e di proteina C-reattiva. Nel REDUCE-IT, i livelli di trigliceridi, LDL- e non-HDL-colesterolo nel gruppo placebo sono aumentati rispettivamente del 2,2%, 10,9% e 10,4% a 1 anno, e i livelli di apolipoproteina B e proteina C-reattiva, a 2 anni, rispettivamente del 7,8% e del 32,3%. Pertanto, i veri effetti cardiovascolari dell'icosapent potrebbero essere inferiori a quelli osservati in questo studio

Il comparator placebo di olio minerale ha complicato anche la valutazione degli effetti collaterali: circa un terzo dei pazienti in entrambi i gruppi di studio ha riferito sintomi gastrointestinali".

Come gli autori dello studio, gli editorialisti riflettono infine sul possibile meccanismo di azione dell'icosapent etile. *"È noto che gli oli di pesce riducono i livelli di eicosanoidi proinfiammatori e aumentano la produzione di mediatori antiinfiammatori, e, in REDUCE-IT, l'icosapent riduce i livelli di proteina C-reattiva".....Estrapolando dai dati di un altro studio (CANTOS)²⁴ essi hanno stimato che "la riduzione osservata del livello di proteina C-reattiva (0,65 mg per litro) rispetto al basale potrebbe avere determinato solo un ulteriore calo del 5% del rischio di eventi ischemici. Altri potenziali meccanismi di azione dell'icosapent possono essere intervenuti, tuttavia, questi effetti, anche se combinati, non possono spiegare completamente i risultati di REDUCE-IT".*

La conclusione degli autori dell'Editoriale di NEJM è che *"dopo una fila di studi su falliti benefici cardiovascolari degli oli di pesce, REDUCE-IT ha mostrato una sostanziale efficacia nei confronti dei principali eventi avversi cardiovascolari. Sono*

necessari ulteriori dati degli studi in corso per confermare questi effetti e per spiegare il meccanismo d'azione, l'unicità del composto testato e la potenziale influenza dell'olio minerale come comparatore. Tuttavia, la scoperta che i rischi di diversi outcome cardiovascolari sono apparsi significativamente e costantemente inferiori con icosapent etilico rispetto al placebo ci fa sperare che l'uso di tale omega-3 possa migliorare sostanzialmente la salute cardiovascolare nei pazienti con livelli di colesterolo LDL controllati dalle statine ma con elevati livelli di trigliceridi".

Sono attualmente in corso altri studi per verificare se l'efficacia dell'icosapent etile sia dovuta ad una sua specificità o all'alto dosaggio utilizzato nel REDUCE-IT. Uno di essi è denominato STRENGTH²⁵ Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio

cieco, controllato verso placebo (olio di mais), in cui è previsto un arruolamento di circa 13.000 pazienti con ipertrigliceridemia e basso HDL e ad alto rischio CVD. La suddivisione parallela 1: 1 dei pazienti prevede il trattamento statina + placebo oppure statina + acidi grassi omega-3-carbossilico (Epanova® - Astra Zeneca) una volta al giorno, per circa 3-5 anni. La conclusione dello studio, iniziato nel 2014, è previsto per la fine dell'anno in corso.

Altri due studi in corso stanno valutando l'efficacia degli acidi grassi Omega-3 ad alte dosi in prevenzione secondaria: lo studio EVAPORATE²⁶ (EPA a dose di 4g/die) e lo studio, RESPECT-EPA²⁷ (EPA 1,8 g/die).

Riferimenti Bibliografici

- Burr ML et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART) Lancet. 1989;334:757-761.
- GISSI-Prevenzione Investigators Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999;354:447-455.
- Burr ML. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: Results of a controlled trial. Eur. J. Clin. Nutr. 2003;57:193. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601539.
- Yokoyama M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007;369:1090-1098
- Tavazzi L et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1223-1230.
- Kromhout D et al. M. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 2010;363:2015-2026
- Rauch B et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Circulation 2010;122::2152-2159
- Galan P et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: A randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010;341:c6273. doi: 10.1136/bmj.c6273
- ORIGIN Trial Investigators n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N. Engl. J. Med. 2012;367:309-318
- Rizos EC et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;308:1024-1033
- Risk and Prevention Study Collaborative Group. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. N. Engl. J. Med. 2013;368:1800-1808.
- Bonds DE et al. Effect of long-chain ω-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: Results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS randomized clinical trial. JAMA Intern. Med. 2014;174:763-771
- The ASCEND Study Collaborative Group Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2018;379:1540-1550
- Bhatt DL et al. for the REDUCE Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N. Engl. J. Med. 2019;380(1):11-22
- Aung T et al. for Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. JAMA Cardiol 2018;3:225-34
- Manson JE et al. VITAL Research Group. Marine n3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1811403).
- 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
- <https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm?action=mys.apridoc&iddoc=2606>
- 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.
- <https://www.nytimes.com/2018/08/18/business/vita-min-d-michael-holick.html>
- American College of Cardiology. Reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl—intervention trial - REDUCE-IT. In <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/11/08/22/48/reduce-it>
- Kastelein JJP et al. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. N Engl J Med. 2019;380(1):89-90.

23. Luca 5, 1-11; Giovanni 21,1-14
 24. Ridker PM et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119-31
 25. Statin Residual Risk Reduction With Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia - ClinicalTrials.gov, NCT02104817.
 26. Studio EVAPORATE: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926027>
 Studio RESPECT-EPA: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014051
 27. Studio RESPECT-EPA: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014051

USO DEGLI ACIDI OMEGA 3 NELL'ULSS 9 SCALIGERA

A cura di L. Castellani; L.Trentin; M. Font. Farmacisti ULSS 9 Scaligera. Verona

Una recente revisione effettuata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) afferma che, in base ai dati emersi nel corso del tempo, i prodotti a base di acidi grassi omega-3 **non risultano efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto**, concludendo che questi medicinali **non saranno più autorizzati per tale impiego¹**.

Finora, le varie specialità farmaceutiche disponibili in commercio in Italia (tabella3) presentavano tutte le stesse indicazioni:

1. *Ipertrigliceridemia*: per la riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata inadeguata. Il trattamento deve essere sempre associato ad adeguato regime dietetico.
2. *Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico*: in associazione ad altre misure terapeutiche quando appropriate, per ridurre il rischio di mortalità.

Tabella 3. Specialità in commercio a base di acidi grassi omega-3*

Nome Commerciale	DESCRIZIONE	contenuto di EPA(%)	Prezzo (€)	Nota AIFA
ESAPENT	20 cps molli 1g	85%	14,17	Nota 94
ESKIM	20 cps molli 1g	85%	14,17	Nota 94
OLEVIA	20 cps molli 1g	85%	11,67	Nota 94
OLEVIA	30 cps molli 1g	85%	16,9	Nota 94
OMEGA 3 BOUTY	20 cps molli 1g	85%	10,17	Nota 94
OMEGA 3 DOC	30 cps molli 1g	85%	10,17	Nota 94
OMEGA 3 EG	20 cps molli 1g	85%	10,17	Nota 94
SEACOR	20 cps molli 1g	85%	14,17	Nota 94
TRIOREG	20 cps molli 1g	85%	11,67	Nota 94
AGEMO	20 cps molli 1g	84%	11	Nota 13
OMEGA 3 DOC	20 cps molli 1g	84%	11	Nota 13
OMEGA 3 TEVA	20 cps molli 1g	84%	11	Nota 13
TRISCUDIL	20 cps molli 1g	84%	11	Nota 13

*Esclusi i parafarmaci e integratori a base di acidi omega-3

Secondo la **Nota AIFA 13**, le varie specialità a base di acidi grassi omega-3 sono attualmente rimborsate limitatamente al trattamento di

determinate dislipidemie familiari (come trattamento di seconda linea nelle iperlipidemia familiare combinata; di prima e seconda linea nell'iperchilomicronemia grave e ipertrigliceridemia).

Risultano pure rimborsate nelle iperlipidemie con insufficienza renale cronica da moderata a grave e con livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dl. Le specialità medicinali per queste indicazioni possono avere un contenuto di EPA dell'84% mentre per le indicazioni della nota 94 il contenuto di EPA deve essere necessariamente almeno dell'85%!!!.

I cambiamenti proposti dalla Nota EMA non dovrebbero implicare alcun cambiamento relativamente all'uso degli omega-3 per le indicazioni previste dalla Nota 13, mentre appaiono quantomeno discutibili i criteri d'impiego proposti dalla Nota 94: pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA) e in quelli che hanno subito SCA nei 90 gg precedenti. In entrambi i casi la SCA può essere con o senza slivellamento del tratto S-T.

Dall'anno 2000, i medicinali a base di acidi grassi omega-3 sono stati autorizzati per l'uso dopo

infarto miocardico, in combinazione con altri medicinali, in diversi paesi dell'Unione Europea, ad una dose di 1 g/die poiché i dati disponibili mostravano alcuni benefici, seppur modesti, nel ridurre gravi problemi cardiaci e circolatori.

I dati valutati dai regolatori europei non hanno tuttavia confermato gli effetti benefici di questi medicinali per tale uso. Sebbene non siano sorti nuovi problemi di sicurezza, il comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che si è dimostrato negativo il rapporto rischio/beneficio di questi medicinali nel prevenire la recidiva di malattie cardiache o ictus.

Questi medicinali, quindi, possono ancora essere utilizzati per ridurre i livelli di trigliceridi ma non più nella prevenzione cardiovascolare nel post-infarto. Questa indicazione è quella di maggior utilizzo nell'ULSS 9 (Tabella 4), sulla quale l'AIFA non si è ancora pronunciata.

Tabella 4. Prescrizioni di omega-3 nell'ULSS 9 Scaligera (gennaio-ottobre 2018)

	N- Trattati (%)	Spesa SSN netta
Totale omega3	6.314 (100%)	782.756€
Omega3 in Nota 94 [§]	4.254 (67,5%)	466.920€
Omega3 in Nota 13	2.060 (32,5%)	315.836€

§ individuati escludendo dal totale dei trattati con omega-3 i soggetti con esenzione per patologia cronica 025 (dislipidemie familiari) e 023 (insufficienza renale cronica)

In attesa della decisione riguardo la Nota 94, l'uso delle specialità a base di acidi grassi omega-3 nel post-infarto risultano tutt'ora rimborsabili dal SSN.

1. Gli acidi grassi omega-3 non sono più considerati efficaci nella prevenzione delle malattie cardiache. 14 dicembre 2018. EMA/712678/2018.

IPERTENSIONE ARTERIOSA: LINEE GUIDA EUROPEE 2018

Novità e differenze rispetto alle linee guida europee 2013 e a quelle USA 2017

A cura di: L. Bozzini¹ e G. Santostasi².

1 Farmacista. Verona; 2. Cardiologo, specialista ambulatoriale interno ULSS 6 Eugenea

Premessa

Le nuove linee guida (LG) europee ESC/ESH per il trattamento dell'ipertensione arteriosa degli adulti sono state presentate il 9 giugno 2018 a Barcellona, in occasione del XXVIII Congresso della *European Society of Hypertension* (ESH). Assieme a tale Società, ha contribuito alla loro stesura l'*European Society of Cardiology* (ESC)¹.

Le linee guida ESC/ESH 2018 focalizzano in particolare la loro attenzione sul miglioramento di diagnosi e trattamento dell'ipertensione e sulla promozione di strategie di intervento semplici ed efficaci che, in caso di pressione arteriosa (PA) non bene controllata, prevedono utili consigli sullo stile di vita e il ricorso alla farmacoterapia.

DIFFERENZE TRA LINEE GUIDA PER L'IPERTENSIONE ESC/ESH EUROPEE 2013 E 2018

Le nuove LG 2018¹ si differenziano da quelle del 2013² in una serie di elementi.

1. Modifica delle raccomandazioni

La **Tabella 1** riporta le principali modifiche delle raccomandazioni previste dalle recenti LG¹ ESC/ESH rispetto a quelle precedenti² delle stesse due

Sono anche segnate (tra parentesi) le tre classi di raccomandazione formulate dagli esperti europei in rapporto al rating del livello di evidenze al momento disponibili¹.

