

REGIONE DEL VENETO



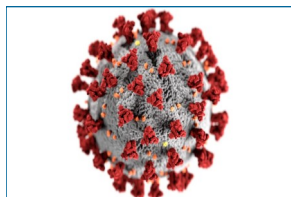
ULSS9  
SCALIGERA

# InfoFARMA

www.aulss9.veneto.it

INFOFARMA • LUGLIO-SETTEMBRE 2020 •  
NUMERO 3

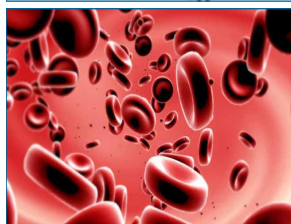
## IN QUESTO NUMERO



**USO DI PPI E RISCHIO DI POSITIVITA'  
AL COVID-19**



**FARMACI OFF-LABEL: L'ESPERIENZA  
DELL'ULSS 6 EUGANEA**



**ADERENZA AGLI ANTICOAGULANTI  
ORALI NEL SETTING DELLA  
MEDICINA GENERALE**



**I 20 STUDI PIU' IMPORTANTI DEL  
2019 PER LE CURE PRIMARIE**



**Attualità in terapia:**

**Fremanezumab e Galcanezumab nell'emicrania**

**Nuove entità terapeutiche**

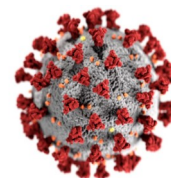
dal 1 Giugno al 13 Settembre 2020

**Nuovi farmaci della L.648/96**

dal 16 Aprile al 31 Agosto 2020



## USO DI PPI E RISCHIO DI POSITIVITA' AL COVID-19



Font M<sup>1</sup>; Schmid F<sup>2</sup>

1. Farmacista. ULSS 9 Scaligera; 2. Specializzanda Farmacia Ospedaliera. Università di Padova

**Premessa:** All'inizio della pandemia da COVID-19 due eminenti farmacologi hanno pubblicato un articolo<sup>1</sup> che ha destato un forte interesse (e anche polemica) in quanto ha incluso tra i medicinali che possono aumentare il rischio di polmoniti, varie classi terapeutiche di largo uso in ambito territoriale. Il meccanismo per il quale classi molto diverse tra di loro potrebbero aumentare il rischio di polmonite è a sua volta svariato e, per alcuna di queste classi, come ad esempio per gli ACE-inibitori e i sartani, il rischio non è ancora definito e quindi è da considerarsi in corso di studio.

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) costituiscono una classe terapeutica che ha subito un fortissimo incremento di uso nel tempo. La riduzione dell'acidità gastrica e l'aumento della colonizzazione batterica gastrica e intestinale indotta da questi farmaci potrebbe spiegare l'aumentare del rischio di polmonite<sup>1</sup>. A supporto di questa affermazione, due metanalisi di studi osservazionali hanno documentato un aumento del rischio di polmonite che oscilla dal 34%<sup>2</sup> al 50%<sup>3</sup>. Altri studi hanno confermato questa entità del rischio<sup>4-6</sup>.

### Uso di PPI e rischio di COVID-19

Lo studio è una survey svolta per accertare se l'uso del PPI sia correlato alle infezioni COVID-19. Per fare ciò sono stati intervistati online un campione rappresentativo della popolazione americana, tra il 3 maggio e il 24 giugno 2020, nell'ambito di una più ampia indagine sulle condizioni di salute dell'apparato digerente.

I partecipanti hanno risposto a domande sui sintomi gastrointestinali, sull'uso corrente di PPI e sui risultati dei test COVID-19. Hanno anche risposto a domande sugli antagonisti dei recettori dell'istamina 2 (H2RA), noti anche come bloccanti dell'H2, che sono usati per trattare alcune delle stesse condizioni dei PPI, ma con minor potenza di inibizione della secrezione gastrica acida.

La società che ha effettuato il rilevamento, Cint, ha contattato 264.058 persone. Degli 86.602 partecipanti ammissibili che hanno completato l'indagine, 53.130 hanno dichiarato di aver sperimentato malessere addominale, reflusso gastrico, bruciore di stomaco o rigurgito. A questi 53.130 partecipanti è stato successivamente chiesto loro informazioni sull'uso di PPI e H2RA e se avevano effettuato un test per COVID-19. Il 6,4% (3.386) ha riferito di essere risultato positivo al test per la SARS-CoV-2. Ai positivi è stato anche chiesto su eventuali nuovi sintomi rilevati quali: ageusia, anosmia, sintomi gastrointestinali (dolore addominale, nausea o vomito) sintomi respiratori o altri sintomi sistemici.

I dati di questa analisi di regressione multivariata, sono stati aggiustati per età, sesso, razza/etnia, educazione, stato civile, reddito familiare, indice di massa corporea, fumo, consumo di alcol, regione degli Stati Uniti, stato

assicurativo e presenza di sindrome dell'intestino irritabile, celiachia, reflusso gastroesofageo, cirrosi epatica, morbo di Crohn, colite ulcerosa, diabete e HIV/AIDS.

Dopo l'aggiustamento per questi fattori, i ricercatori hanno trovato che coloro che hanno preso PPI fino a una volta al giorno avevano il doppio di probabilità di avere un risultato positivo al test COVID-19 rispetto a coloro che non hanno preso i farmaci (OR =2,15; 95% CI, 1,90 - 2,44).

Coloro che hanno preso PPI due volte al giorno avevano quasi quadruplicato la probabilità di essere risultati positivi al test (OR =3,67; 95% di IC, 2,93 - 4,60), una posologia che è da considerare comunque off-label. Invece, chi assumeva farmaci H2RA una volta al giorno aveva il 15% di probabilità in meno di riportare un risultato positivo al test COVID-19 (OR, 0,85; 95% IC, 0,74 - 0,99). Attualmente sono in corso ricerche per determinare se l'H2RA potrebbe proteggere dalla malattia per motivi non correlati al pH.

Secondo gli autori, l'aumentato rischio dei PPI sarebbe dovuto al fatto che un aumento del pH dello stomaco superiore a 3, consentirebbe al virus di entrare più facilmente nel tratto gastrointestinale, cioè negli enterociti dove si replicherebbe, portando a enterite, colite e diffusione sistemica ad altri organi, compresi i polmoni.

Lo studio è stato pubblicato on-line a inizio luglio come comunicazione breve nell'*American Journal of Gastroenterology* ed era stato sottoposto alla valutazione di 3 revisori (referee) di ambito internazionale.

Tabella 1: Probabilità osservata di avere un test positivo a COVID-19

	variabile	Test positivo a COVID-19 n=3.386 (%)	OR aggiustato (95% IC)
PPI	non uso dei PPI	752 (2,1)	riferimento
	una dose/die o meno	2.436 (16,4)	<b>2,15 (1,90-2,44) *</b>
	due dosi /die	198 (11,7)	<b>3,67 (2,93-4,60) *</b>
Anti-H2	non uso di anti H2	2.828 (6,3)	riferimento
	una dose/die o meno	415 (5,6)	<b>0,85 (0,74-0,99) §</b>
	due dose/die	143 (12,4)	0,86 (0,66-1.11)

\*p<0.001  
§p=0.032

Dovuto al forte interesse che questa comunicazione ha destato, gli autori hanno effettuato ulteriore analisi che sono state sottoposte ad ulteriori due revisori.

Inoltre, la rivista ha richiesto agli autori il dataset originale del lavoro che è stato valutato in modo indipendente da due statistici. I risultati sono rimasti compatibili con quelli riportati nello studio pubblicato in tutte le analisi supplementari effettuate (disponibili nel materiale supplementare), dando robustezza allo studio malgrado le imitazioni intrinseche di uno studio osservazionale.

**I risultati dello studio, tuttavia, mostrano solo un' associazione tra l'uso di PPI e la positività di COVID-19 e non un rapporto causa-effetto.**

In Italia, dopo il ritiro di ranitidina per problemi di contenuto di nitrosamine, risultano solo 2 specialità in commercio in classe A, per via orale a base di anti-H2: una specialità di famotidina 10 cpr 40 mg e una di nizatidina 20 cps 150 mg. Esiste una unica specialità a base di Cimetidina: di 10 cpr 200 mg ma è un farmaco da banco.

### Considerazioni finali

**Nella popolazione anziana l'uso di PPI è particolarmente elevato e molto spesso assunto cronicamente. I medicinali prescritti a questa popolazione andrebbero sempre criticamente rivisti e quelli non necessari (o non più necessari) eliminati, ancora di più nell'attuale circostanza di rischio pandemico.**

**Malgrado una relazione di causalità non sia stata ancora provata, sembrerebbe prudente limitare l'uso dei PPI ai casi strettamente necessari, alla minima dose e per il minimo tempo possibile.**

**Per quelli che li stanno assumendo da tempo, occorre rivedere la necessità di continuare il trattamento, identificando quelli che non hanno più bisogno ed effettuare un *deprescribing* degli stessi. Per quei pazienti che non possono sospendere il trattamento antiacido, i farmaci anti-H2 sembrano una alternativa più sicura, per quanto attualmente limitata.**

### Riferimenti Bibliografici

- JR Laporte and D. Healy. In the midst of the sars-cov-2 pandemia, caution is needed with commonly used drugs that increase the risk of pneumonia. <https://www.isdbweb.org/publication/medications-compromising-covid-infections-en>
- Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183:310-19. doi:https://doi.org/10.1503/cmaj.092129.
- Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128004>
- Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. BMJ 2016;355:i5813. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.i5813
- Herzig SJ, Doughty C, Marchina S, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia. Ann Neurol 2014;76:712-18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.24262>
- Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. BMJ 2013;347:f5416. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5416>.
- Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among user of proton pump inhibitors. Am J Gastroenterol 2020. Preprint at: [https://journals.lww.com/ajg/Documents/AJG-20-1811\\_R1\(PUBLISH%20AS%20WEBPART\).pdf](https://journals.lww.com/ajg/Documents/AJG-20-1811_R1(PUBLISH%20AS%20WEBPART).pdf)