- **Classe I:** esistono dimostrazioni e/o accordo generale che un determinato trattamento o una procedura siano vantaggiosi, utili, efficaci e, pertanto, indicati o consigliati.
- **Classe II:** segnala l'esistenza di dati conflittuali e/o divergenze di opinioni sull'utilità/efficacia di determinati trattamenti o procedure. Tale classe è distinta in:
 - **Classe IIa**, quando il peso dell'evidenza/opinione è favorevole all'utilità/efficacia di trattamento o procedura, che quindi **devono** essere tenuti in considerazione.
 - **Classe IIb**, quando l'utilità/efficacia sono meno consolidate da dati/opinioni, ma comunque il trattamento o la procedura **possono** essere presi in considerazione
- **Classe III:** esistono dati o accordo generale che il trattamento o la procedura indicati non sono utili/efficaci e in alcuni casi possono essere dannosi; pertanto non sono raccomandati.

Tabella 1. Variazioni delle delle raccomandazioni LG ESC/ESH europee 2018 vs 2013*

Linee guida ESC/ESH 2013 ²	Linee guida ESC/ESH 2018 ¹
Diagnosi (classe I) La misurazione della PA nello studio medico è raccomandata per lo screening e la diagnosi di ipertensione	Diagnosi (classe I) Si raccomanda la diagnosi di ipertensione tramite: <ul style="list-style-type: none"> - misurazioni ripetute della PA in ambiente medico; oppure misurazione della PA fuori dello studio medico con controllo dinamico nelle 24 ore e/o misurazione a domicilio se logisticamente ed economicamente fattibile
Soglie di trattamento: PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg) (classe III) Non si raccomandata una terapia antipertensiva ad una PA normale-alta	Soglie di trattamento: PA normale alta (130-139/ 85-89 mmHg) (classe IIb) Il trattamento farmacologico può essere attuato qualora il rischio CV sia molto elevato a causa di accertata CVD, in particolare di CAD

<p>Soglie di trattamento: ipertensione di grado 1 a basso rischio (classe IIa) L'inizio della terapia va considerato anche negli ipertesi di grado 1 a rischio basso-moderato, quando la PA si trova entro questo intervallo in diverse visite ripetute, o elevata in base a criteri ambulatoriali, e vi permane nonostante interventi sullo stile di vita per un ragionevole periodo di tempo</p>	<p>Soglie di trattamento: ipertensione di grado 1 a basso rischio (classe I) Nei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio basso-moderato e senza evidenza di danno d'organo ipertensione-mediato, il trattamento farmacologico di riduzione della PA è raccomandato se il paziente rimane iperteso dopo un periodo di interventi sullo stile di vita.</p>
<p>Soglie di trattamento: anziani (classe IIb) Il trattamento farmacologico va considerato negli anziani (almeno in quelli con meno di 80 anni) se la PAS è tra 140-159 mmHg, a condizione che sia ben tollerato</p>	<p>Soglie di trattamento: anziani (classe I) Il trattamento farmacologico ed interventi sullo stile di vita sono raccomandati in anziani idonei (> 65 anni ma non > 80 anni) quando la PAS è di grado 1 (140-159 mmHg), a condizione che il trattamento sia ben tollerato</p>
<p>Target di trattamento della PA (classe I) Si raccomanda un obiettivo di PAS <140 mmHg</p>	<p>Target di trattamento della PA (classe I)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Come primo obiettivo si raccomanda di abbassare la PA in tutti gli ipertesi a valori <140/90 mmHg, mirando, nella maggioranza dei casi e se il trattamento è ben tollerato, a valori ≤130/80. - Nei maggioranza degli ipertesi di età <65 anni si raccomanda di tendere a ridurre la PAS a valori compresi in un range di 120-129 mmHg
<p>Target di trattamento della PAS in anziani (65-80 anni) (classe I) Nei soggetti anziani (65-80 anni) si raccomanda un target di PAS compreso tra 140-150 mmHg</p>	<p>Target di trattamento PAS in anziani (65-80 anni) (classe I) Nei soggetti anziani (≥65 anni) si raccomanda un target di PAS compreso tra 130-139 mmHg</p>
<p>Target di trattamento PAS in anziani >80 anni (classe IIa) Un target PAS tra 140-150 mmHg va considerato in persone di età >80 anni, con una PAS iniziale ≥160, purché siano in buone condizioni fisiche e mentali</p>	<p>Target di trattamento PAS in anziani >80 anni (classe I) Un target PAS tra 130-139 mmHg è raccomandato in persone di età >80 anni, se tollerato</p>
<p>Target di PAD (classe I) E' sempre raccomandato un target di PAD <90 mmHg, eccetto che per pazienti diabetici, in cui i valori raccomandati sono <85 mmHg</p>	<p>Target di PAD (classe IIa) Un target PAD <80 mmHg va considerato per tutti gli ipertesi, indipendentemente dal livello di rischio e dalle comorbidità</p>
<p>Inizio trattamento farmacologico (classe IIb) L'inizio della terapia antipertensiva con una combinazione di due farmaci può essere preso in considerazione in caso di PA basale marcatamente alta o ad alto rischio CV</p>	<p>Inizio trattamento farmacologico (classe I) Si raccomanda di iniziare una terapia antipertensiva con una combinazione di due farmaci, di preferenza in un'unica unità farmaceutica. Le eccezioni sono in caso di pazienti anziani fragili e quelli a basso rischio e con ipertensione di grado 1 (in particolare se la PAS è <150 mmHg)</p>
<p>Ipertensione resistente (classe IIa) Gli antagonisti dei recettori mineralocorticoidi, amiloride e il bloccante alfa-1 doxazosina devono essere considerati in assenza di controindicazioni.</p>	<p>Ipertensione resistente (classe I) Il trattamento raccomandato dell'ipertensione resistente è costituito da aggiunta di spironolattone a basso dosaggio al trattamento esistente, oppure di un diuretico in caso di intolleranza allo spironolattone, sia con eplerenone, amiloride, diuretico tiazidico/tiazidico-like a dosi più elevate o diuretico dell'ansa, sia con l'aggiunta di bisoprololo o di doxazosin</p>

Uso di terapie dell'ipertensione con dispositivi (classe IIb)

In caso di inefficacia farmacoterapica, si possono considerare procedure invasive come denervazione renale e stimolazione dei barocettori

Uso di terapie dell'ipertensione con dispositivi (classe III)

Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati su sicurezza ed efficacia, gli interventi che usano dispositivi non sono raccomandati nel trattamento antipertensivo routinario, a meno che ciò non avvenga nel contesto di studi clinici

CAD coronaropatia; CV cardiovascolare; CVD malattia cardiovascolare; PA pressione arteriosa; PAD pressione arteriosa diastolica; PAS pressione arteriosa sistolica. *La Tabella è ripresa integralmente dal testo originale¹ tradotto in italiano

2. Nuove sezioni

Le nuove LG ESC/ESH 2018¹ prevedono sezioni ed argomenti nuovi:

- Quando sospettare e come indagare le cause di una **ipertensione secondaria**
- Gestione di **emergenze ipertensive**
- Raccomandazioni aggiornate sulla gestione della **PA in caso di ictus acuto**
- Raccomandazioni aggiornate sulla gestione dell'**ipertensione nelle donne e in gravidanza**
- Ipertensione in **differenti gruppi etnici**
- **Effetti dell'altitudine** sulla PA
- Ipertensione e **malattia polmonare ostruttiva cronica**
- Ipertensione e **fibrillazione atriale ed altre aritmie**
- Impiego di **anticoagulante orale** nell'ipertensione
- Ipertensione e **disfunzione sessuale**
- Ipertensione e **terapie antitumorali**
- **Gestione perioperatoria** dell'ipertensione
- **Farmaci ipoglicemizzanti** e PA
- Raccomandazioni aggiornate su **valutazione e gestione del rischio cardiovascolare**:
 - utilizzo del sistema SCORE per valutare il rischio in pazienti senza malattia cardiovascolare;
 - importanza del danno d'organo ipertensione-mediato nel modificare il rischio cardiovascolare;
 - utilizzo di statine e aspirina per la prevenzione della malattia cardiovascolare

3. Concetti rimarchevoli delle nuove LG europee

- **Definizione di ipertensione arteriosa**
Consiste nell'aumento persistente della pressione arteriosa sistolica (PAS) a valori ≥ 140 mmHg e/o diastolica (PAD) ≥ 90 mmHg quando misurate in ambiente medico (*office*), il che equivale a una media di PA $\geq 130/80$ mmHg se ottenuta con monitoraggio

automatico continuo nelle 24 ore (Holter pressorio, *Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM*), o $\geq 135/85$ mmHg se rilevata con misurazioni domiciliari (*Home Blood Pressure Monitoring, HBPM*).

● **Screening di ipertensione**

E' opportuno prevedere programmi di screening al fine di assicurare che in tutti gli adulti la PA sia misurata almeno ogni 5 anni e più di frequente in soggetti con pressione normale-alta. Qualora si sospetti uno stato ipertensivo, la diagnosi va confermata in ambiente medico con misurazioni ripetute e in tempi diversi, o esterno mediante Holter pressorio delle 24 ore.

● **Misurazione della PA**

Le nuove LG europee prevedono un ricorso più ampio della misurazione della PA al di fuori dello studio medico, con monitoraggio dinamico mediante Holter e/o misurazione a domicilio (in particolare quest'ultima se fattibile), quale opzione per confermare una diagnosi di ipertensione, evidenziare una possibile ipertensione da camice bianco o mascherata, monitorare il controllo della PA.

● **Farmacoterapia antipertensiva e target pressori**

Le nuove LG introducono importanti variazioni sui target di trattamento della PA, tanto sistolica che diastolica, definendo gli intervalli piuttosto che i limiti pressori superiori. In base a tale principio, sono indicati i seguenti obiettivi:

- **Target pressorio iniziale ideale del trattamento antipertensivo:** PA (di *office*) a valori inferiori a 140/90 mmHg in tutti i pazienti.
- **Tentativo a valori pressori $\leq 130/80$ mmHg:** se il trattamento precedente è ben tollerato, si può provare ad

abbassare la PA a valori $\leq 130/80$ mmHg, ma ciò vale solo nei pazienti più giovani e mai quelli di età pari o superiore a 65 anni.

- **Target a 120/70:** secondo le LG, un target di PA di 120/70 mmHg non è mai giustificato.
- **Target pressorio nella fascia d'età 65-80 anni e oltre:** l'intervallo di target pressorio raccomandato è 130-139 mmHg, accettabile anche negli over 80 (tale range è inferiore rispetto a quello più alto delle precedenti LG, 140-150 mmHg). La decisione del trattamento e i target da raggiungere devono preferibilmente basarsi su criteri clinici (tollerabilità e aspettative di beneficio nel singolo paziente vs possibili rischi) e su considerazioni dell'età biologica piuttosto che cronologica del soggetto (ad es, importanza della fragilità, indipendenza e tollerabilità del trattamento). Le LG raccomandano comunque che la terapia non dovrebbe mai essere negata o sospesa in base all'età, a condizione che sia tollerata.
- **Target per pazienti con ipertensione di grado 1 a basso rischio cardiovascolare e nessun segno di danno d'organo mediato dall'ipertensione:** iniziare il trattamento antipertensivo qualora l'intervento sullo stile di vita non sia positivo.
- **Target in soggetti con PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg), di grado 1 o più elevata, in presenza di rischio cardiovascolare elevato, in particolare di coronaropatia:** iniziare immediatamente il trattamento antipertensivo.
- **Combinazioni di due farmaci antipertensivi in un'unica forma farmaceutica**
Uno scarso controllo della PA è direttamente correlato alla poca aderenza del paziente alla prescrizione terapeutica. Per favorire una corretta farmacoterapia antipertensiva, le nuove LG raccomandano, quale trattamento iniziale, l'impiego di una **combinazione di due farmaci in un'unica forma farmaceutica orale**. Tale combinazione, in modo preferenziale rappresentata da un ACE-

inibitore (o un sartano), associato a un diuretico tiazidico o tiazido-simile, o a un Ca-antagonista, deve essere considerata come strategia di trattamento di base nella maggior parte dei pazienti. I beta-bloccanti sono utilizzabili per indicazioni specifiche (angina pectoris, post infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, ecc).

- **Stile di vita**

Per combattere l'ipertensione, le LG europee insistono sulla necessità di severi cambiamenti dello stile di vita, importanti perché possono ritardare la necessità di trattamenti farmacologici o completarne l'effetto. Limitazione del sodio, moderazione dell'alcool, alimentazione sana, esercizio fisico regolare, controllo del peso e cessazione dell'abitudine al fumo, sono tutti vantaggiosi per la salute ben oltre il loro impatto sul controllo della PA.

- **Rilevazione di scarsa aderenza alla terapia antipertensiva**

Nelle nuove LG europee viene data particolare enfasi alla possibile scarsa aderenza al trattamento antipertensivo da parte del paziente, causa principale di carente controllo della PA. Sono previsti diversi interventi per ridurre al minimo tale fenomeno, tra cui l'utilizzo di combinazione di farmaci in un'unica compressa, la disponibilità di promemoria, l'automonitoraggio, sessioni di gruppo, collaborazione con operatori sanitari, in particolare infermieri e farmacisti, sistemi di monitoraggio, ecc. Gli autori delle LG in particolare sottolineano il ruolo chiave di infermieri e farmacisti nell'educare, sostenere e seguire i pazienti per ottenere un migliore controllo pressorio.

DIFFERENZE TRA LG ESC/ESH EUROPEE 2018 E LG ACC/AHA AMERICANE 2017

Tra le LG europee ESC/ESH 2018¹ e quelle degli Stati Uniti (ACC/AHA) 2017³, esistono differenze talora anche sostanziali. Una delle maggiori divergenze tra le due LG^{1,3} riguarda la classificazione della PA: le LG europee suddividono la PA in **sette categorie** pressorie, quelle USA in **cinque**

Come si può osservare dalla **Tabella 2**, nelle LG USA ipertensione di grado 1 si ha quando la PAS misurata in ambiente medico (*office*) è 130-

139 mmHg o la PAD 80-89 mmHg; diversamente, per le LG europee si è in presenza di ipertensione di grado 1 con valori sistolici (*office*) di 140-159 e/o diastolici 90-99 mmHg, con definizione simile per adulti di qualsiasi età.

Per quanto concerne le **soglie di trattamento**, la raccomandazione USA è di **iniziare la terapia antipertensiva** in caso di valori pressori compresi **nell'intervallo tra 130 a 139 mmHg** e malattia cardiovascolare accertata o un rischio stimato a 10 anni di almeno il 10%.

Quella europea, di norma, propone un trattamento a partire da 140/90 mmHg, anche se può essere conveniente che soggetti ipertesi della fascia alta o normale-alta, e a rischio cardiovascolare molto elevato, siano sottoposti a trattamento farmacoterapico. In questo caso, la decisione deve però riguardare il singolo paziente, e non basarsi esclusivamente sul livello di rischio cardiovascolare anche nei soggetti a più alto rischio, in quanto, con una PA basale inferiore a 140/90 mmHg, i benefici a supporto del trattamento sono piuttosto marginali

Tabella 2. Classificazione della PA secondo le LG europee 2018 e USA 2017

LG EUROPA ESC/ESH 2018	LG STATI UNITI ACC/AHA 2017
➤ Ottimale: PAS <120 - PAD <80 mmHg	
➤ Normale: PAS 120–129 e/o PAD 80–84 mmHg	➤ Normale: PAS <120 - PAD <80 mmHg
➤ Normale-alta: PAS 130–139 e/o PAD 85–89 mmHg	➤ Elevata: PAS 120–129 - PAD <80 mmHg
➤ Ipertensione di grado 1: PAS 140–159 e/o PAD 90–99 mmHg	➤ Ipertensione di stadio 1: PAS 130-139 - PAD 80-89 mmHg
➤ Ipertensione di grado 2: PAS 160-179 e/o PAD 100-109 mmHg	➤ Ipertensione di stadio 2: PAS ≥140 - PAD ≥90 mmHg
➤ Ipertensione di grado 3: PAS ≥ 180 e/o PAD ≥ 110 mmHg	
➤ Ipertensione sistolica isolata: PAS ≥ 140 mmHg e PAD <90 mmHg	➤ Crisi ipertensive: PAS ≥180 - PAD ≥120 mmHg

Relativamente agli **obiettivi del trattamento antipertensivo** esiste una considerevole differenza tra le due LG. Quelle europee non hanno adottato il target suggerito dai risultati delle studio SPRINT⁴ di abbassare la PA a valori <130/80 mmHg, mentre le LG USA raccomandano tale target aggressivo per tutti gli adulti, anche quelli con varie comorbidità, che presentino ipertensione confermata e malattia cardiovascolare nota o a rischio stimato alto.

Le LG europee raccomandano una gamma di target, consigliando un obiettivo sistolico di 120-130 mmHg, ma non inferiore, nella maggior parte degli adulti di età inferiore a 65 anni. Per gli adulti di più di 65 anni, indipendentemente dalle comorbidità, il range target di trattamento è lo stesso di quello dei pazienti più giovani con malattia renale cronica: <140 mmHg, ma non <130

mm Hg. Per le linee guida europee, la priorità per tutti i pazienti è di abbassare la pressione sistolica a valori inferiori a 140 mmHg, anche se può essere ragionevole puntare a livelli inferiori nei soggetti più giovani in grado di tollerarli.

Due variazioni particolarmente rilevanti tra le due LG sono rappresentate dall'enfasi, di quelle europee, sull'**uso di almeno due farmaci per iniziare il trattamento** nella stragrande maggioranza dei pazienti e di **combinazioni** di tali farmaci **in una singola compressa** per aumentare la compliance e migliorare le percentuali di controllo della PA. L'attenzione è posta su tre principali categorie di farmaci antipertensivi utilizzabili nella maggior parte degli ipertesi: bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE inibitori/sartani), Ca-antagonisti e diuretici. Sono forniti algoritmi per orientare le scelte del medico.

ANALOGIE TRA LG ESC/ESH EUROPEE 2018 E LG ACC/AHA AMERICANE 2017

Le linee guida nordamericane (ACC/AHA 2017) ed europee (ESC/ESH 2018) per l'ipertensione arteriosa si differenziano per alcuni importanti aspetti, primo fra tutti i valori pressori scelti per la definizione di ipertensione. Tuttavia, bisogna sottolineare che le linee guida ACC/AHA ed ESC/ESH presentano importanti analogie⁵, che rivestono evidenti implicazioni per la pratica clinica e che di seguito riportiamo:

1. la diagnosi e la terapia dell'ipertensione devono essere formulate in base a misurazioni accurate e ripetute. I valori di pressione misurati in ambulatorio devono essere confrontati con le automisurazioni eseguite dal paziente al di fuori dell'ambulatorio (al proprio domicilio o altrove), anche al fine di riconoscere i casi di "ipertensione da camice bianco" e di "ipertensione mascherata" (con quest'ultimo termine si intendono valori pressori normali se misurati in ambulatorio o a domicilio, pur in presenza di valori mediamente elevati, dimostrabili mediante registrazione pressoria delle 24 ore).
2. la valutazione del paziente deve includere il calcolo del rischio cardiovascolare. A tal fine vengono consigliati il punteggio ACC/AHA *Pooled Cohort Equations* (rischio di eventi cardiovascolari letali e non letali, a 10 anni) o, per i pazienti europei, il punteggio SCORE (rischio di eventi cardiovascolari letali, a 10 anni).
3. entrambe le linee guida sottolineano l'importanza della terapia non farmacologica e dello stile di vita per controllare la pressione. Nei pazienti con ipertensione arteriosa di stadio 1 e rischio non elevato di eventi cardiovascolari (linee guida ACC/AHA) o ipertensione di grado 1 e rischio basso-moderato di eventi cardiovascolari letali (linee guida ESC/ESH), gli interventi non farmacologici e la correzione dello stile di vita devono precedere la terapia con farmaci. Questi ultimi risultano indicati soltanto dopo un periodo di osservazione di 3-6 mesi, se i valori pressori rimangono elevati

4. rispetto alle precedenti edizioni, sia le linee guida ACC/AHA che quelle ESC/ESH hanno ridotto i valori di pressione arteriosa al di **sopra dei quali risulta indicato un** trattamento farmacologico. Analogamente, gli obiettivi di pressione arteriosa da raggiungere in corso di terapia sono stati ridotti sia nella versione nordamericana che in quella europea.
5. entrambe le linee guida consigliano di iniziare la terapia con due farmaci antipertensivi, preferibilmente in associazione precostituita (classe I).
6. inoltre, un'importante novità in entrambe le linee guida riguarda i pazienti anziani, per i quali si sottolinea l'importanza di migliorare il controllo dell'ipertensione. Per questi pazienti, l'eventuale sospensione del trattamento viene contemplata soltanto nei casi in cui la terapia non sia ben tollerata o risulti futile.

Riferimenti Bibliografici

1. William B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *European Heart J* 2018;39:3021-3104
2. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J* 2013;34:2159-2219
3. Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:e127-e248
4. Wright JT et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
5. Whelton P.K. & Williams B. The 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines More Similar Than Different. *JAMA* 2018

MIGLIORARE L'ACCESSIBILITA' DEI FARMACI NEL TERRITORIO

Quali interventi possibili?

A cura di: F. Marchesini¹; S. Pigozzo¹, G. Brazzale², L. Trentin², L. Castellani²; M. Font²

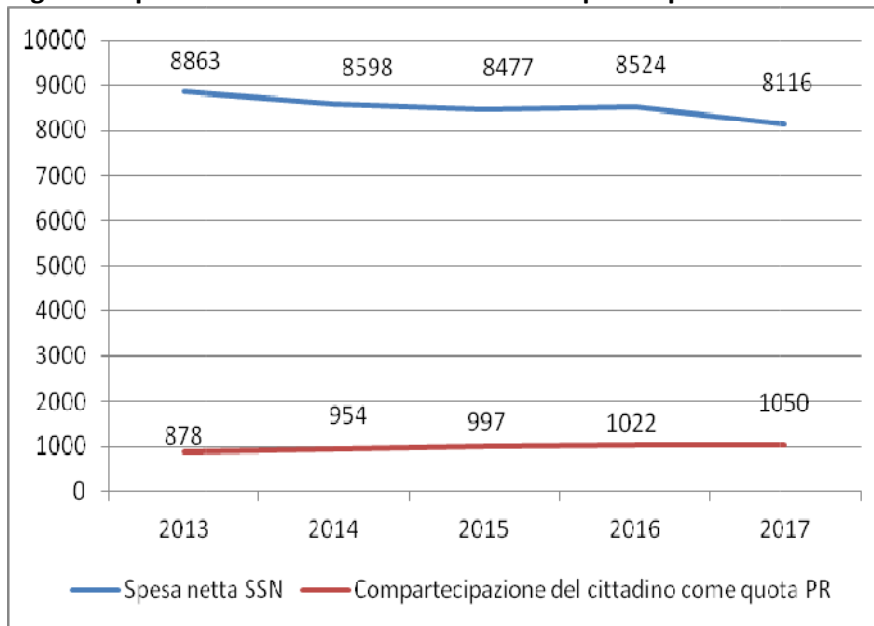
1. specializzande in Farmacia Ospedaliera. Università di Padova.
2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 9 Scaligera

Il processo di revisione del Prontuario del SSN recentemente annunciato da parte dell'AIFA offre l'opportunità di rivedere l'offerta farmaceutica per ottimizzare le risorse che lo Stato investe, ma anche per migliorare l'accesso ai farmaci da parte dei cittadini. Ciò significa valutare oltre agli aspetti di efficacia/rischio e di costo/efficacia anche l'effetto limitante per molti pazienti della compartecipazione per l'acquisizione di farmaci, nonché la necessità di rivedere eventuali incongruenze e limitazioni regolatorie che ostacolano l'accesso ai farmaci e/o la continuità del trattamento farmacologico. Obiettivo di questo articolo è quello di rilevare alcuni aspetti di natura regolatoria che ostacolano l'accesso ai farmaci nel territorio, indicando dei possibili interventi per rimuoverli.