## FARMACI OFF-LABEL: TRA BISOGNO TERAPEUTICO E APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA. L'ESPERIENZA DELL'ULSS 6 EUGANEA

Lavaroni F<sup>1</sup>, Bano F<sup>1</sup>, Mannucci F<sup>1</sup>, Gallo U<sup>1</sup>, per il Gruppo aziendale<sup>2</sup>, Benini P<sup>3</sup>

<sup>1</sup> UOC Assistenza Farmaceutica, ULSS 6 Euganea;

<sup>2</sup> Vedi elenco componenti a fine articolo

<sup>3</sup> Direzione Sanitaria ULSS 6 Euganea

### Introduzione

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), elemento integrante dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), rappresenta uno strumento di tutela per il paziente e il medico prescrittore in quanto raccoglie informazioni fondamentali sul profilo di efficacia e sicurezza di un medicinale emerse durante la valutazione scientifica delle procedure autorizzative. L'RCP è un documento "dinamico" in quanto può essere soggetto a continui aggiornamenti sia da parte dell'Azienda titolare dell'AIC (ad es. per una nuova indicazione d'impiego del farmaco) che dalle Autorità regolatorie (ad es. per motivi di sicurezza).

L'uso "off-label" viene definito come l'impiego di un medicinale, in particolari situazioni cliniche, che risulta non conforme a quanto previsto dall'RCP riguardo a:

- indicazioni terapeutiche;
- controindicazioni d'uso (es. impiego nei bambini);
- dosaggi (diversi da quelli previsti dallo schema posologico autorizzato);
- modalità di somministrazione alternative.

In letteratura, diverse indagini si sono proposte di valutare la frequenza dell'uso off-label dei medicinali. I dati evidenziano prevalenze diverse a seconda della popolazione analizzata (es. bambini o adulti), del setting di riferimento (es. pazienti ricoverati o ambulatoriali) e della tipologia di farmaci considerati. Uno studio condotto tra i medici di base statunitensi ha stimato una prevalenza del 21% di prescrizioni off-label che riguardavano soprattutto farmaci

cardiovascolari e del SNC (anticonvulsivanti e antipsicotici).<sup>[1]</sup> Due recenti revisioni sistematiche evidenziano un'elevata prevalenza di usi off-label sia nella popolazione pediatrica (30,9%) che nei pazienti adulti oncologici (18-41%).<sup>[2,3]</sup>

In Italia, l'uso off-label di un farmaco è consentito nell'ambito di determinate norme. La Legge 94/98 (c.d. "Legge Di Bella") prevede che, in singoli casi e in assenza di valide alternative terapeutiche, un medico possa utilizzare un farmaco off-label, in presenza di studi di almeno di fase II e previa raccolta del consenso informato del paziente. Tale normativa stabilisce inoltre che l'onere economico del medicinale ricada a carico del paziente a meno che lo stesso farmaco non sia ricompreso nell'elenco dei medicinali off-label rimborsati dal SSN nell'ambito della Legge 648/98.<sup>[4,5]</sup> Quest'ultima normativa, infatti, regola la rimborsabilità a carico del SSN degli usi off-label "diffusi e sistematici" previa valutazione del Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) di AIFA e distribuzione esclusiva da parte della struttura pubblica.<sup>[6]</sup>

L'elenco di questi medicinali è consultabile nel sito internet dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).<sup>[7]</sup> Con Legge 296/2006 (art. 1, c. 796, lett. z) è stato stabilito che le disposizioni della Legge 94/98, previste per casi singoli, non sono applicabili nell'ambito dei presidi ospedalieri (e quindi non erogabili a carico SSN) qualora assumano carattere di utilizzo "diffuso e sistematico", se non per i farmaci già valutati dalla CTS di AIFA e inseriti nella suindicata Legge 648/96.<sup>[8]</sup> Infine, il DM 7 settembre 2017, prevede il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita,

quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.<sup>[9]</sup>

Nella Regione Veneto, l'utilizzo off-label dei farmaci è regolamentato dalla DGR 685/2014 *“Impiego di medicinali, nell'ambito del SSN, per indicazioni diverse da quelle autorizzate”* che prevede l'utilizzo di un'apposita piattaforma regionale per la prescrizione, autorizzazione ed erogazione di farmaci per usi off-label. La suindicata DGR ha chiarito anche l'attribuzione dell'onere economico di questi medicinali, stabilendo che: *“i farmaci rientranti in detta fattispecie sono a carico dell'Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera, IRCSS o Struttura privata-accreditata che genera la prescrizione; non possono, pertanto, essere oggetto di compensazione tramite File F. Casi singoli ed eccezionali potranno essere oggetto di valutazione congiunta e di accordi specifici tra Azienda erogante e ULSS di residenza del paziente”*.<sup>[10]</sup>

Scopo di questo articolo è quello di illustrare le modalità adottate presso l'ULSS 6 Euganea per la valutazione degli usi off-label dei medicinali e analizzare i risultati ottenuti, con particolare riferimento all'anno 2019.

## Istituzione e regolamento del Gruppo aziendale “off-label”

La DGR 685/2014 conferisce alla Direzione Sanitaria la facoltà di esprimere il parere conclusivo sulla autorizzazione al trattamento per qualsiasi richiesta off-label generata da un proprio Centro, ma anche sull'autorizzazione alla richiesta di rimborso di un trattamento off-label per un proprio residente assistito seguito da un'altra Struttura del SSN.

Sulla base di questi presupposti, con nota formale del 17/08/2017, il Direttore Sanitario dell'ULSS 6 Euganea ha ritenuto necessario avvalersi formalmente di un Gruppo tecnico multidisciplinare non solo come supporto tecnico-scientifico per la formulazione del parere ma anche per garantire una

uniformità di valutazione delle richieste off-label all'interno della nuova riorganizzazione delle Aziende sanitarie.<sup>[11]</sup>

Il Gruppo “off-label” dell'ULSS 6, composto da farmacisti (del Servizio Farmaceutico Territoriale e delle Farmacie Ospedaliere) e da clinici (di ambito cardiologico, internistico, neurologico, onco-ematologico, gastroenterologico, reumatologico, oculistico e di medicina legale), si riunisce con cadenza mensile sulla base di una programmazione annuale degli incontri.

Il Gruppo ha ritenuto opportuno dotarsi di uno specifico Regolamento per la definizione dei pareri che prevede:

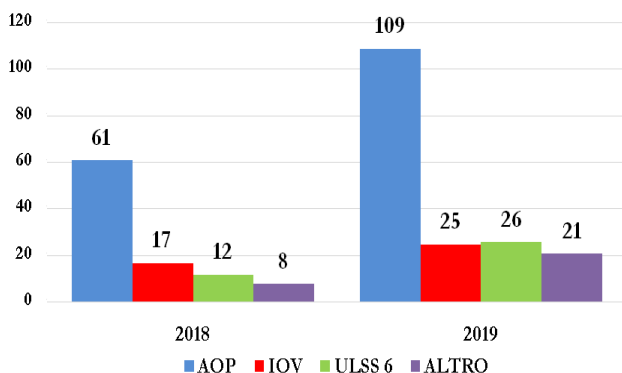
1. la preliminare verifica delle condizioni necessarie affinché la richiesta possa essere confermata come uso off-label “caso singolo ed eccezionale”. A questo proposito viene acquisito l'eventuale parere negativo per l'uso compassionevole dalla Ditta, viene verificata la non inclusione del farmaco nella lista della Legge 648/96 e l'assenza di valide alternative terapeutiche; viene inoltre verificata la presenza di altri casi clinici simili già valutati dal Gruppo;
2. l'analisi della letteratura allegata a supporto da parte del medico richiedente (con particolare riferimento alla presenza di studi di fase II, ai criteri di inclusione/esclusione dei pazienti, etc.);
3. l'espressione di un parere collegiale (a maggioranza) per ciascun caso clinico, comunque non vincolante per la decisione conclusiva del Direttore Sanitario;
4. la definizione dei dati da includere nel monitoraggio del follow-up e delle relative tempistiche;
5. la predisposizione di un verbale per ciascuna riunione del Gruppo;
6. la risposta formale al clinico, a firma del Direttore Sanitario.

Le richieste off-label “urgenti” provenienti dai Presidi Ospedalieri ULSS 6 o generate nell'ambito di un ricovero degli stessi, sono invece valutate dalle rispettive Farmacie Ospedaliere, per il tramite del farmacista di sede componente del Gruppo, e inviate direttamente al Direttore Sanitario per il parere conclusivo.

## Numerosità dei casi valutati

Nel biennio 2018-2019 sono state valutate dal Gruppo complessivamente 279 richieste di usi off-label (**Grafico 1**). Rispetto all'anno precedente, nel 2019 il numero di richieste analizzate è quasi raddoppiato (98 vs 181). Il numero medio di casi valutati per seduta è passato da 10 casi/mese nell'anno 2018 (range 6-13) a 15 casi/mese nell'anno 2019 (range 6-22). Nello specifico, l'Azienda Ospedaliera di Padova è passata da 61 a 109 richieste (+79%), l'Istituto Oncologico Veneto da 17 a 25 (+47%), la ULSS 6 Euganea da 12 a 26 (+117%) ed infine le richieste provenienti da altre Aziende Sanitarie/Ospedaliere della Regione Veneto sono passate da 8 a 21 (+163%).