A. La Lista di Trasparenza e la compartecipazione del cittadino

La prescrizione dei farmaci equivalenti ha determinato un forte contributo alla sostenibilità del SSN, infatti dal 2013 al 2017, la spesa netta convenzionata è calata (-8,4%). Tuttavia la compartecipazione del cittadino è aumentata del 7,8%. Questo aumento non è dovuto al ticket che è diminuito (-10,6%), ma al forte aumento della quota differenziale rispetto al prezzo di riferimento (+19,6%). Nel 2017 l'importo in valore assoluto dovuto al differenziale rispetto al prezzo di riferimento (PR) ammonta a €1.050.000. (vedi figura1)

Figura 1. Spesa netta convenzionata SSN e compartecipazione del cittadino



*La compartecipazione include solo il differenziale rispetto al prezzo di riferimento. Il ticket è escluso

Secondo i dati OSMED, nel 2017 in Italia, i farmaci senza copertura brevettuale hanno rappresentato in volume il 79,4% dei consumi e il 59% della spesa farmaceutica convenzionata.

L'utilizzo è comunque fortemente spostato verso gli ex-originator o branded. A inizio 2019, l'analisi della lista di trasparenza mostra un chiaro aumento del numero delle confezioni allineate al prezzo di riferimento (PR) rispetto al 2012, che attualmente rappresentano circa il 67% del totale. Sussistono, tuttavia, notevoli anomalie che richiederebbero un'accurata revisione della stessa (vedi tabella 1).

L'intervento sulla lista di trasparenza, avviato a fine 2015 (Legge n.125/2015) sembra aver determinato un ulteriore risparmio per il SSN (-4,25% dal 2015 al 2017), mentre la compartecipazione a carico del cittadino, come quota rispetto al PR, è aumentato del 5,3% (escluso il ticket).

Tabella 1. Caratteristiche della lista di trasparenza dal 2012 a gennaio 2019

Lista di Trasparenza	2012	2016	2019
N° Confezioni	4.642	6.044	6.965
Principi attivi	245	294	320
% confezioni allineate al prezzo di riferimento (PR)	53%	64%	66,91% (4.660)

Per ottimizzare le anomalie che attualmente sussistono nella lista di trasparenza, occorrerebbe un intervento sui seguenti aspetti:

1. **Gruppi di equivalenza senza confezioni allineate al PR.**

Il 22% dei gruppi di equivalenza (466 confezioni contenenti 94 principi attivi o associazioni) risultano **privi di confezioni allineate al PR**. Il differenziale di prezzo, a carico del cittadino è molto variabile. Da un punto di vista concettuale tutti i gruppi di equivalenza dovrebbero disporre almeno di una specialità allineata al PR, altrimenti la loro presenza nella lista rappresenta, non solo la indisponibilità da parte delle Aziende di allineare il loro prodotto al PR, ma anche quella dell'AIFA di non elevare il PR scaricando sul cittadino il differenziale di una fallita trattativa.

Si definisce **Gruppo di equivalenza** un insieme di prodotti commerciali, di marca o generici, che possiedono lo stesso principio attivo (o più principi attivi), la stessa forma farmaceutica e lo stesso dosaggio di principio attivo per unità posologica

Proposta di intervento: inserire nella lista di trasparenza almeno un farmaco equivalente allineato al PR per tutti i gruppi di equivalenza

2 **Specialità con stretto indice terapeutico e sostituibilità**

L'AIFA ha previsto per alcune specialità a base di principi attivi con stretto indice terapeutico la possibilità che, per pazienti stabilizzati con il trattamento a base del farmaco originator, il prescrittore possa specificare la non sostituibilità del prodotto, raccomandando alle autorità sanitarie territoriali di non porre a carico dell'assistito la differenza fra il PR ed il prezzo del farmaco, facendo eccezione a quanto stabilito dalla normativa vigente (L. 405/2001 art. 7 comma IV).

In realtà ciò non avviene in molte Regioni, rimanendo a carico del cittadino la differenza e generando un potenziale aggravio per l'assistito. Questa anomalia è difficile da spiegare in quanto, se l'AIFA riconosce la convenienza di mantenere con la stessa specialità un paziente stabilizzato, riconosce implicitamente la non completa sostituibilità (tabella 2).

Proposta di intervento : ridurre il differenziale di prezzo rispetto al PR per i vari originator della tabella 2, oppure, se ciò non fosse possibile, escludere della rimborsabilità queste specialità.

Tabella 2. Specialità con stretto indice terapeutico e sostituibilità

Principio attivo	Specialità	Dosaggio	Δ a carico del cittadino €	Disposizioni nazionali
CICLOSPORINA	SANDIMMUN NEORAL	10 , 25, 50 e 100 mg	da 12,42 a 67,64	Esenzione solo per soggetti sottoposti a trapianto d'organo Differenza a carico del cittadino per le altre indicazioni (incluso trapianto di cornea).
LEVETIRACETAM	KEPPRA	sol 100 mg/ml; cpr di 500 e 1000 mg	da 6,9 a 8,71	A carico delle Regioni
TOPIRAMATO	TOPAMAX	25, 50, 100 e 200 mg	da 6,9 a 8,71	A carico delle Regioni
LEVOTIROXINA	EUTIROX	25, 50, 100 e 200 mg	da 3,64 a 18,5	A carico delle Regioni
TACROLIMUS	PROGRAF	0,5, 1 e 5 mg	da 19,11 a 189,75	A carico delle Regioni

2. Il differenziale di prezzo fra il farmaco originator e il PR.

Questa quota a carico del cittadino è particolarmente rilevante per tanti principi attivi di classi terapeutiche di grande utilizzo quali: antiipertensivi da soli o associati (ACE-inibitori come perindopril da solo o associato, sartani quali telmisartan e candesartan), repaglinide, antidepressivi (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, venlafaxina, duloxetina), farmaci quali anastrozolo, exemestane, tamoxifene, ecc. Pur esistendo in molti casi una alternativa a minor costo, una quota significativa di mercato è sostenuta ancora dall'originator. Mantenere in lista di trasparenza specialità con un differenziale di prezzo rilevante è un fattore di iniquità che contribuisce alla persistenza dell'idea che tale differenza corrisponda ad una superiore qualità dell'originator rispetto all'equivalente. Ancora più preoccupante è la diffusa idea che solo pagando il differenziale per l'originator si riesce a mantenere la continuità del trattamento con la stessa specialità, evitando cioè il continuo cambiamento tra i vari generici.

Proposta di intervento: come per il capitolo precedente, occorrerebbe ridurre il differenziale di prezzo rispetto al PR per questi farmaci di largo utilizzo oppure escludere della rimborsabilità queste specialità.

4. Rivedere il prezzo dei medicinali a base di colecalciferolo

L'utilizzo di supplementi a base di colecalciferolo è aumentato vertiginosamente negli ultimi anni. Indipendentemente dell'appropriatezza o meno di tale utilizzo, sarebbe opportuno rivedere il prezzo delle varie formulazioni di questo medicinale in quanto emergono forte differenze di prezzo che mostrano un costo per confezione inversamente proporzionale al contenuto di vitamina D (tabella 3).

In base al prezzo di riferimento della lista di trasparenza di gennaio 2019 risultano 6 gruppi di equivalenza che corrispondono alle varie formulazioni disponibili in commercio. Come mostra la tabella 3, il costo per 100.000 UI è molto diverso tra i 6 gruppi di equivalenza dove le confezioni a minor contenuto (25.000 UI/confezione) hanno un PR superiore di 4 volte rispetto alla confezione di 100.000 UI flacone gocce (gruppo di equivalenza JNA).

I gruppi di equivalenza JED e JNG sono costituiti da confezioni con un contenuto complessivo di 100.000 UI, nel primo caso con siringa dosatrice, nel secondo caso con due contenitori di 50.000 UI e un costo in entrambi i casi più che raddoppiato rispetto al gruppo JNA. Si evidenzia che esistono in commercio due formulazioni per via im/os da 100.000 UI e da 300.000 UI che hanno un costo più vantaggioso rispetto alle confezioni inserite nella lista di trasparenza.

Tabella 3. Prezzo di riferimento di colecalciferolo per gruppo di equivalenza

Gruppo di equivalenza	Confezione per uso orale	UI di colecalciferolo/confezione	prezzo di riferimento (PR)	costo/100.000 UI di colecalciferolo
JNA	10.000 unità/ml 10 ml	100.000 UI	€ 4,50	4,5
JED	25.000 unità/2,5 ml 10 ml (siringa dosatrice)	100.000 UI	€ 11,50	€ 11,50
JNG	2 unità 50.000UI	100.000 UI	€ 12,00	€ 12,00
JNF	1 unità 50.000UI	50.000 UI	€ 6,90	13,8
JNH	2 unità 25.000UI -	50.000 UI	€ 7,00	14
JNC	25.000 unità/2,5 ml -	25.000 UI	€ 4,50	18

Proposta di intervento: stabilire un PR, sulla base del contenuto complessivo in UI di colecalciferolo per confezione, proporzionale al PR del gruppo di equivalenza JNA.

B. Medicinali di Classe A con ricetta limitativa senza piano terapeutico (PT).

Per i farmaci soggetti a ricetta limitativa, senza piano terapeutico, l'assistito deve tornare ogni volta dallo specialista per rinnovare la prescrizione, costringendolo a prenotare una visita solo per avere la ricetta. Il medico di medicina generale (MMG) non può prescrivere tali medicinali in quanto non sono soggetti a diagnosi e PT, condizione che agevolerebbe la continuità prescrittiva e la comunicazione tra lo specialista ed il MMG nel monitoraggio della terapia. Non sono nemmeno inseriti nell'elenco del prontuario ospedale territorio (PHT), fatto che esclude la possibilità di distribuzione diretta.

I pazienti con codice di esenzione per patologia in terapia con i farmaci riportati in tabella 4 sono in parte agevolati dalla pluriprescrizione, fino a 6 pezzi/ricetta per un massimo di 180 giorni di terapia. Resta comunque il problema di accesso alla struttura ospedaliera per ottenere la ricetta con i conseguenti disagi per il paziente. All'inizio del trattamento è giusto che lo specialista prescriva una sola confezione, ma risulta frequente che, anche nelle visite successive, non faccia ricorso alla pluriprescrizione, creando un ostacolo alla continuità della terapia.

Tabella 4- farmaci in classe A con ricetta limitativa senza PT

NOME	FF	PA	Prezzo (€)	Classe	Ricetta	Specialisti	Esenzione patologia
PICATO*	3 tubi gel transd 150 mcg/g 2 tubi gel transd 500 mcg/g	Ingenolo mebutato	101,34	A Nota 95	RRL	dermatologo	No
ZYCLARA* ^s	28 buste 3,75% 250 mg	Imiquimod	96,10	A Nota 95	RRL	dermatologo	No
SOLARAZE	gel 3% 90 g	diclofenac	41,70	A Nota 95	RRL	dermatologo	No
ACTIKERALL	5 mg/g + 100 mg/g sol cutanea	5Fluorouracile /Acido acetilsalicilico	60,69	A Nota 95	RRL	dermatologo	No
INOVELON	10 cpr riv 100 mg; 60 cpr riv 200 mg; 60 cpr riv 400 mg	Rufinamide	7,69; 92,15; 184,31	A	RRL	CO, specialista	Epilessia
TALOXIA	40 cpr 600 mg; os sosp 1 fl 120 mg/ml 230 ml	Felbamato	79,11; 95,80	A	RRL	CO; Pediatria; Neuropsichiatra	Epilessia (resistente ad altre terapie)
XENAZINA	112 cpr div 25 mg	Tetrabenazina	225,84	A	RRL	Neuropsichiatra Psichiatra; Geriatra	Psicosi
KAYEXALATE	os sosp 1 fl 100 mg/g 453,6 g	Sodio polistirene solfonato	29,09	A	RRL	Internista; Nefrologo; Cardiologo	Insufficienza renale
PROGLICEM	100 cps 25 mg; 100 cps rigide 100 mg	Diazossido	22,58; 87,39	A	RRL	Centro Ospedaliero (CO)	Neoplasie

Proposta di intervento: alcune Regioni hanno cercato di ovviare a questa problematica prevedendo un PT dedicato oppure inserendo i medicinali in PHT. Questo, però, crea condizioni di iniquità nel territorio italiano che andrebbero superate **dall'introduzione del PT a livello centrale da parte di AIFA**

All'interno dei farmaci prescrivibili con ricetta limitativa (tabella 4) si segnalano inoltre, delle discrepanze sulla modalità di prescrizione per alcune specialità a base dello stesso principio attivo.

B1. Kayexalate® vs Sorbisterit®

Per la prescrizione di Kayexalate® polvere per sospensione orale o rettale (sodio polistirene solfonato) è necessaria la ricetta limitativa, mentre per la stessa formulazione-di Sorbisterit®, a base di calcio polistirene solfato con la stessa indicazione, è sufficiente la ricetta ripetibile senza limitazioni e quindi prescrivibile direttamente anche dal MMG.

Proposta di intervento: riclassificare Kayexalate® come Sorbisterit® in modo da renderlo prescrivibile anche dal MMG.

C. Medicinali di Classe C con ricetta limitativa

Un'analisi a parte meritano alcuni medicinali di fascia C esitabili con ricetta limitativa (tabella 5). Il primo caso è il collirio di ciclosporina per il trattamento della cheratite grave in pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco.

L'altro caso è rappresentato dai farmaci a base di testosterone, prescrivibili con ricetta medica limitativa non ripetibile (C/RNRL) da parte di centri ospedalieri o dallo specialista endocrinologo, urologo, andrologo, operanti in strutture pubbliche o private accreditate. Alcune Regioni sono intervenute ponendo a proprio carico l'erogazione di alcune formulazioni di testosterone limitatamente all'ipogonadismo grave. Ma questi provvedimenti regionali creano condizioni di disuguaglianza nei diversi territori italiani.

Proposta d'intervento: riclassificare questi farmaci in classe A. In particolare per i prodotti a base di testosterone, tenuto conto dei ciclici problemi produttivi per alcune specialità con le relative frequenti carenze temporanee.

Tabella 5- farmaci in classe C con ricetta limitativa

Nome commerciale	Descrizione	Principio attivo	Prezzo	Classe	Ricetta
IKERVIS	coll 30 fl 1 mg/ml	Ciclosporina	242,00	C	RRL
NEBID	im 1 fl 250 mg/ml 4 ml	Testosterone	159,00	C	RNRL
NEBID	im 1 fl 1000 mg 4 ml	Testosterone	159,00	C	RNRL
SUSTANON	im 1 fl 250 mg 1 ml	Testosterone	12,00	C	RNRL
TESTOGEL	gel 30 buste 50 mg	Testosterone	75,60	C	RNRL
TESTOVIRON	im 1 fl 250 mg 1 ml	Testosterone	10,50	C	RNRL

D. Prescrivibilità del CREON®

Creon® è un farmaco a base di pancreolipasi, indicato nel trattamento dell'insufficienza pancreatica esocrina (da eziologie varie). La posologia va adattata in base alle necessità e dipende dalla gravità della malattia e dalla composizione della dieta. Creon® risulta commercializzato in tre dosaggi:

- Creon® 10.000 UI in classe A; €17,31)
- Creon® 25.000 UI in classe C : €67,10)
- Creon® 5000 UI in classe C. : €18,70)

Proposta di intervento: poiché la posologia deve essere adattata alla gravità della malattia e alla composizione della dieta e che molti pazienti richiedono dosaggi alti, sarebbe necessario rendere rimborsabile almeno il dosaggio di 25.000 UI.

Reazioni avverse da Evolocumab e alirocumab¹

C10AX- Altre sostanze modificatrici dei lipidi

Repatha 140 mg classe A (PHT)

Praluent 75 mg, 150 mg classe A (PHT)

Questi nuovi farmaci biologici inibiscono l'enzima che regola i lipidi, il PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) consentendo alle cellule epatiche di eliminare quantitativi maggiori di LDL circolanti. Evolocumab e alirocumab possono raggiungere riduzioni dei livelli di LDL molto maggiori (45-60%) rispetto alle statine e richiedono somministrazioni iniettabili mensili o bimensili ma sono molto più costose rispetto alle statine. Studi recenti hanno documentato un modesto beneficio clinico in pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con questi farmaci. La riduzione degli eventi cardiovascolari era del 14-15% e non c'erano effetti sulla mortalità cardiovascolare.

Tuttavia i risultati sono difficili da interpretare poiché tutti i pazienti assumevano anche alte dosi di statine.

Report sugli eventi avversi: Sono stati identificati 27.481 segnalazioni di eventi avversi per entrambi i farmaci, di queste 4.192 erano gravi (inclusi i decessi). La tabella 1 riporta gli eventi più frequenti per ciascun farmaco. Per entrambi la reazione più frequente è stata il dolore muscolo-scheletrico, come documentato con le statine, soprattutto lombalgia (6% con evolocumab vs 2% con alirocumab) e mialgia (5% vs 9%), ma nessun caso di rhabdomiolisi.

Gli altri effetti avversi più frequenti sono state le reazioni al sito d'iniezione (soprattutto dolore e bruciore) e gli errori di medicazione. Sono state rilevate anche alcune segnalazioni di perdita di memoria (2% per entrambi).

Tabella 1. Eventi avversi frequenti degli inibitori PCSK9 (12 mesi- fino al 30 giugno 2018)

Evento avverso	Evolocumab		Alirocumab	
	Numero	(%)	Numero	(%)
Totale segnalazioni*	24.551		2.930	
Gravi/fatali	3.699	(15)	493	(17)
Dolore muscoloscheletrico	5.162	(21)	689	(24)
Reazioni al sito d'iniezione	4.629	(19)	396	(14)
Errori di medicazione	4.602	(19)	442	(15)
Perdita di memoria	393	(2)	48	(2)

*una segnalazione può includere vari eventi avversi diversi

La differenza più evidente tra i due prodotti è il numero complessivo di segnalazioni. Evolocumab presenta un inatteso ed elevato numero di segnalazioni, di 8 volte superiore rispetto ad alirocumab, raggiungendo il primo posto tra i nuovi farmaci e di 50 volte superiore rispetto a 97 nuovi farmaci (che presentano una media di 393 segnalazioni).

Alirocumab è stato inizialmente approvato con una indicazione ristretta, per l'uso unicamente in soggetti il cui livello molto elevato di lipidi era di origine genetica, quindi il volume di prescrizione di

evolocumab è circa il doppio rispetto a quello di alirocumab.

La percentuale dei vari eventi avversi era simile tra i due prodotti, quindi esiste il sospetto che la differenza nel numero delle segnalazioni possa essere spiegata dalle attività di marketing per evolocumab che hanno portato ad un maggiore contatto con gli operatori sanitari e il pubblico determinando un maggior numero di report.

A differenza di quanto osservato negli USA, nell'ULSS 9 Scaligera l'utilizzo di entrambi i farmaci è molto simile (vedi tabella 2). Per quanto riguarda la segnalazione degli eventi in Italia², il numero è molto limitato e simile tra i due principi attivi.

Nel 2018 risultano 25 segnalazioni per alirocumab e 31 per evolocumab di cui solo 3 per ciascuno è stata considerata grave.

Una unica segnalazione su alirocumab riguarda la comparsa di disturbi cognitivi

Tabella 2. Uso di alirocumab ed evolocumab nell'ULSS 9 Scaligera- anno 2018

Principio attivo	Assistiti	Confezioni	% su tot	Spesa SSN	% su tot
Alirocumab (Praluent)	39	388	52,3%	158.669	51,0%
Evolocumab (Repatha)	40	354	47,7%	152.546	49,0%
Totale	78	741	100,0%	311.215	100,0%

1. Quarter Watch Reports. Focus on Newly approved drugs. Institute for safe medication practices. <https://www.ismp.org/quarterwatchtm/focus-newly-approved-drugs>
2. Sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RAM). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazionale>

Febuxostat e rischio cardiovascolare

M04AA- Inibitori formazione acido urico Adenuric 80 mg e 120 mg Classe A

A giugno 2018 Public Citizen, associazione di consumatori americana, aveva richiesto il ritiro di febuxostat per il suo sfavorevole rapporto rischio/beneficio (vedi Infofarma 3/2018). L'FDA, dopo una revisione approfondita dei risultati dello studio clinico di sicurezza CARES, ha concluso che il rischio di morte cardiovascolare e per tutte le cause con febuxostat era maggiore rispetto all'allopurinolo.

Secondo l'Agenzia USA, febuxostat dovrebbe essere riservato ai pazienti per i quali l'allopurinolo ha fallito o che non lo tollerano. I pazienti dovrebbero essere avvertiti sul rischio cardiovascolare di febuxostat e dovrebbero consultare immediatamente un medico se compare dolore toracico, dispnea, battito cardiaco rapido o irregolare, intorpidimento o debolezza su un lato del corpo, vertigini, difficoltà a parlare, oppure un improvviso e forte mal di testa.

Di conseguenza, la FDA aggiornerà l'RCP di febuxostat avvertendo dell'aumento del rischio e limiterà l'uso del farmaco ad alcuni pazienti per i quali il trattamento con allopurinolo non è efficace oppure non è tollerato.

1. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat) <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm631182.htm>

F Schievenin
Farmacista
ULSS 1
Dolomiti

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO G.U. e Normativa regionale dal 15.12.2018 al 15.03.2019

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

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

– **Letermovir (Prevemys®)**: indicato nella profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV ricevuti [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** le UU.OO. di Ematologia dell'AOUI di Verona, dell' Azienda ULSS 8 (Vicenza) e dell'Azienda ULSS 3 (Mestre). La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

– **Ipilimumab (Yervoy®)** (aggiornamento): indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. Oltre alla SSD Oncologia del melanoma ed esofago - IRCSS IOV di Padova e l'UOV Oncologia - AOUI di Verona, **sono autorizzati anche i seguenti centri**: UOC Oncoematologia Pediatrica del AO di Padova e UOC Oncoematologia Pediatrica del AOUI di Verona. La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

– **Emicizumab (Hemlibra®)** – classe di rimborsabilità A: indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII. Hemlibra® può essere usato in tutte le fasce d'età. **Sono individuati come centri autorizzati alla prescrizione** l'ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Medicina trasfusionale Castelfranco Veneto), l'ULSS 8 Berica (UOC Ematologia Vicenza), l'AO di Padova (UOSD Coagulopatie), l'AOUI di Verona (UOC Oncoematologia Pediatrica, UOC Medicina Trasfusionale). La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa. La Farmacia ospedaliera è tenuta a verificare la corretta compilazione del Registro di monitoraggio AIFA prima dell'erogazione del farmaco.