**Grafico 1. Richieste analizzate dal Gruppo off-label suddivise per Centro richiedente (2018-2019)**

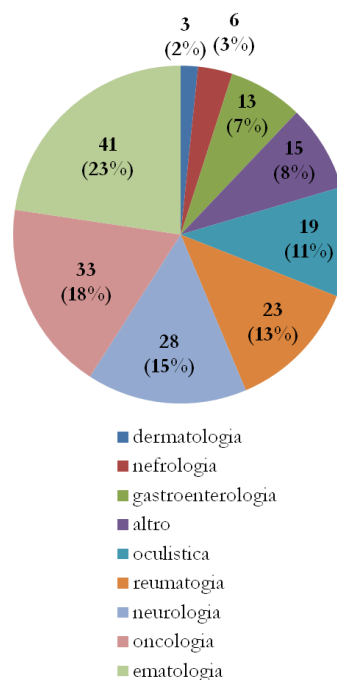


## Monitoraggio dell'attività 2019

### a. Tipologia di richieste

Nel corso del 2019, il Gruppo ha analizzato complessivamente 181 richieste provenienti soprattutto dalle seguenti aree cliniche: ematologia (23%), oncologia (18%), neurologia (15%) reumatologia (13%) e oculistica (10%) (**Grafico 2**). Le richieste per pazienti affetti da malattie rare, pervenute attraverso il portale regionale, sono state 77 (43%).

**Grafico 2. Distribuzione delle richieste off-label per area clinica (n=181)**



La **Tabella 1** riporta in dettaglio le richieste dei farmaci suddivise a seconda della patologia (“malattie rare” da registro regionale Vs “patologie non rare”) e dell'area specialistica che ha generato la proposta.

**Tabella 1. Diversificazione delle aree specialistiche interessate nelle richieste 2019 tra malattie rare codificate da registro e malattie non rare**

area specialistica	mal. rare n° (%)	mal. non rare n° (%)	TOT. n°
ematologia	6 (15)	35 (85)	41
oncologia	-	33 (100)	33
neurologia	20 (71)	8 (29)	28
reumatologia	19 (83)	4 (17)	23
oculistica	13 (68)	6 (32)	19
altro	9 (60)	6 (40)	15
gastroenterologia	3 (23)	10 (77)	13
nefrologia	4 (67)	2 (33)	6
dermatologia	3 (100)	-	3

Le richieste off-label provenienti da Centri autorizzati per la gestione di “malattie rare” riguardano soprattutto patologie di competenza neurologica, reumatologica e oculistica, mentre tra le “malattie non rare”

prevalgono le richieste provenienti dall'area ematologica (leucemie e linfomi) ed oncologica (soprattutto neoplasie a carico della mammella, dell'encefalo e tumori con bassa prevalenza epidemiologica).

Le motivazioni più frequentemente addotte dal clinico per il ricorso all'uso off-label di un medicinale riguarda il trattamento di malattie severe e/o ad alto rischio di mortalità per le quali non sono disponibili trattamenti autorizzati o i trattamenti disponibili si sono dimostrati inefficaci o non tollerati dal paziente a causa della comparsa di importanti reazioni avverse.

In questo contesto, sono soprattutto le malattie rare a rappresentare le principali richieste per assenza di alternative terapeutiche in quanto l'utilizzo off-label può spesso rappresentare l'unica possibilità di intervento da parte del clinico. A questo proposito, è necessario considerare che le patologie rare rappresentano difficilmente per le Ditte farmaceutiche un ambito di interesse per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci. Infatti, benché queste malattie attualmente riconosciute siano un numero considerevole (circa 7.000-8.000), le nuove opzioni terapeutiche sono aumentate di poco (i "farmaci orfani" sono passati dai 95 del 2017 ai 106 del 2018, +11%).<sup>[12]</sup>

Diversamente, l'oncologia è tra le aree terapeutiche in cui le aziende farmaceutiche investono molto nella ricerca rendendo disponibili ogni anno nuove entità terapeutiche. Ciononostante, dall'analisi dei dati, risulta molto diffusa la richiesta di farmaci off-label in questa area, soprattutto in pazienti con malattia avanzata non più responsivi a precedenti linee terapeutiche ma ancora, complessivamente, in buone condizioni generali. Appare quindi evidente che l'oncologia rappresenta un ambito nel quale vi è ancora una continua richiesta terapeutica, soprattutto nelle fasi avanzate di malattia, dove si dovrebbe invece valutare e privilegiare l'accesso alle terapie di supporto e palliative.

Le richieste provenienti dall'ambito onco-ematologico rispecchiano la prevalenza della tipologia di tumori riportate in letteratura, così come quelle in ambito ematologico. Più precisamente delle 41

richieste in campo ematologico, 17 riguardavano casi di leucemia e 11 diagnosi di linfomi. In ambito oncologico, delle 33 richieste valutate, 7 riguardavano neoplasie cerebrali (di cui 3 rare), 6 tumori dell'apparato riproduttore femminile, 4 tumori della mammella e 4 del polmone.

Nel biennio 2018-2019 su un totale di 45 richieste di valutazione off-label per malattie rare e patologie onco-ematologiche, sono pervenute al Gruppo solo il 10% delle richieste di accesso al cosiddetto fondo AIFA 5%. Questo fondo nazionale, previsto dalla Legge 326/2003, deriva da un contributo che le Aziende farmaceutiche versano annualmente ad AIFA, corrispondente al 5% delle spese sostenute per le attività di promozione dei medicinali. Questo finanziamento è destinato a sostenere le spese di farmaci ad elevato costo utilizzati in pazienti affetti da patologie gravi o rare, quando non esistono alternative terapeutiche o quelle esistenti hanno fallito. L'accesso al fondo è nominale su richiesta diretta ad AIFA delle Strutture sanitarie. Dai dati su indicati appare evidente un sottoutilizzo di tale finanziamento, che potrebbe invece rappresentare una importante risorsa per la sostenibilità del SSN.

Per quanto attiene i farmaci, le richieste valutate riguardano non solo usi off-label di medicinali correntemente utilizzati nella pratica clinica per altre patologie ma anche farmaci di recente introduzione sul mercato:

- per l'area ematologica: venetoclax in monoterapia o in associazione ad azacitidina (14 richieste totali), daratumumab (n. 2), lenalidomide (n. 3), rituximab (n. 3);
- per l'area oncologica: pembrolizumab (n. 7), olaparib (n. 5), regorafenib (n. 3);
- per le malattie rare reumatologiche: rituximab (n. 6), sildenafil (n. 2);
- per le malattie rare neurologiche: immunoglobuline (n. 6), rituximab (n. 5).

Una considerazione particolare va fatta poi per la popolazione pediatrica, che interessa il 15% (n. 28) delle richieste totali (Tabella 2) e che risultano equamente distribuite tra malattie rare (46%) e non (54%).

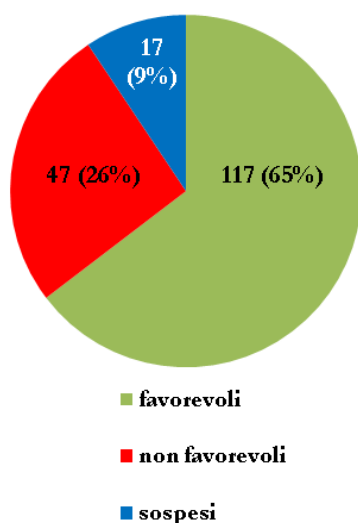
**Tabella 2. Aree specialistiche coinvolte per le richieste riferite alla popolazione pediatrica (tot. richieste n.28)**

area specialistica	n° richieste	%
Gastroenterologia	10	36%
Ematologia	4	14%
Neurologia	4	14%
Oncologia	2	7%
Altro	8	29%

### b. Tipologia di pareri espressi

Nel 2019 il Gruppo ha espresso un parere favorevole nel 65% dei casi, mentre rispettivamente nel 26% e nel 9% dei casi il parere è stato non favorevole o sospeso (**Grafico 3**).

**Grafico 3. Tipologia di pareri espressi dal Gruppo aziendale nell'anno 2019 (n=181)**



Come si può evincere dal **Grafico 4**, che riporta il confronto dei pareri espressi dal Gruppo tra malattie rare e non, la percentuale dei pareri negativi è leggermente maggiore nelle malattie rare in quanto, spesso, tali richieste risultano mancanti di informazioni fondamentali per una appropriata valutazione a causa di una relazione clinica inadeguata e/o della letteratura ritenuta non pertinente per suffragare la richiesta.

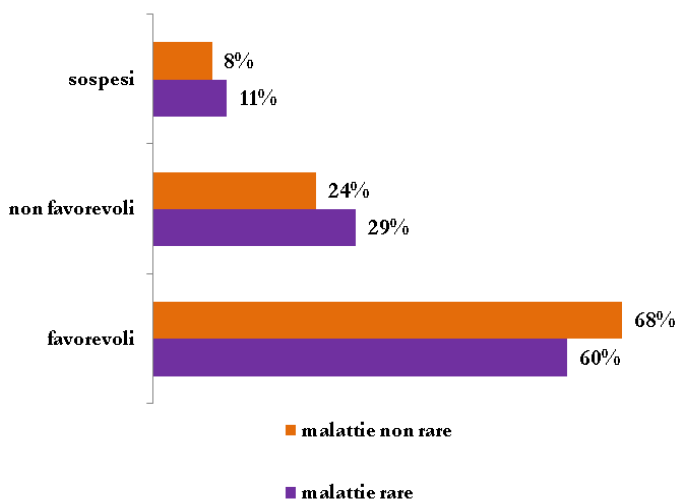
In generale, le principali motivazioni che hanno determinato un parere non favorevole sono state le seguenti:

- assenza di studi di fase II (come previsto dalla Legge 94/98 e s.m.i. per le “patologie non rare”);
- caratteristiche cliniche del paziente non coerenti con quelle della popolazione arruolata nello studio;
- rapporto rischio/beneficio valutato come non favorevole;
- letteratura allegata non pertinente al caso clinico;
- relazione clinica poco esaustiva (più frequenti per richieste relative a malattie rare).