– **Nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento dell'Epatite C** (aggiornamento): **1)** è autorizzata in via esclusiva alla prescrizione e al monitoraggio delle terapie con i farmaci DAA per il trattamento dell'Epatite C cronica a favore di **pazienti in possesso di codice STP o ENI attivo** rilasciato dalla Regione Veneto, l'UOC Malattie Infettive – in sostituzione del UOC Medicina Generale – del AO di Padova. E' confermata inoltre la dispensazione dei farmaci stessi per tutta la regione da parte della Farmacia del AO di Padova. **2) l'elenco dei centri autorizzati alla prescrizione è integrato** con l'aggiunta del UOC Gastroenterologia B del AOUI di Verona. Come già indicato in precedenza la prescrizione deve avvenire attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

– **Sacubril/Valsartan (Entresto®)** (aggiornamento): indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione. **L'elenco dei centri autorizzati alla prescrizione è integrato** con l'aggiunta delle UU.OO. di Geriatria dotate di attività ambulatoriale dedicata e, per quanto riguarda l'ULSS 6 con le UU.OO. di Medicina. Come già indicato in precedenza la prescrizione deve avvenire attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

– **Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)** (aggiornamento): **L'elenco dei centri autorizzati alla prescrizione è integrato** con l'aggiunta della UOS Attività specialistica del Poliambulatorio Distrettuale Marostica (ULSS 7 Pedemontana – Distretto 1 Bassano) per l'indicazione "prevenzione dell'ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio" e con l'aggiunta del Centro FCSA n. 348 (ULSS 9 Scaligera – Ospedale di San Bonifacio) per l'indicazione "trattamento della TVP e della EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti". Come già indicato in precedenza la prescrizione deve avvenire attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** secondo le modalità definite dalla stessa.

Decreto n. 1 del 08.01.2019

Decreto n. 3 del 08.01.2019

Decreto n. 16 del 30.01.2019

Decreto n. 20 del 30.01.2019

Decreto n. 22 del 30.01.2019

Decreto n. 28 del 08.03.2019

Decreto n. 29 del 08.03.2019

Commissione regionale per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza e Commissione per il controllo delle infezioni ospedaliere (CIO)

Con DGR n. 1912 del 21.12.2018 è stata istituita la Commissione regionale per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza. La DGR fornisce le indicazioni operative per la costituzione della Commissione regionale e della Commissione Ospedaliera. La **commissione regionale** è nominata con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale entro 90 giorni e dura in carica 3 anni. La Commissione regionale ha le seguenti **funzioni**:

- proporre il piano annuale di monitoraggio e controllo delle infezioni per l'approvazione da parte della Giunta Regionale;
- stabilire le linee di indirizzo per la prevenzione ed il controllo delle infezioni;
- fornire le indicazioni per la gestione delle criticità segnalate dalle Commissioni Ospedaliere per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza.

La **Commissione Ospedaliera (CIO)** è invece nominata dal Direttore Generale ed è inserita nell'atto aziendale.

DGR n. 1912 del 21.12.2018

Nota prot. n. 1927 del 03.01.2019 del Direttore Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria

Nomina del Referente regionale per il contrasto all'antimicrobico resistenza e istituzione di un Gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio

Con DDR n. 11 del 16.01.2019 è stato nominato il **Referente regionale** per il contrasto all'antimicrobico resistenza e istituito il **Gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio** del Piano e della Strategia di contrasto all'antimicrobico resistenza a livello regionale. Il **referente regionale AMR** è il Dr. Mario Saia (Dirigente medico DMO Ospedale Sant'Antonio Padova – ULSS 6 Euganea). I componenti del Gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio sono elencati nella DDR.

Gli incarichi avranno la stessa durata del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020.

DDR n. 11 del 16.01.2019

Nota prot. n. 28169 del 23.01.2019 del Direttore Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria

Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci

La DGR n. 36 del 21.01.2019 rinnova la Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) e aggiorna le funzioni delle Commissioni Terapeutiche.

Si evidenzia che:

- **Al termine di ogni anno** la CTA dovrà predisporre ed inviare alla Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici una **sintetica relazione sull'attività svolta riferita a tutte le funzioni affidate**;
- La **nuova modulistica** di "Richiesta di riconoscimento di centro autorizzato alla diagnosi e prescrizione di farmaci" in sostituzione dell'Allegato C della DGR n. 754 del 14.05.2015 e delle relative note per la compilazione.

DGR n. 36 del 21.01.2019

Nota della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici prot n. 39586 del 30.01.2019

Documento di confronto costi SSN tra alternative terapeutiche ad elevato impatto di spesa per la Regione Veneto

Nell'**ultimo monitoraggio regionale** (gennaio-agosto 2018) si evidenzia uno **sforamento importante della spesa farmaceutica per acquisti diretti** fissata ai sensi della Legge al **6,89%** del fabbisogno sanitario nazionale. Azienda Zero ha effettuato un'**analisi** delle aree terapeutiche che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica regionale e per le quali sono presenti diverse alternative terapeutiche accomunate dalle medesime indicazioni registrate rimborsate dal SSN.

Tale documento, scaricabile dal sito www.regione.veneto.it/web/sanita/assistenza-farmaceutica, vuole essere uno **strumento informativo per supportare medici e farmacisti nella valutazione dei differenti costi delle terapie**, affiancandosi a raccomandazioni e documenti di indirizzo, oltre che agli indicatori di appropriatezza prescrittiva.

Nota della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici prot n. 55151 del 08.02.2019

CARIPRAZINA

CODICE ATC: N05AX15: Psicolettici, altri antipsicotici

REAGILA® 1,5 mg - capsula rigida 30 capsule
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 74,79

REAGILA® 3 mg - capsula rigida - 30 capsule
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 74,79

REAGILA® 4,5 mg - capsula rigida - 30 capsule
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 74,79

REAGILA® 6 mg - capsula rigida - 30 capsule
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 74,79

GEDEON RICHTER PLC / RECORDATI SPA

Classificazione: classe A, PHT

Tipo di ricetta: RR – ricetta ripetibile

Data dell'autorizzazione europea: 13/07/2017

Data AIC 05.10.2017

Indicazioni: Reagila® è indicato per il trattamento della schizofrenia in pazienti adulti.

Posologia e modalità di somministrazione: la dose iniziale raccomandata di cariprazina è di 1,5 mg una volta al giorno. Successivamente la dose può essere aumentata lentamente in incrementi di 1,5 mg fino ad una dose massima di 6 mg/giorno.

Modalità di somministrazione Reagila® è somministrato esclusivamente per via orale.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

L'efficacia di cariprazina si è dimostrata modesta. Il profilo di sicurezza è ancora incerto e il prezzo per mese di terapia decisamente superiore rispetto risperidone e aripirazolo.

PUNTI CHIAVE

- Cariprazina è un nuovo farmaco antipsicotico che si lega ai recettori di dopamina e serotonina, contribuendo al controllo dei sintomi della schizofrenia, impedendone la ricomparsa.
- L'efficacia della cariprazina è stata documentata in **cinque RCT** in doppio-cieco: **tre studi a breve termine** (RGH-MD-16, RGH-MD-04 e RGH-MD-05, **due a lungo termine** (l'RGH-MD-06 e l'RGH-188-

005) di cui uno su pazienti con predominanza di sintomi negativi di schizofrenia.

- Negli studi a breve termine, tutte le dosi di cariprazina hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'endpoint primario e secondario, rispetto al placebo; tuttavia, tale miglioramento è risultato quantitativamente modesto. Il beneficio è risultato maggiore con il risperidone (confronto attivo) e simile con l'aripirazolo usato alla dose minima efficace.

- L'efficacia nell'uso a lungo termine è stata confermata nello studio di sospensione. L'effetto della cariprazina sui sintomi negativi è stato statisticamente superiore a risperidone nello studio su pazienti con sintomi prevalentemente negativi. Tuttavia, la rilevanza clinica della differenza è difficile da interpretare.

- Gli eventi avversi più frequentemente rilevati negli studi nei pazienti trattati con cariprazina sono stati: acatisia 14,6%, sintomi extrapiramidali (EPS) 7%, insonnia 14,0% e mal di testa 12,1%. Altri eventi avversi comuni includono irrequietezza 6,2%, aumento di peso 5,1%, vertigini 4,5% e aumento dei livelli di creatina fosfochinasi (CPK), 2,6%. Tali effetti sono paragonabili a quelli comunemente riscontrati con altri antipsicotici atipici.

- Eventi avversi gravi sono stati riportati nel 6,6% dei pazienti trattati con cariprazina; 8,2% con placebo, 3,2% con risperidone e 2,6% con aripirazolo. Schizofrenia e disturbi psicotici sono stati gli eventi avversi gravi più comunemente riportati, con un'incidenza del 3,1% nel gruppo cariprazina, 5,1% con placebo, 1,9% con risperidone e 0% nel gruppo aripirazolo.

- Durante il programma di sviluppo clinico, sono stati riferiti pochi casi di cataratta, caratterizzati da opacità minori del cristallino senza compromissione della visione (0,4%). L'evento avverso oculare più comunemente riportato è stato la vista offuscata (placebo: 0,1%, cariprazina: 1,1%).

- La co-somministrazione di cariprazina con inibitori o con induttori, sia forti che moderati di CYP3A4 è controindicata. Il consumo di succo di pompelmo deve essere evitato. Le donne che usano contraccettivi ormonali sistemici devono aggiungere un secondo metodo anticoncezionale di barriera.

BACKGROUND

La schizofrenia è una psicosi cronica caratterizzata da sintomi positivi e negativi e sintomi cognitivi. I sintomi positivi includono deliri e allucinazioni, linguaggio e comportamento disorganizzato. I sintomi negativi includono apatia e appiattimento affettivo, riduzione del pensiero e della produttività della parola (alogia), anedonia e diminuzione dell'iniziativa, povertà ideativa e compromissione dei rapporti interpersonali, del funzionamento sociale e lavorativo. I sintomi negativi possono essere primari e rappresentano una caratteristica fondamentale della schizofrenia, oppure possono essere secondari a sintomi psicotici, ad una sindrome depressiva, ad effetti collaterali di farmaci (ad es. disforia) o deprivazione ambientale.

I sintomi cognitivi includono ridotta capacità di comprensione delle informazioni e del loro utilizzo per prendere decisioni, difficoltà di concentrazione¹.

Il meccanismo d'azione di cariprazina non è completamente noto. Tuttavia, l'effetto terapeutico della cariprazina potrebbe essere mediato attraverso una combinazione di attività agonista parziale dei recettori della dopamina D₃, D₂ e della serotonina 5-HT_{1A}, e attività antagonista dei recettori della serotonina 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} e dell'istamina H₁, come altri antipsicotici atipici².

EFFICACIA**Principali studi clinici**

L'efficacia della cariprazina è stata documentata in **cinque RCT** in doppio-cieco: **tre studi a breve termine** (RGH-MD-16, RGH-MD-04 e RGH-MD-05, **due a lungo termine** (l'RGH-MD-06 e l'RGH-188-005) di cui uno su pazienti con predominanza di sintomi negativi di schizofrenia.

Efficacia con uso a breve termine

-Nei **tre studi** a breve termine, multicentrici, la cariprazina a dosi fisse o variabili (nell'intervallo 1,5-9 mg / die) è stata confrontata con placebo e controllo attivo per un periodo di 6 settimane su un totale di 1.754 pazienti adulti (da 18 a 60 anni) con esacerbazione acuta della schizofrenia. I controlli attivi sono stati aripiprazolo 10 mg e risperidone 4 mg. L'endpoint primario è stato la variazione dal basale alla settimana 6 della Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)^a e l'endpoint secondario la variazione

^a La scala di valutazione PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale - scala della sindrome positiva e negativa) è una scala medica utilizzata per misurare la gravità dei sintomi dei pazienti con schizofrenia. È ampiamente usata nello studio della terapia antipsicotica. Consiste in un'intervista relativamente breve. La scala di valutazione è caratterizzata da 30 item suddivisi in tre distinte sottoscale, una per i sintomi positivi, PANSS-P (7 item), una per quelli negativi, PANSS-N (7 item) e una per la psicopatologia generale, PANSS-G (16 item). I sintomi sono valutati su una

dal basale alla settimana 6 della Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)^b.

Il primo RCT (l'RGH-MD-16) controllato vs placebo ha utilizzato dosi fisse di 1,5 mg, 3,0 mg e 4,5 mg di cariprazina e 4,0 mg di risperidone (dose di mantenimento in pazienti adulti nella schizofrenia). Tutte le dosi di cariprazina e di risperidone hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'endpoint primario e di quello secondario, rispetto al placebo.

Il secondo RCT (l'RGH-MD-04) controllato con placebo ha utilizzato dosi fisse di 3 o 6 mg di cariprazina e 10 mg di aripiprazolo (dose raccomandata di avvio della terapia, la dose di mantenimento è 15 mg). Anche in questo caso, sia le dosi di cariprazina che i controlli attivi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'endpoint primario e secondario rispetto al placebo⁵.

Infine, il terzo studio (l'RGH-MD-05) controllato con placebo ha usato dosi fisse/flessibili di 3,0-6,0 mg e 6,0-9,0 mg di cariprazina. Entrambi i gruppi trattati con cariprazina hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo sia nell'endpoint primario che secondario rispetto al placebo. I risultati dell'endpoint primario sono riassunti nella tabella seguente.

Efficacia con uso a lungo termine

-Lo studio a lungo termine per valutare la prevenzione delle ricadute (RGH-MD-06), è uno studio randomizzato di sospensione in doppio cieco, controllato con placebo, con dosi fisse di cariprazina da 3 mg a 9 mg/giorno, caratterizzato da una fase in aperto della durata di 20 settimane, seguita da una fase in doppio cieco controllata vs placebo di massimo 72 settimane.

scala a 7 punti (1=assenza del sintomo; 7=massima gravità del sintomo). Il punteggio della PANSS va da un minimo di 30 (nessun sintomo) a un massimo di 210 (sintomi più gravi).

^b La scala di valutazione CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity) è una scala utilizzata per la misura della gravità complessiva dei sintomi osservati dal medico. Il paziente è valutato su una scala da 1 a 7 dove 1 indica uno "stato normale" e 7 indica "tra i più gravemente malati". Un punteggio alto indica una maggiore gravità. Un cambiamento negativo rispetto al punteggio al baseline indica un miglioramento. Oltre alla CGI-S, che misura la gravità dei sintomi, esiste anche la scala CGI-Improvement sulla risposta positiva o negativa al trattamento. È una scala a 7 punti che richiede al clinico di valutare quanto la malattia del paziente sia migliorata o peggiorata rispetto a uno stato basale, dove 1 indice un importante miglioramento e 7 un importante peggioramento.

Nella prima fase in aperto, un totale di 765 pazienti con sintomi acuti della schizofrenia hanno ricevuto cariprazina 3-9 mg/giorno per 20 settimane. Successivamente, i 200 pazienti stabilizzati sono stati randomizzati (1:1) a ricevere dosi fisse di 3, 6 o 9 mg di cariprazina (n = 101) o placebo (n = 99) in doppio cieco per un periodo di durata variabile (26-72 settimane massimo).

L'outcome primario dello studio era il tempo alla prima ricaduta. Alla fine dello studio il 47,5% dei pazienti trattati con placebo contro il 24,8% dei pazienti trattati con cariprazina ha manifestato una ricidiva di sintomi schizofrenici (HR= 0.45; CI 95% 0.28-0.73). Il tempo alla ricaduta è stato significativamente più lungo nel gruppo cariprazina rispetto al gruppo placebo. Nel 25% dei casi tale valore si assesta sotto i 92 gg con placebo vs 224 giorni con cariprazina, (p = 0,0010)⁶.

Efficacia sui sintomi negativi predominanti di schizofrenia^c

L'ultimo RCT (RGH-188-005), a lungo termine, ha confrontato cariprazina (intervallo di dosaggio di 3-6 mg, dose target 4,5 mg) con risperidone (intervallo di dosaggio di 3-6 mg, dose target 4 mg) per a 26 settimane^d, in doppio cieco, su un totale di 461 pazienti con sintomi negativi di schizofrenia persistenti e predominanti. Tutti i pazienti provenivano dall'Europa. L'86% dei pazienti aveva un'età inferiore a 55 anni, il 54% era di sesso maschile.

Sintomi negativi persistenti e predominanti erano definiti come sintomi perduranti per un periodo di almeno 6 mesi con alto livello di sintomi negativi e basso livello di sintomi positivi.^e Sono stati esclusi i pazienti con sintomi negativi secondari, come sintomi depressivi da moderati a gravi e parkinsonismo clinicamente rilevante (EPS).

L'outcome primario è stato il cambiamento del punteggio fattoriale PANSS per sintomi negativi

^c Sintomi negativi della schizofrenia: perdita o diminuzione nel soggetto della capacità di iniziativa personale, del linguaggio, e capacità di esprimere emozioni o trovare piacere

^d La dose target di cariprazina (4,5 mg al giorno) si basa sui dati degli studi completati su pazienti con schizofrenia (NCT01104766 e NCT00694707); la dose target per risperidone (4 mg al giorno) corrisponde alla dose giornaliera abituale per ridurre al minimo l'insorgenza di sintomi extrapiramidali nei pazienti con schizofrenia stabile

^e Punteggio fattoriale PANSS per i sintomi negativi ≥ 24 , un punteggio ≥ 4 in un minimo di 2 su 3 item PANSS (N1: affettività piatta, N4: avolizione (mancanza di motivazione), e N6:(povertà di linguaggio) e punteggio fattoriale PANSS per i sintomi positivi ≤ 19 .

(PANSS-FSNS)^f dal baseline alla 26 settimana o alla fine del trattamento. L'outcome secondario di efficacia è stato il punteggio totale di Personal and Performance Scale (PSP) misurato alle settimane 6, 10, 14, 18, 22 e 26^g. Sia i gruppi di pazienti trattati con cariprazina sia quelli trattati con risperidone hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dal basale per il parametro primario di efficacia (p < 0,001). Tuttavia, una differenza statisticamente significativa (p = 0,002) in favore di cariprazina rispetto a risperidone è stata osservata dalla settimana 14 in poi (Tabella 3).

Per quanto riguarda l'endpoint secondario, sia il gruppo trattato con cariprazina, sia quello trattato con risperidone hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale, (p < 0,001) (Tabella 2). Una differenza statisticamente significativa sulla scala PSP (p < 0,001) in favore di cariprazina rispetto a risperidone è stata osservata dalla settimana 10 in poi

A supporto dell'outcome primario e secondario è stata eseguita un'analisi di sensibilità utilizzando come scale di valutazione dell'efficacia la *CGI-Severity* e *CGI-Improvement*^b. La variazione rispetto al baseline di queste scale ha confermato i risultati a favore di cariprazina alla settimana 26 (p = 0,005 e p < 0,001, rispettivamente)⁷.

Negli studi a breve termine, tutte le dosi di cariprazina hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'endpoint primario e secondario, rispetto al placebo; tuttavia, tale miglioramento è risultato quantitativamente modesto. Il beneficio è risultato maggiore con il risperidone (confronto attivo) e simile con l'aripirazolo se usati alla dose minima efficace.

L'efficacia nell'uso a lungo termine è stata confermata nello studio di randomizzato sospensione.

L'effetto della cariprazina sui sintomi negativi è stato statisticamente superiore a risperidone nello studio su pazienti con sintomi prevalentemente negativi. Tuttavia, la rilevanza clinica della differenza è difficile da interpretare³.

^f La PANSS-FSNS consiste negli item N1 (appiattimento emotivo), N2 (ritiro emotivo), N3 (scarsi rapporti), N4 (ritiro sociale passivo o apatico), N6 (mancanza di spontaneità e flusso di conversazione), G7 (ritardo motorio), and G16 (evitamento sociale attivo); la scala va da 7 a 49 punti e un punteggio più alto indica una maggior gravità.

^g PSP è una scala di valutazione che indaga il livello di funzionamento psicosociale. E' una scala da 1 a 100 punti, suddivisa in intervalli di 10 punti; un punteggio più alto indica un miglior funzionamento (100 = punteggio massimo).

Tabella 1. Variazione dal basale alla settimana 6 del punteggio totale PANSS in studi su esacerbazioni acute della schizofrenia—Popolazione ITT

	Basale Media \pm DS	Variazione media LS (ES)	Differenza del trattamento rispetto al placebo (IC 95%)	valore p
PANSS totale (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 \pm 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazina 1,5 mg/giorno	97,1 \pm 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Cariprazina 3 mg/giorno	97,2 \pm 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Cariprazina 4,5 mg/giorno	96,7 \pm 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidone 4 mg/giorno	98,1 \pm 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 \pm 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazina 3 mg/giorno	96,1 \pm 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Cariprazina 6 mg/giorno	95,7 \pm 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazolo 10 mg/giorno	95,6 \pm 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 \pm 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazina 3- 6 mg/giorno	96,3 \pm 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Cariprazina 6-9 mg/giorno	96,3 \pm 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

IC = intervallo di confidenza; ITT = intent to treat, LS media = media dei minimi quadrati;

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

*rispetto a placebo

EVENTI AVVERSI

Gli eventi avversi (AE) più frequenti rilevati negli studi di fase 2/3 sulla schizofrenia nei pazienti trattati con cariprazina sono stati: acatisia (14,6%), sintomi extrapiramidali (EPS, 7%), insonnia (14,0%) e mal di testa (12,1%). Altri AE comuni includono irrequietezza (6,2%), aumento di peso (5,1%), vertigini (4,5%) e aumento dei livelli di creatina fosfochinasi (CPK, 2,6%). Tali effetti sfavorevoli sono paragonabili a quelli comunemente riscontrati con altri antipsicotici atipici.

AE più comuni (≥ 2 % nel gruppo cariprazina 1.5–6.0 mg. Di questi, gli AE classificati come gravi (SAE) sono stati riportati nel 6,6% dei pazienti trattati con cariprazina vs 8,2% del gruppo placebo, vs 3,2% del gruppo risperidone e 2,6% del gruppo aripiprazolo.

Schizofrenia e disordini psicotici sono stati gli SAE più comunemente riportati, con un'incidenza del 3,1% nel gruppo cariprazina, 5,1% con placebo, 1,9% con risperidone e 0% nel gruppo aripiprazolo.

Un potenziale AE osservato e non comunemente previsto con gli altri antipsicotici, è stato la comparsa di tossicità oculare. Durante il programma di sviluppo clinico di cariprazina per la schizofrenia, sono stati riferiti pochi casi di cataratta, caratterizzati da opacità minori del cristallino senza compromissione della visione (13/3192; 0,4%). L'evento avverso oculare più comunemente riportato è stato la vista offuscata (placebo: 1/683; 0,1%, cariprazina: 22/2048; 1,1%). La causalità tra i casi di cataratta e il trattamento con cariprazina non è del tutto chiara dovuto alla coesistenza di fattori di rischio confondenti come i farmaci concomitanti, trattamenti precedenti con rischio noto di cataratta o presenza di comorbidità quali il diabete. Inoltre, la durata degli studi a lungo

termine sulla sicurezza è stata limitata a 48 settimane al massimo, durata che potrebbe non essere sufficiente per rilevare i cambiamenti catarattogenici. Ciò giustifica un'ulteriore valutazione di questo rischio, attraverso futuri studi sulla sicurezza.

E' stato richiesto al produttore di condurre uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) per caratterizzare il rischio di sviluppo della cataratta focalizzandosi sugli effetti a lungo termine e sulla reversibilità dei sintomi dopo la sospensione del trattamento. Lo studio della durata di 2 anni sarà un RCT in aperto in circa 1000 pazienti schizofrenici per confrontare i cambiamenti dell'opacità del cristallino durante il trattamento a lungo termine con cariprazina versus risperidone. La presentazione dei risultati è prevista per il 2024. Dato l'effetto teratogenico del farmaco evidenziato negli studi preclinici e la sua potenziale interazione con i contraccettivi orali, e' previsto uno studio per valutare l'effetto della cariprazina sulla farmacocinetica di contraccettivi orali combinati (Etinilestradiolo e Levonorgestrel)³.