Riguardo a quest'ultimo punto tale criticità può essere correlata ad un atteggiamento del clinico che, in relazione alla rarità della malattia, spesso non ritiene necessario fornire adeguate motivazioni cliniche a supporto della richiesta.

Le motivazioni addotte dal Gruppo per la sospensione di un parere si riferiscono soprattutto alla necessità di ricevere ulteriori chiarimenti in merito all'anamnesi e alle condizioni cliniche del paziente, ovvero per richiedere un'integrazione della letteratura allegata al fine di una appropriata valutazione del caso. La sospensione del parere rappresenta quindi la possibilità che viene data al clinico di riformulare una richiesta ritenuta essere carente degli elementi essenziali (relazione esaustiva e letteratura a supporto).

**Grafico 4. Ripartizione della tipologia di pareri espressi dal Gruppo aziendale nell'anno 2019**

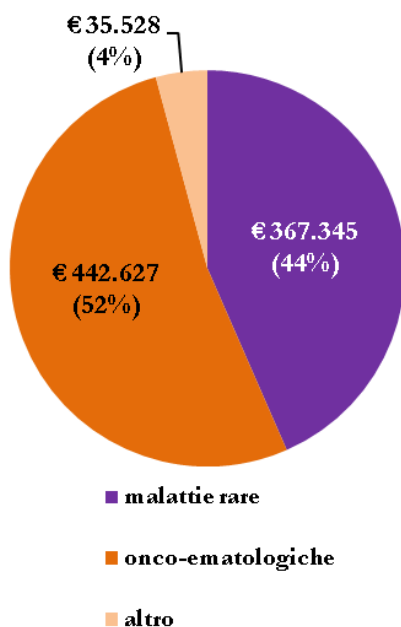


Ultima nota, ma non meno importante, riguarda la reiterazione di una medesima richiesta off-label di un farmaco per analoghi casi clinici. Come precedentemente riportato, spetta solo ad AIFA regolamentare l'impiego "diffuso e sistematico" di un farmaco, eventualmente provvedendo al suo inserimento nella Legge 648/96. A seguito di tali richieste ripetute, il Gruppo si è fatto promotore di n. 31 richieste di inserimento nella suindicata Legge, delle quali n. 11 riferite a malattie rare codificate da registro. Ad oggi, la CTS AIFA si è espressa favorevolmente in 1/3 dei casi (n. 10).

## Analisi dei costi

L'Azienda ULSS 6 Euganea nel 2019 ha sostenuto, per i pareri favorevoli, una spesa complessiva di € 845.500 dei quali il 43% (€ 367.345) utilizzati per malattie rare (**Grafico 5**). Le altre patologie hanno impattato per i restanti € 478.155, di cui la quasi totalità per richieste afferenti all'area onco-ematologica (€ 442.627).

**Grafico 5. Spesa sostenuta per i pareri favorevoli di usi off-label nell'anno 2019**



Il costo medio per paziente, per le principali patologie coinvolte nelle richieste, è stato pari a:

- € 17.493/paziente per le malattie rare;
- € 13.301/paziente per le patologie onco-ematologiche.

Da questi dati si evince che le richieste riguardano soprattutto farmaci ad alto impatto economico per i quali le Aziende sanitarie richiedono la possibilità di una compensazione e non medicinali a "minor costo" il cui onere potrebbe ricadere a carico dell'assistito.

## Conclusioni

Il ricorso all'uso off-label di un medicinale rappresenta, soprattutto in ambito onco-ematologico e delle malattie rare, una modalità relativamente diffusa nella pratica clinica dove le opzioni terapeutiche per tali patologie risultano assenti o assai limitate. È necessario tuttavia precisare che risulta indispensabile avere a supporto anche dati sufficienti per una corretta valutazione del profilo rischio/beneficio, ottenibili solo da studi clinici correttamente condotti anche in piccole popolazioni di pazienti.

In quest'ottica, il Gruppo multidisciplinare non si limita ad esprimere un parere consultivo per la Direzione Sanitaria, ma si propone di fornire ai Clinici anche un importante ritorno evidenziando, in taluni casi, la limitata disponibilità delle evidenze scientifiche, al fine di sensibilizzare ad un ricorso consapevole e responsabile delle terapie off-label.

Inoltre, la creazione di un unico Gruppo aziendale ha fatto emergere la sistematicità di alcune richieste, prima considerate casi singoli ed eccezionali. In tali casi il Gruppo promuove, per il tramite del proponente, la richiesta di inserimento nella Legge 648/96.

L'adozione di appositi Registri regionali con i quali monitorare le singole prescrizioni off-label, compresi gli eventi avversi, rappresenta indubbiamente un utile strumento per ottenere quante più informazioni possibili sulla sicurezza ed efficacia, in patologie per le quali sono disponibili limitate evidenze. Sarebbe tuttavia necessario ottenere, a livello regionale, dei dati riepilogativi al fine di monitorare e governare in maniera omogenea alcune aree terapeutiche per le quali le disponibilità terapeutiche risultano assenti o poco disponibili.

## Bibliografia:

1. Radley C, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among Office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166:1021-6.
2. Allen HC, Garbe MC, Lees J, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc.* 2018;111(8):776-783.
3. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2017,42:251-258
4. Legge 94/98 c.d. "Legge Di Bella" (G.U. n. 86 del 14 aprile 1998)
5. Legge 244/2007 c.d. "Legge finanziaria 2008" (G.U. n. 300 del 28 dicembre 2007)
6. Legge 648/96 (G.U. n. 300 del 23 dicembre 1996 e s.m.i.)
7. Elenco aggiornato dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della L.648/96 (<https://www.aifa.gov.it/fi/legge-648-96>)
8. Legge 296/2006 c.d. "Legge finanziaria 2007" (G.U. n. 299 del 27 dicembre 2006)
9. DM 7 settembre 2017 c.d. "uso compassionevole" (G.U. n. 256 del 2 novembre 2017)
10. DGRV 685/2014 (Bur n. 56 del 03 giugno 2014)
11. Nota DS ULSS 6 n. 147913 del 17 agosto 2017
12. Rapporto OSSFOR 2019 (<http://www.ossessoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/4154/>)
13. Legge 326/2003 art.48 (G.U. n.274 del 25 novembre 2003)

## Elenco componenti

### Il Gruppo aziendale "off-label" nel corso del 2019 era composto dai professionisti:

- dott.ssa M. Antonello (farmacista ospedaliero)
- dott. G. Santostasi (cardiologo)
- dott. R. Cavallo (oncologo)
- dott. R. Cendron (ematologo)
- dott.ssa F. De Lazzari (gastroenterologo)
- dott.ssa G. Ducolin (medico legale)
- dott.ssa S. Faoro (farmacista ospedaliero)
- dott.ssa D. Fornasiero (farmacista ospedaliero)
- dott. U. Gallo (farmacista territoriale)
- dott.ssa F. Lavaroni (farmacista territoriale)
- dott. G. Lo Giudice (oculista)
- dott.ssa F. Mannucci (farmacista territoriale)
- dott.ssa P. Pasqualetti (internista)
- dott. M. Zoccarato (neurologo).

Nel corso del 2020 si è reso necessario sostituire i nominativi di alcuni colleghi specialisti, nello specifico neurologo (dott.ssa M. Cadaldini), gastroenterologo (dott.ssa M. Dinca) e oculista (dott.ssa S. Miotto), a seguito della cessione dell'Ospedale S. Antonio all'Azienda Ospedale Università di Padova, e inserire la figura dello specialista reumatologo (dott.ssa G. Cardinale) in considerazione dell'aumento registrato delle richieste in questa area clinica.

# ANALISI DELL'ADERENZA TERAPEUTICA DEGLI ANTICOAGULANTI DIRETTI NEL SETTING DELLA MEDICINA TERRITORIALE: L'IMPORTANZA DELL'ALLEANZA MEDICO-PAZIENTE NELL'OTTICA DELLE NUOVE MODALITÀ PRESCRITTIVE PER LE CURE PRIMARIE

Jiménez Vega Octavio<sup>1</sup>; Memo Andrea<sup>1</sup>; Font Maria<sup>2</sup>

1. Medici di Medicina Generale, Verona

2. Farmacista. ULSS 9 Scaligera

## Aderenza terapeutica

L'Organizzazione Mondiale della Salute definisce come “**aderenza terapeutica a lungo termine**” il grado in cui il comportamento di una persona corrisponde alle raccomandazioni concordate con un operatore sanitario riguardo l'assunzione di farmaci, l'adozione di una dieta o i cambiamenti dello stile di vita<sup>1</sup>. Una scarsa aderenza terapeutica rappresenta una delle principali cause del fallimento terapeutico con il conseguente aumento della morbi-mortalità e un aumento dei costi per il sistema sanitario<sup>1</sup>.

Nella **fibrillazione atriale non valvolare**, la terapia con anticoagulanti (antagonisti della vitamina K e nuovi anticoagulanti ad azione diretta -NAO/DOAC: *Apixaban, Dabigatran, Edoxaban e Rivaroxaban*) ha dimostrato di essere particolarmente efficace nella prevenzione dello **stroke**, con una riduzione del rischio relativo di circa il 66% dimostrata nei trial clinici<sup>2-6</sup>.

Questi farmaci rappresentano anche la prima linea di trattamento nel paziente con **trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare**. Tuttavia l'efficacia di queste terapie nella pratica quotidiana è ridotta dall'aderenza alla terapia, particolarmente importante nei NAO, a seguito della loro emivita breve.

Dal Rapporto OsMed<sup>7</sup> dell'anno 2019 emerge che, l'aderenza agli anticoagulanti, in un campione di 64.329 nuovi utilizzatori, è complessivamente bassa: solo il 49,6% dei nuovi pazienti trattati con anticoagulanti ha una alta aderenza al trattamento. Tuttavia, risulta superiore rispetto a quella riscontrata in altre condizioni croniche come l'iperlipidemia (in cui la percentuale di pazienti con alta aderenza risulta del 41,5%) oppure nel diabete (28,6%), e inferiore solo a quella del trattamento antiipertensivo (53,1%).

Alla base della scarsa aderenza ci sono molteplici cause che includono fattori socio-economici, fattori legati all'organizzazione del sistema sanitario,

a condizioni pluripatologiche e alle politerapie oppure, a volte, all'inconsapevolezza della malattia dovuta a fattori organici (decadimento cognitivo) o psicosociali (depressione, scarsa cultura della salute).

Durante la pandemia da Covid-19 in Italia sono avvenute alcune modifiche dei percorsi prescrittivi per ridurre gli accessi alle cure specialistiche. In questa ottica è stata pubblicata la Nota AIFA 97 che consente al Medico di Famiglia la prescrizione di NAO per la fibrillazione atriale non valvolare (FANV), senza dover ricorrere alla stesura di un piano terapeutico (PT) da parte dello specialista per la prescrizione di tali farmaci rimanendo invariato, invece, il percorso prescrittivo nei casi di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare<sup>8</sup>.

I NAO, hanno una emivita molto corta (con una media intorno alle 10-12 ore) e una modalità di assunzione in mono somministrazione (*Edoxaban- Rivaroxaban*) oppure in doppia somministrazione giornaliera (*Apixaban e Dabigatran*), inoltre, rispetto agli AVK, i NAO non richiedono controlli settimanali o mensili del tempo di protrombina. Nell'ottica di tali dati si evince che un'adeguata compliance è fondamentale per raggiungere una efficacia ottimale nella prevenzione dell'ictus.

Il pieno accesso alla prescrizione dei NAO nella FANV da parte dei medici del “territorio” metterà alla prova le loro capacità di assicurare una corretta alleanza terapeutica medico-paziente per garantire l'appropriatezza, sia in termini di prescrizione che di aderenza da parte dei propri pazienti.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'aderenza dalla terapia anticoagulante nel setting della medicina generale, in una popolazione di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ai quali è stata prescritta una terapia anticoagulante.

## Materiale e Metodi

È stata eseguita un'analisi retrospettiva dell'aderenza terapeutica dei pazienti afferenti alle cure territoriali presso gli studi di medicina generale a partire dalle cartelle cliniche di 15 medici di famiglia delle province di Padova, Verona e Vicenza che lavorano in diverse realtà operative (Medicine di Gruppo Integrate, Medicine di Gruppo Semplici e Medicine di Rete) per un totale di circa 24.000 pazienti.

Sono stati individuati i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP) trattati con anticoagulanti, sia quelli con AVK che con NAO. Sui pazienti trattati con AVK è stato calcolato il TTR (*Time in Therapeutic Range*) in un periodo di almeno 6 mesi di terapia continuativa, confrontando i dati con quelli del Centro TAO della zona territoriale di riferimento.

Tra i pazienti in trattamento con NAO sono stati selezionati coloro ai quali è stato prescritto il NAO per un periodo di almeno 6 mesi. Sono stati esclusi invece i pazienti ai quali è stato prescritto il farmaco per un periodo inferiore ai 6 mesi (incluse le trombosi venose trattate per 3 mesi e i pazienti in terapia ponte con anticoagulante fino alla cardioversione elettrica o in profilassi anticoagulante post-intervento di corta durata). Sono stati anche esclusi i pazienti che hanno avuto interruzioni nella continuità delle cure per ricoveri, interventi chirurgici o switch terapeutici con altre molecole.

Sui pazienti in trattamento con NAO per almeno 6 mesi è stata effettuata un'analisi della aderenza alla terapia calcolata come *Medical Possession Rate (MPR)*, definito come il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati e il numero di giorni nell'intervallo temporale tra l'inizio della prima e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione, erogati durante il periodo di follow-up<sup>7</sup>:

In formula:  $MPR = (\text{numero di giorni di terapia} / \text{intervallo tra prima e ultima prescrizione (più giorni ultima prescrizione)}) \times 100$ .

Nel calcolo del farmaco assunto si è tenuto conto del "fattore scorta" da parte di enti esterni al medico di medicina generale come la prescrizione da parte dello stesso specialista che aveva elaborato il PT o un eventuale accesso in continuità assistenziale per la prescrizione, evento che di solito non viene registrato nel software gestionale del medico di medicina generale.

Per valutare l'aderenza, è stata considerata alta la compliance al farmaco quando il MPR è  $\geq 80\%$ ; media per valori fra 79% e 50% e bassa per valori  $< 50\%$ .<sup>7</sup> Per ciascun paziente incluso nello studio sono stati riportati la comorbilità, il numero di prescrizioni diverse dalla terapia anticoagulante ed eventuali ricoveri per eventi correlati alla FANV oppure alla terapia anticoagulante.

## Risultati

Su un bacino di utenza di circa 24.000 persone, un totale di 529 pazienti risultava in terapia anticoagulante (prevalenza del 2%), dei quali 357 erano in terapia con farmaci AVK e 172 pazienti con anticoagulanti diretti. Ogni medico di medicina generale aveva in media circa 11 pazienti in terapia con anticoagulanti diretti e 23 pazienti di media che assumevano AVK (Figura 1).

L'età media era di 77 anni (87 donne e 85 uomini), il 78% (135 pazienti) avevano una diagnosi di FANV, il 15,5% (26 pazienti) erano in terapia in seguito ad un quadro di TVP/EP (TVP complicata o casi di embolia polmonare con prolungamento oltre i 3 mesi), nel restante 6,5% (11 pazienti) non compariva nella cartella clinica la diagnosi per la quale era stato prescritto il farmaco ma c'era presente un piano terapeutico che segnava la diagnosi di FANV come motivo della prescrizione. Circa la metà dei pazienti (il 43%) era arrivato ai NAO dopo uno "switch terapeutico" da *warfarin/acenocumarolo*; 79 erano in terapia con *Rivaroxaban*, 59 con *Apixaban*, 31 con *Dabigatran* e 3 con *Edoxaban*.

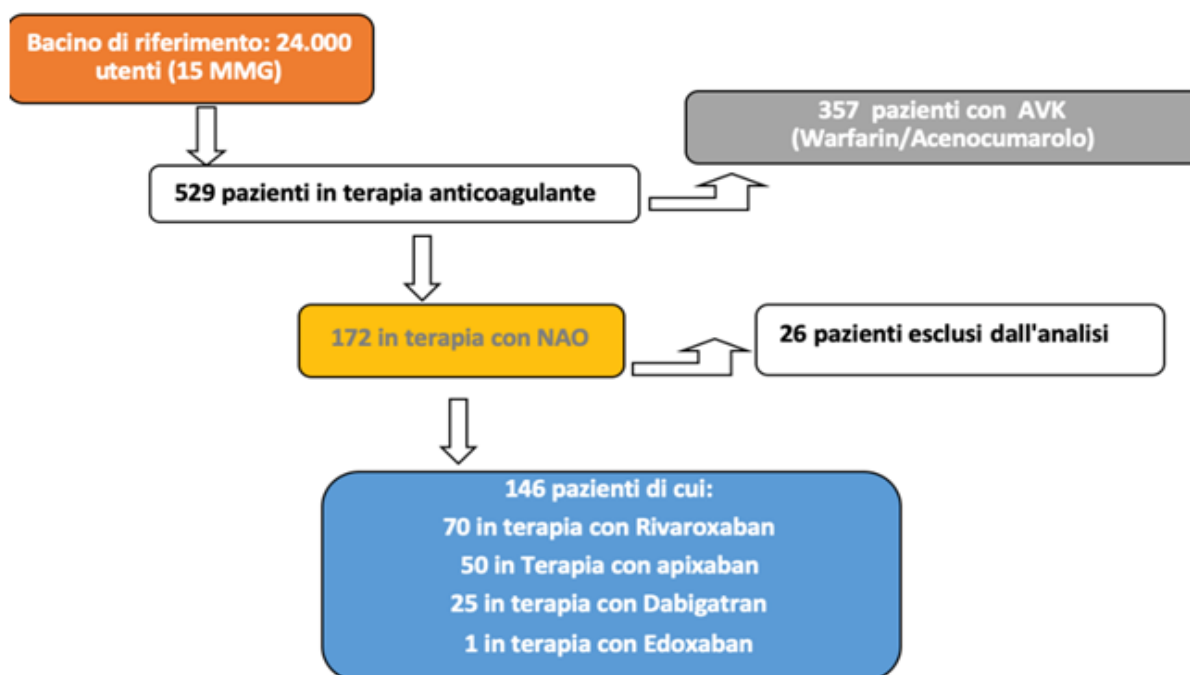
La media di comorbilità era attorno alle 3 malattie concomitanti (soprattutto cardiopatia ipertensiva, diabete mellito e insufficienza renale cronica di stadio II-III) e i pazienti assumevano di media 3 farmaci cronici oltre all'anticoagulante, essendo gli antipertensivi, le statine e gli inibitori di pompa protonica i farmaci più rappresentati (Tabella 1).

Dei 172 pazienti in trattamento con NAO, sono stati esclusi 26 pazienti con trattamenti di durata inferiore ai 6 mesi. È stata calcolata quindi la compliance per un campione di 146 pazienti per un periodo di almeno 6 mesi di prescrizioni continue del farmaco, 121 con diagnosi di FANV e 25 con diagnosi di TVP/EP.