INTERAZIONI

Inibitori e induttori del CYP3A4

Il metabolismo di cariprazina e dei suoi principali metaboliti attivi, desmetil cariprazina (DCAR) e didesmetil cariprazina (DDCAR), è mediato principalmente da CYP3A4.

La co-somministrazione di cariprazina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (per es., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo, diltiazem, eritromicina, verapamil

fluconazolo) è controindicata. Il consumo di succo di pompelmo deve essere evitato².

La co-somministrazione di cariprazina e induttori del CYP3A4 forti o moderati (per esempio carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) è controindicata².

Substrati della P-glicoproteina (P-gp)

L'uso di substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico, come dabigatran e digossina, potrebbe richiedere un monitoraggio supplementare e un aggiustamento della dose².

Contraccettivi ormonali

Non è attualmente noto se cariprazina possa ridurre l'efficacia di contraccettivi ormonali sistemici, pertanto le donne che usano contraccettivi ormonali sistemici devono aggiungere un secondo metodo anticoncezionale di barriera².

COSTO DELLA TERAPIA

Il costo per mese di terapia con cariprazina alla dose di 3 mg/die (prezzo vendita al pubblico) è di € 74,8; aripiprazolo alla dose di 10 mg/die €40 e risperidone 4 mg/die €31,6. Il prezzo in DPC di cariprazina è superiore di 16 volte rispetto a quello di aripiprazolo e 10 volte maggiore rispetto a risperidone.

VISTO DAGLI ALTRI

PHARMA-KRITIK

Secondo le attuali conoscenze, cariprazina nel suo complesso non ha un vantaggio convincente; pertanto, attualmente, il principio attivo non può essere raccomandato per la prescrizione⁸.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

- Practice guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition 2010 American Psychiatric Association (APA)
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) Reagila.
- European public assessment report (EPAR) Reagila
- Gazzetta Ufficiale anno 159, Serie Generale 182
- Durgam et al.; J Clin Psychiatry 2015;76(12):e1574–e1582 Cariprazina in Acute Exacerbation of Schizophrenia: A Fixed-Dose, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial
- Durgam et al.; Schizophrenia Research 176 (2016) 264–271 Long-term cariprazina treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial
- Németh et al.; Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1103-1113 Cariprazina versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial.
- A. Frei. Cariprazin. Pharma-Kritik, 23 Januar 2019
- SNLG – Gli interventi precoci nella schizofrenia, 2007
- Schizophrenia, World Health Organization, 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (URL consultato il 12.03.2019)

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)**9 dicembre 2018 - 15 marzo 2019**

A cura di: Roberta Zimol. Farmacista ULSS 9 Scaligera

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Ozenoxacina	Dubine [®] Ferrer Internacional crema 10 mg/g 10 g (€ 16,10) Classe: C Ricetta: RR	Trattamento a breve termine dell'impetigine non bollosa negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei neonati dai 6 mesi in su. Prestare particolare attenzione alla guida ufficiale sull'uso appropriato dei medicinali antibatterici.
Dimetilfumarato	Skilarence [®] Almirall 42 cpr gastrores 30 mg (€ 147,64) 90 cpr gastrores 120 mg (€ 316,37) Classe: A PHT Ricetta: RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: dermatologo)	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che necessitano di terapia farmacologica sistemica.

IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Doxilamina/ Piridossina	Nuperal [®] Inibsa Ginecologia 24 cps ril mod 10 mg + 10 mg (€ 25,00) Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento sintomatico di nausea e vomito in gravidanza (NVP) negli adulti che non rispondono a una gestione conservativa. Limiti di impiego: la combinazione di doxilamina/piridossina non è stata studiata in caso di iperemesi gravidica.
Durvalumab	Imfinzi [®] AstraZeneca ev 1 fl 50 mg/ml 2,4 ml (€ 1.097,22) ev 1 fl 50 mg/ml 10 ml (€ 4.751,76) Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento in monoterapia del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino.
Erenumab	Aimovig [®] Novartis Farma 1 penna 70 mg 1 ml (€ 701,42) Classe: CNN Ricetta: RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: neurologo)	Profilassi dell'emigrania in adulti che hanno almeno 4 giorni di emigrania al mese. <i>La Regione Veneto ricorda che, come per tutti i farmaci di fascia Cnn, la richiesta di utilizzo del farmaco deve essere sottoposta ad autorizzazione per singolo caso da parte della Commissione Terapeutica Aziendale della struttura presso la quale opera il clinico prescrittore e accompagnata da una relazione sul paziente con il rationale d'uso, benefici attesi e possibili effetti indesiderati, la singolarità del caso e l'assenza di una valida alternativa terapeutica (prot. n. 13922 del 14.01.2019)</i>

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
ABACAVIR Antivirali ad azione diretta - J05AF06	Abacavir Mylan® 60 cpr riv 300 mg	€ 142,91 (prezzo ex-factory)	H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: infettivologo)	Terapia di associazione antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini. La dimostrazione del beneficio di abacavir è principalmente basata sui risultati degli studi effettuati con un regime posologico di due volte al giorno, in pazienti adulti mai sottoposti a trattamento (naïve) in terapia di associazione. Prima di iniziare il trattamento con abacavir, deve essere eseguito uno screening per determinare la presenza dell'allele HLA-B*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza. Abacavir non deve essere utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B*5701.
AMITRIPTILIN A Inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione - N06AA09	Amitriptilina EG® os gtt 40 mg/ml 20 ml	€ 4,03	C RR	- Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche. - Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti. -Trattamento del dolore neuropatico periferico dell'adulto.
DARUNAVIR Antivirali ad azione diretta - J05AE10	Darunavir KRKA®, Sandoz®, Teva® 60 cpr 600 mg	€ 335,54 (ex factory)	H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: infettivologo)	Co-somministrato con una bassa dose di ritonavir, è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento dei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) . <u>Darunavir 600 mg</u> può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato: - per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente trattati in precedenza; - per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti pediatrici, dai 3 anni di età e con un peso di almeno 15 kg.

<p>DARUNAVIR</p> <p>Antivirali ad azione diretta - J05AE10</p>	<p>Darunavir KRKA[®], Sandoz[®], Teva[®] 30 cpr 800 mg</p>	<p>€ 220,88 (ex factory)</p>		<p>Darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat, è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali. Può essere utilizzato per adulti e bambini a partire dai 3 anni di età e di peso corporeo di almeno 40 kg che sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - naïve al trattamento con antiretrovirali - precedentemente trattati con ART che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule x 10⁶ /l.
<p>EVEROLIMUS</p> <p>Citostatici - L01XE10</p>	<p>Everolimus EG[®] 30 cpr 5 mg</p> <p>Everolimus EG[®] 30 cpr 10 mg</p>	<p>€ 1.664,3 (prezzo ex-factory)</p> <p>€ 2.367,0 (prezzo ex-factory)</p>	<p>H RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: gastroenter., endocrinol., internista)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo. - Trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreaticata, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti. - Trattamento di tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare, ben differenziati (Grado 1 o 2), non funzionanti, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti. - Trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.
<p>MIGLUSTAT</p> <p>Prodotti dell'apparato gastrointestinale e metabolismo A16AX06</p>	<p>Miglustat Accord Healthcare[®] 84 cps 100 mg</p>	<p>€ 2.839,2 (prezzo ex-factory)</p>	<p>A PHT RRL (centri regionali per le malattie rare)</p> <p>In regione Veneto il farmaco è erogabile esclusivamente attraverso la distribuzione diretta</p>	<p>Trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 di pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata. Può solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata.</p>

OXICODONE/ NALOXONE Oppioidi - N02AA55	Elatrex Mylan® 28 cpr 5 + 2,5 mg	€ 10,52	A RNR	<p>Dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. Trattamento sintomatico di seconda linea di pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da grave a molto grave dopo il fallimento della terapia dopaminergica.</p> <p>L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'ossicodone a livello dei recettori oppioidi nell'intestino. Il farmaco è indicato negli adulti.</p>
	Elatrex Mylan® 28 cpr 10 + 5 mg	€ 15,10		
	Elatrex Mylan® 28 cpr 20 + 10 mg	€ 26,27		
	Elatrex Mylan® 28 cpr 40 + 20 mg	€ 46,12		
PALIPERIDONE Antipsicotici - N05AX13	Paliperidone KRKA®, 28 cpr riv 3 mg RP	€ 80,08	A PHT RR	<p>-Trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 15 anni di età.</p> <p>-Trattamento del disturbo schizoaffettivo negli adulti.</p>
	Paliperidone KRKA®, 28 cpr riv 6 mg RP	€ 135,12		
PRASUGREL Antitrombotici B01AC22	Prasugrel Mylan®, Teva® 28 cpr riv 5 mg	€ 39,68	A PT PHT RR	<p>Somministrato in associazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.</p>
TETRABENAZINA Farmaci del sistema nervoso - N07XX06	Tetrabenazina Sun® 112 cpr 25 mg	€ 150,19	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: neurologo, neuropsichiat ra, psichiatra, geriatra)	<p>Disordini motori ipercinetici associati alla Corea di Huntington.</p>

NUOVO DOSAGGIO DI FARMACO EQUIVALENTE

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
IVABRADINA Terapia cardiaca - C01EB17	Ivabradina Doc® 56 cpr riv 2,5 mg	€ 9,90	A PHT RR	Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile negli adulti con coronaropatia e normale ritmo sinusale e frequenza cardiaca ≥ 70 bpm.: - che non sono in grado di tollerare o con una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti. - o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante. Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca sia ≥ 75 bpm, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata.

NUOVI BIOSIMILARI

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
PEGFILGRASTIM Fattori di stimolazione delle colonie L03AA13	Pelgraz Accord Healthcare® 1 sir 6 mg 0,6 ml	€ 968,16	A PT/PHT RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: ematologo, oncologo)	Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).

RICLASSIFICAZIONI DALLA CLASSE CNN

Principi attivi	Nome Commerciale/ Descrizione	Prezzo	Classe/ Ricetta	Indicazione terapeutica
ANIDULAFUNGINA	Anidulafungina® Teva ev 100 mg	€ 245,88 (ex- factory)	H OSP	Trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti.

ESTRADIOLO/ DIENOGEST	Paudien [®] Farmitalia 28 cpr 1 + 2 mg	€ 18,00	C RR	Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per sintomi da carenza estrogenica in donne in postmenopausa ad almeno 1 anno dalle ultime mestruazioni. L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore a 65 anni è limitata.
ETONOGESTREL/ ETINILESTRADIOLO	Kirkos [®] Farmitalia 1 disp vag 0,12 + 0,015 mg	€ 15,50	C RR	Contraccezione. 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 il farmaco deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali in particolare relativi alle TEV e il confronto tra il rischio di TEV associato al farmaco e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati
FLUTICASONE/ UMECLIDINIO/ VILANTEROLO	Elebrato [®] Menarini Trelegy [®] Glaxosmithkline 30 dosi 92+55+22+mcg	€ 80,70	A PT AIFA RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pneumol., internista, geriatra, allergol.)	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 o una combinazione di β_2 agonisti a lunga durata d'azione ed un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione. <i>Secondo il PT, la rimborsabilità a carico del SSN è limitata a pz con BPCO di grado da moderato a severo con:</i> 1) almeno 2 riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno 1 riacutizzazione che abbia richiesto un ricovero 2) BPCO con dispnea di grado ≥ 2 secondo il questionario mMRC o punteggio al test di valutazione della sintomatologia (COPD Assessment Test - CATTM) ≥ 10
NETILMICINA	Nexomic [®] Doc Generici [®] coll 0,3% 5 ml coll 0,3% 15 flaconi	€ 8,90 € 12,90	C RR	Trattamento topico delle infezioni oculari esterne e degli annessi causati da germi sensibili alla netilmicina, inclusi i germi produttori di enzimi adenilanti e fosforilanti.
TELOTRISTAT	Xermelo [®] Ipsen 90 cpr riv 250 mg	€ 2.231,22	C RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, internista, gastroenterologo, endocrinol.)	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.