Tabella 1: riassunto delle principali caratteristiche anamnestiche del campione

Caratteristica di Base	AVK		NAO	
Numero di Pazienti	357		172	
Età Media	75,5 anni		77 anni	
Sesso	148 donne (41,45%)	209 uomini (58,55%)	87 donne (50,5%)	85 uomini (49,5%)
Iperensione Arteriosa	307 (86%)		147 (85%)	
Insufficienza Cardiaca	145 (40,6%)		59 (34%)	
Diabete Mellito	82 (23%)		41 (29%)	
Insufficienza Renale Cronica	64 (18%)		49 (28%)	
Pregresso Ictus	28 (7,8%)		24 (14%)	
Portatore di Pacemaker	29 (8,1%)		21 (12%)	
Insufficienza Valvolare	25 (7%)		17 (10%)	
Infarto Acuto Miocardico	32 (8,9%)		16 (9%)	
Embolia Polmonare (anamnestica, non causa della prescrizione del farmaco)	47 (13,16%)		10 (6%)	
Stenosi Carotidea	14 (4%)		4 (2%)	
Cardiomiopatia Dilatativa	4 (1,1%)		3 (2%)	
Aneurisma dell'Aorta Addominale	13 (3,6%)		3 (2%)	

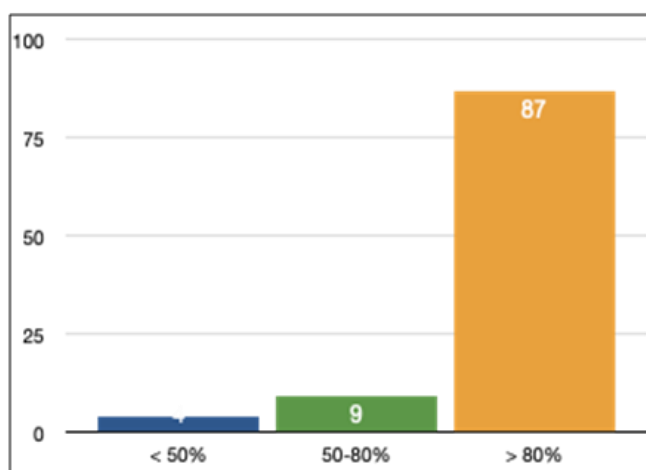
Figura 1: distribuzione del campione dei pazienti in terapia anticoagulante



Dalla analisi dell'aderenza attraverso ogni singola cartella clinica, è risultato che il 87% (127 pazienti) dei pazienti aveva una aderenza superiore al 80% nel periodo di tempo analizzato; mentre un piccolo gruppo di 19 pazienti (13% del totale) assumeva il farmaco in modo non ottimale (aderenza inferiore al 80% del tempo). Si sono riscontrati casi evidenti di scarsa aderenza alla terapia (6 casi, il 4% del campione) con una aderenza inferiore al 50%, tutti pazienti con diagnosi di FANV. (Grafico 1)

Da un feedback in fase di post-analisi con il medico curante di ogni singolo paziente con scarsa compliance (< 50%) sono emerse come cause di tale non aderenza la compresenza di patologia psichiatrica in anamnesi (2 casi), un paziente affetto da demenza senile senza supporto di un caregiver e la scarsa consapevolezza della malattia (nei 3 casi restanti).

**Grafico 1: percentuale di aderenza alla terapia anti-coagulante del campione**



Pur essendoci molta eterogeneità tra i dati dei diversi medici di medicina generale, la più alta aderenza è stata riscontrata nei pazienti seguiti da medici che lavorano in medicine di gruppo con personale amministrativo e infermieristico come supporto.

**Tabella 2: distribuzione dei pazienti in base alla diagnosi e tipo di anticoagulante con percentuale di aderenza ottimale (>80%)**

	FANV	TVP/EP	Totale
<b>Apixaban</b>	45 (80%)	5 (100%)	50 (82%)
<b>Dabigatran</b>	25 (72%)	0	25 (72%)
<b>Rivaroxaban</b>	50 (80%)	20 (100%)	70 (85%)
<b>Edoxaban</b>	1 (100%)	0	1 (100%)

Per quanto riguarda l'aderenza per singolo principio attivo e tipo di assunzione (mono-bisomministrazione giornaliera), si è riscontrato che, nei pazienti in terapia con *Rivaroxaban* l'85% (60 pazienti) aveva una compliance >80%; tale percentuale era del 82% nei pazienti in terapia con *Apixaban* (41 pazienti), mentre era del 72% nei pazienti in terapia con *Dabigatran* (18 pazienti). L'unico paziente trattato con *Edoxaban* superava la soglia del 80% di aderenza al farmaco. (Tabella 2)

Ogni singolo medico di medicina generale è stato avvertito alla fine della raccolta dei dati circa i pazienti non aderenti in modo da poter intervenire adeguatamente.

Per quanto riguarda gli outcome riscontrati in cartella clinica, all'interno del campione sono stati rilevati 2 casi di Trombosi Venosa Profonda (TVP) in pazienti affetti da FANV con terapia anticoagulante in atto ma con scarsa aderenza terapeutica (un paziente assumeva *Dabigatran*, l'altro *Rivaroxaban*). Sono emersi anche 3 casi di ulcera gastrointestinale con sanguinamento (due in terapia con *Rivaroxaban*, uno con *Dabigatran*).

Relativamente agli AVK, che richiedono monitoraggio del INR, la maggior difficoltà è stata l'eterogeneità nella raccolta dei dati nei software della medicina territoriale e la mancanza dei dati di follow-up del tempo di protrombina in più del 60% dei pazienti in TAO (il dato non veniva registrato), impedendo il calcolo del TTR medio per la maggior parte dei pazienti seguiti nel territorio. Laddove i dati erano disponibili, il TTR riscontrato era del 68% (I.C 55-83%) con una tendenza ad un miglior controllo del tempo in range nei pazienti monitorati dal proprio medico di medicina generale tramite un software specifico per la T.A.O, dato paragonabile a quello del centro TAO di riferimento territoriale (67%).

## Discussione

I dati emersi dall'analisi di un campione di pazienti seguiti nell'ambito territoriale in carico alla medicina generale mostrano come l'aderenza ai farmaci anti-coagulanti di nuova generazione nel setting della medicina generale nel Veneto, per un periodo di 6 mesi, è piuttosto alta (87% del campione); il restante 13% mostra un'aderenza subottimale con alcuni casi di mancata aderenza (inferiore al 50% del tempo),

casi nei quali sarebbe necessario valutare uno switch terapeutico se tale trend di aderenza persistesse. Questi casi di aderenza subottimale sono stati notificati al medico curante in modo da modificare nel più breve tempo il trend di aderenza oppure per optare per il cambio di farmaco.

L'aderenza riscontrata nei casi di trombosi venosa profonda/embolia polmonare è stata molto superiore alla FANV (100% in tutti i casi analizzati), forse perché erano casi complicati di TVP o di embolia polmonare che hanno costretto il paziente ad assumere l'anticoagulante per 6 mesi (invece dei 3 classici della TVP), con una maggior consapevolezza della gravità della malattia da parte del paziente rispetto a malattie croniche come la FANV.

L'aderenza alla terapia con NAO nel setting della medicina generale rilevata in questo studio, è addirittura superiore a quella riscontrata in vari studi italiani ed esteri<sup>9-13</sup>. La maggioranza di questi ha valutato periodi dai 6 ai 12 mesi, riscontrando percentuali di aderenza che oscillano tra il 60%<sup>9</sup> a circa l'89%<sup>10</sup>. Una recente revisione dei vari studi osservazionali ha riscontrato per i vari NAO valori di aderenza che oscillava dal 77% ai 6 mesi al 74% ai 12 mesi<sup>11</sup> e comunque in linea con quanto osservato in due studi italiani in pazienti con FANV trattati con NAO, con valori di aderenza attorno il 76%<sup>12-13</sup>.

Non sono emerse in questa analisi grosse differenze nell'aderenza tra la mono-somministrazione (Edoxaban e Rivaroxaban) e la bi-somministrazione giornaliera (Apixaban e Dabigatran), tuttavia in questo studio, come nella maggior parte degli studi osservazionali, si riscontra una minor aderenza tra i pazienti trattati con dabigatran. Si conferma il rischio correlato alla non aderenza: due casi di TVP, mentre nella terapia continuativa sono stati osservati tre episodi di sanguinamento gastro-intestinale.

Tra le limitazioni di questo studio, l'esiguità del campione, l'assenza di misure di associazione statistica e il non avere valutato anche la persistenza al trattamento.

## Conclusioni

Con l'arrivo nella medicina territoriale dell'accesso diretto alla prescrizione dei NAO senza dover interpellare le cure specialistiche, è prevedibile nel territorio un aumento delle prescrizioni e del numero di pazienti che assumeranno questi farmaci rispetto agli AVK. Finché non saranno disponibili test di laboratorio per valutare quantitativamente l'aderenza al trattamento con i NAO, i medici dovrebbero enfatizzare, ad ogni visita con il paziente, l'importanza di tale aspetto.

In questa fase diventa indispensabile e alla portata della medicina territoriale, basata sui principi del rapporto fiduciario e la continuità delle cure, garantire l'alleanza terapeutica tra il medico ed il paziente. La sensibilizzazione sull'importanza della terapia, della sua assunzione regolare, l'audit continuo delle prescrizioni e la motivazione ed il costante flusso di comunicazione tra il medico di fiducia ed il paziente sono la base del successo terapeutico.

## Bibliografia

1. WHO: Adherence to long-term therapies: Evidence for action. WHO/MNC/03.01 ISBN 9241545992. WHO Library Cataloguing-in-Publication-Data
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-Analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
5. Granger CB, Alexander JH; JJ Mc Murray *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
7. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>
8. Nota AIFA 97 per la prescrizione della terapia anticoagulante orale nei pazienti con Fibrillazione atriale non valvolare (FANV). <https://www.aifa.gov.it/nota-97>
9. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, and Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* (2016) 18, 1150–1157. doi:10.1093/europace/euv421
10. Hanemaaijer A; Sodihardjo F, Horikx A *et al.*: Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands. *Int J Clin Pharm* (2015) 37:1128–1135.
11. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, *et al.* Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2020;10:e034778. doi:10.1136/bmjopen-2019-034778
12. Ermini G, Perrone V, Veronesi C, Degli Esposti L, Di Pasquale G. Antithrombotic prophylaxis of atrial fibrillation in an Italian real-world setting: a retrospective study. *Vascular Health and Risk Management* 2017;13 239–246
13. Degli Esposti L, Andretta M, Di Pasquale G *et al.*: Clinical Characteristics And Health Care Resources in Patients Treated With Oral Anticoagulants: Evidences From Italian Administrative Databases *Vascular Health and Risk Management* 2019;15 429–437

## Top 20 Research Studies of 2019 for Primary Care Physicians.

Articolo tratto da: Ebell MH, Grad R. *Am Fam Physician* 2020;101:608-617.

Da oltre due decenni un team di esperti canadesi, costituito da medici di famiglia, farmacologi, medici ospedalieri e da esperti di salute delle donne, rivede, ogni anno sistematicamente, più di 110 riviste di medicina al fine di identificare studi clinici originali, utili per la cura dei pazienti e per la pratica professionale dei medici delle cure primarie.

Gli studi con tali caratteristiche sono denominati POEM, acronimo di Patient-Oriented Evidence that Matters, vale a dire studi orientati al paziente che contano (con risultati importanti). Uno studio POEM deve avere evidenziato almeno un outcome clinicamente favorevole, come il miglioramento di sintomi, di morbilità o mortalità o anche di processi diagnostici. Lo studio deve inoltre essere privo di bias metodologici, rendendo i risultati validi e affidabili.

Infine, se applicati nella pratica, i risultati del POEM dovrebbero essere in grado di cambiare o di migliorare ciò che i medici di famiglia fanno nella cura del paziente, spingendoli ad adottare una nuova pratica proficua o a interrompere quella che appare discutibile o inefficace o dannosa

Di oltre 20.000 studi pubblicati nel 2019 sulle riviste esaminate, 254 hanno soddisfatto i criteri di validità, pertinenza e utilità nella pratica medica. Ognuno di essi è stato valutato mediamente da 1.530 medici e, secondo un punteggio prestabilito, 20 di essi sono stati classificati da Canadian Medical Association a più alta rilevanza clinica per il 2019. Di seguito è riportata una sintesi dell'articolo originale .

### IPERTENSIONE

#### L'assunzione dei farmaci antipertensivi la sera prima di coricarsi migliora gli outcome CV

**Quesito clinico:** Negli adulti ipertesi l'attuazione della terapia antipertensiva la sera, prima di coricarsi invece che al mattino, produce una migliore riduzione del rischio di malattie cardiovascolari?

**Risposta:** Lo studio ha evidenziato una significativa riduzione di mortalità e morbilità in soggetti che assumevano i farmaci antipertensivi una volta al giorno prima di coricarsi anziché al mattino.

**Referenza:** Hermida RC et al. for the Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial *European Heart Journal* 2019 Oct 22. pii: ehz754. In\_ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865783>

#### Utilizzare le misurazioni automatizzate della pressione arteriosa (PA) per guidare il trattamento

**Quesito clinico:** La misurazione della pressione arteriosa del tutto automatizzata è più accurata della sfigmomanometria manuale?

**Risposta:** Ci sono due elementi e una raccomandazione da acquisire in questa analisi sulla misurazione della PA.

1. Rispetto alla misurazione manuale in ambulatorio medico, l'automisurazione domiciliare con dispositivo automatico meglio si conforma con il monitoraggio pressorio dinamico (Holter, il miglior predittore di eventi cardiovascolari).
2. Le letture manuali della PA sistolica, che si eseguono di routine nello studio medico, sono risultate in media 13,4-14,5 mmHg più alte rispetto a quelle ambulatoriali automatizzate registrate correttamente nelle ore di veglia (paziente seduto, da solo, in un luogo tranquillo), o automatizzate a domicilio.
3. La raccomandazione: poiché le recenti linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association si basano su letture automatizzate della PA, conviene seguirle solo se si passa dallo sfigmomanometro allo strumento meccanico.

**Referenza:** Roerecke M et al. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patients with possible hypertension. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019;179:351-362.

## SCREENING ONCOLOGICO

### Per lo screening del carcinoma colon-retto il FIT può essere favorevolmente comparato con la colonscopia

**Quesito clinico:** Qual è il risultato di un programma di screening del cancro colon-retto basato sul test immuno-chimico fecale (FIT) ogni due anni per dieci anni?

**Risposta:** Nell'arco di dieci anni i tassi di riscontro di carcinoma coloretale e di adenomi avanzati con il ricorso al FIT sono risultati simili a quelli osservati negli studi di screening con colonscopia. Ciò è rassicurante, ma non prova che il FIT riduca la morbilità e la mortalità per cancro del colon-retto con la stessa efficacia della colonscopia. La conclusione degli autori dello studio (italiano) è che un programma di screening basato sul FIT può comportare la metà del numero di colonscopie, nonché una significativa riduzione dei costi, degli oneri e dei danni dello screening colonscopico.

**Referenza:** Zorzi M et al. Long-term performance of colorectal cancer screening programmes based on the faecal immuno-chemical test. *Gut* 2018;67:2124-2130.

### Una storia familiare di carcinoma colon-retto (CRC) aumenta il rischio personale

**Quesito clinico:** Qual è il rischio di carcinoma del colon-retto in familiari di pazienti con tale neoplasia?

**Risposta:** I soggetti con un parente di primo grado (genitore, fratello o fratellastro) o due parenti di secondo grado con carcinoma del colon-retto hanno una maggiore probabilità di sviluppare tale neoplasia nel corso della loro vita rispetto alla popolazione generale (6% vs 4%). Avere due o più fratelli o un genitore e un fratello con carcinoma del colon-retto porta il rischio al 9%.

**Referenza:** Tian Y et al. Familial colorectal cancer risk in half siblings and siblings: nationwide cohort study. *BMJ* 2019;364:l803.

### ASA, anticoagulanti orali e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non interferiscono con il test immuno-chimico fecale (FIT)

**Quesito clinico:** Il moderno test per la ricerca di sangue occulto nelle feci (FIT) è meno accurato in caso di assunzione di ASA, anticoagulanti o FANS?

**Risposta:** L'uso di ASA, anticoagulanti o FANS non presenta effetti clinicamente rilevanti sul valore predittivo positivo di un FIT in una popolazione sottoposta a screening.

**Referenza:** Nieuwenburg SA et al. Effect of anticoagulants and NSAIDs on accuracy of faecal immunochemical tests (FITs) in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68:866-872

## CARDIOVASCOLARE

### Benefici e rischi dell'ASA a basso dosaggio in adulti con diabete si bilanciano

**Quesito clinico:** Quali sono i benefici e i rischi dell'ASA a basso dosaggio in adulti con diabete mellito?

**Risposta:** Rispetto ai soggetti trattati con placebo, nei pazienti trattati con ASA a basso dosaggio si è osservata una minore incidenza di eventi vascolari (7,6% vs 8,3%), che comprendono decessi cardiovascolari (esclusa emorragia intracranica), infarti del miocardio non fatali e ictus ischemici non fatali e una minore percentuale di attacchi ischemici transitori (TIA), 2,2% vs 2,5%, e di rivascolarizzazioni, 4,4% vs 5,0%. Questo risultato è controbilanciato da un aumento del rischio di eventi emorragici maggiori nel gruppo ASA rispetto a placebo (4,1% vs 3,2%), senza differenza significativa nell'incidenza di mortalità per eventi cardiovascolari e di neoplasie.

**Referenza:** The ASCEND Study Collaborative Group, Bowman et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529-1539.

### Non usare ASA in prevenzione primaria non cardiovascolare in anziani altrimenti sani

**Quesito clinico:** Negli anziani altrimenti sani l'ASA è in grado di migliorare la durata della vita scevra da malattie?

**Risposta:** In questo studio particolarmente importante è stato evidenziato che in una popolazione attuale, in cui è più probabile che si incontrino fattori di rischio come iperlipidemia e ipertensione, l'ASA non produce benefici in termini di mortalità, demenza o disabilità in un gruppo di pazienti anziani sani in gran parte bianchi.

**Referenza:** McNeil JJ et al, for the ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-1508.

### Non prescrivere acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio in prevenzione primaria cardiovascolare ad anziani altrimenti sani

**Quesito clinico:** L'ASA a basso dosaggio previene gli eventi cardiovascolari e la morte cardiovascolare nelle persone anziane altrimenti sane?

**Risposta:** L'ASA a basso dosaggio non riduce la probabilità che pazienti anziani altrimenti sani sperimentino un evento cardiovascolare maggiore durante quasi cinque anni di follow-up.

**Referenza:** McNeil JJ et al. for ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509-1518

### Nei pazienti di oltre 75 anni senza patologia cardiovascolare, le statine sono inefficaci in prevenzione primaria

**Quesito clinico:** Le statine sono efficaci nei pazienti di oltre 75 anni?

**Risposta:** Le statine sono efficaci nel prevenire gli eventi coronarici maggiori nei pazienti di età  $\geq$  ai 75 anni, ma esclusivamente in quelli con patologia vascolare accertata (vale a dire che sono solo efficaci in prevenzione secondaria). Ciò è coerente con i risultati dello studio ALLHAT, che nei soggetti  $\geq 75$  anni non ha mostrato alcun beneficio in prevenzione primaria ma addirittura un trend a provocare effetti negativi.

**Referenza:** Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Armitage J et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-415.

### Per la misurazione dei valori lipidici non richiedere ai pazienti di essere a digiuno

**Quesito clinico:** I livelli lipidici a digiuno sono più predittivi di esiti cardiovascolari rispetto a quelli non a digiuno?

**Risposta:** Le linee guida raccomandano di controllare i livelli lipidici non a digiuno. Questo risultato è più facile da ottenere ma, come lo studio ha evidenziato, entrambi sono ugualmente predittivi dei successivi eventi cardiovascolari. Anche se i livelli dei trigliceridi possono essere leggermente più alti nei soggetti non a digiuno, quelli del colesterolo sono simili in entrambi i gruppi.

**Referenza:** Mora S et al. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm. *JAMA Intern Med* 2019;179:898-905.

## MEDICINA COMPORAMENTALE

**Duloxetina, pregabalin, venlafaxina ed escitalopram si sono dimostrati i farmaci più efficaci e meglio tollerati per il disturbo d'ansia generalizzato.**

**Quesito clinico:** Quali farmaci sono efficaci nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (GAD)?.

**Risposta:** In questa metanalisi di rete duloxetina, pregabalin, venlafaxina, escitalopram hanno presentato la migliore combinazione di efficacia e tollerabilità nel GAD. Quetiapina, paroxetina e benzodiazepine si sono mostrate efficaci ma poco tollerate. Tuttavia, nessuna delle dimensioni dell'effetto riportate sembra clinicamente significativa.

**Referenza:** Slee A et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder. *Lancet* 2019; 393: 768-777.

**I pazienti spesso mancano di segnalare sintomi importanti al proprio MMG**

**Quesito clinico:** Con quale frequenza, nel corso delle visite, i pazienti mancano di rivelare determinati sintomi al loro MMG?

**Risposta:** Tra i sintomi che spesso non vengono manifestati vi sono quelli che i pazienti possono considerare sensibili, come ansia, depressione, problemi sessuali o interpersonali. È importante che i MMG ne siano consapevoli, cerchino suggerimenti e si assicurino che i propri pazienti sappiano di avere il permesso e uno spazio sicuro per discutere con loro di questi problemi.

**Referenza:** Paskins Z et al. Non-disclosure of symptoms in primary care: an observational study. *Fam Pract* 2018; 35:706-711.

**Mantenere il corso del trattamento antidepressivo: un terzo dei non responder ha risposto precocemente nel giro di sei settimane**

**Quesito clinico:** Una mancanza di miglioramento precoce dei sintomi in pazienti sottoposti a terapia per depressione predice un insuccesso del trattamento?

**Risposta:** Non avere fretta di cambiare il trattamento nei pazienti con depressione grave che non rispondono al trattamento entro le prime 2 settimane. La risposta precoce al trattamento predice una possibile risposta o remissione, ma la mancanza di tale evenienza non è sinonimo di insuccesso. Circa un terzo dei pazienti che non mostrano una risposta precoce potrà rispondere entro 6 settimane. Nessuna risposta individuale ai sintomi predice un eventuale miglioramento.

**Referenza:** De Vries YA et al. Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: individual patient data meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019; 214:4-10

## INFEZIONI

**La presenza di segni vitali normali assieme a risultati normali dell'esame polmonare sostanzialmente esclude una polmonite acquisita in comunità (PAC)**

**Quesito clinico:** Quali segni e sintomi sono più utili per escludere una diagnosi di polmonite acquisita in comunità con un'infezione respiratoria acuta?

**Risposta:** Adulti residenti in comunità che si presentano a livello ambulatoriale con i sintomi di un'infezione acuta del tratto respiratorio, ma con normali segni vitali e normali risultati ad un esame polmonare, hanno solo la probabilità dello 0,4% di avere una PAC.

**Referenza:** Marchello CS et al. Signs and symptoms that rule out community-acquired pneumonia in outpatient adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Board Fam Med* 2019;32:234-247.

**I sintomi del raffreddore possono durare fino a tre settimane**

**Quesito clinico:** Qual è la durata del raffreddore nei bambini?

**Risposta:** Molte delle malattie respiratorie dei bambini sono lievi, non richiedono cure mediche e non comportano assenze scolastiche; tuttavia, i sintomi possono durare fino a tre settimane.

**Referenza:** Hay AD et al, Respiratory tract infections in children in the community: prospective online inception cohort study. *Ann Fam Med* 2019;17:14-22.

## Un trattamento di una faringite streptococcica (mal di gola) per cinque giorni ne allevia i sintomi quanto uno di dieci giorni

**Quesito clinico:** Il mal di gola nei bambini e negli adulti può essere trattato con cinque giorni di penicillina V orale?

**Risposta:** Nella faringite streptococcica, cinque giorni di penicillina V\*, 800 mg quattro volte al giorno, determina risultati non meno efficaci (cioè, non inferiori) a dieci giorni di penicillina V, 1000 mg tre volte al giorno, con durata dei sintomi più breve. Questo non è il primo studio a mostrare benefici simili con una durata più breve di amoxicillina/acido clavulanico orale, amoxicillina o cefalosporina.

**Referenza:** Skoog Stahlgren GS et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ* 2019;367:l5337. \* **Non in commercio in Italia**

## MISCELLANEA

### Su quattro anticoagulanti orali (AO), apixaban ha presentato la percentuale più bassa di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (GIS)

**Quesito clinico:** Quali AO presentano il più alto rischio di indurre sanguinamento del tratto GIS, e la co-terapia con un PPI riduce tale rischio?

**Risposta:** Tra i pazienti trattati solo con AO, il rischio di ospedalizzazione per sanguinamento del tratto GIS è più alto con rivaroxaban e più basso con apixaban. La co-terapia con un PPI riduce il rischio emorragico qualunque sia l'AO utilizzato. **Questo uso in Italia non è rimborsato dal SSN**

**Referenza:** Ray WA et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018;320:2221-2230.

### L'attività fisica aiuta a prevenire le cadute

**Quesito clinico:** Nei soggetti anziani le lezioni di ginnastica o un regime di esercizi prescritti riducono il rischio di cadute, lesioni o esiti anche più gravi?

**Risposta:** L'attività fisica regolare di intensità moderata, due/tre volte alla settimana, può ridurre la probabilità complessiva di cadute e conseguenti lesioni nei pazienti anziani, ma non diminuisce il rischio complessivo di ricovero in ospedale, così come della mortalità.

**Referenza:** De Souto Barreto P et al. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:394-405.

### Shingrix funziona meglio di Zostavax

**Quesito clinico:** Quale vaccino contro l'herpes zoster appare più efficace?

**Risposta:** Il vaccino anti-herpes zoster a sub unità, ricombinante, adiuvato (Shingrix) è molto più efficace di quello vivo attenuato (Zostavax). Va però aggiunto che Shingrix ha molte più probabilità di causare dolore nel sito di iniezione e che, a differenza di Zostavax, richiede la somministrazione di due dosi per ottenere un'adeguata risposta immunitaria. Sebbene non dimostrato negli studi, alcuni giorni di dolore acuto al braccio potrebbero ridurre la volontà dei pazienti di eseguire la seconda dose (Livello Evidenza Scientifica=1<sup>a</sup>).

**Referenza:** Tricco AC et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4029.

### Per alleviare il dolore dosi basse di ibuprofene sono efficaci quanto quelle più alte

**Quesito clinico:** In caso di dolore acuto, una dose più alta di ibuprofene porta ad un maggiore sollievo dal dolore?

**Risposta:** Per la remissione del dolore acuto, dosi più elevate di ibuprofene non offrono, a 60 minuti, più beneficio di una singola dose da 400 mg. La stessa cosa è stata osservata nel trattamento cronico dell'osteoartrite, in cui non è necessario ricorrere a dose antinfiammatoria. In un altro studio è stato inoltre dimostrata un'equivalenza tra dosi di ibuprofene da 200 mg e 400 mg.

**Referenza:** Motov S et al. Comparison of oral ibuprofen at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2019;74:530-537.

## LINEE GUIDA DI PRATICA CLINICA

**Potenziare la capacità dei pazienti di gestire il loro diabete. La metformina è la terapia di prima istanza e le terapie di seconda linea comprendono gli agonisti del recettore GLP-1 o gli inibitori SGLT-2**

**Quesito clinico:** Che cosa raccomandano gli esperti diabetologi europei e americani nel trattamento di adulti con diabete di tipo 2 (DM2)?

**Risposta:**

Queste raccomandazioni di consenso tentano di spostare la responsabilità e il processo decisionale nel luogo di competenza, vale a dire con i pazienti. Invece di emanare disposizioni autoritarie che riconoscono il fallimento del trattamento, le raccomandazioni suggeriscono di educare il paziente a gestire il proprio diabete dimostrando che essa è una pietra miliare del trattamento. Un altro pilastro di questo nuovo approccio è la selezione del trattamento in base al quale vi siano maggiori probabilità che un dato paziente lo assuma regolarmente e nel tempo. Il terzo pilastro continua ad essere la metformina. Se è necessario un controllo addizionale della glicemia, si consiglia l'aggiunta alla metformina di uno o più ipoglicemizzanti orali. Per i pazienti con malattie cardiache note, si raccomanda un trattamento aggiuntivo con un agonista del recettore del GLP-1, come liraglutide, o un inibitore SGLT-2, come empagliflozin. Le sulfoniluree e i glitazoni sono le opzioni meno costose.

**Referenza:** Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-2701.

**Utilizzare i punteggi di rischio quando si decide la terapia per prevenire l'ictus. Gli anticoagulanti orali (AO) diretti sono generalmente da preferirsi rispetto a warfarin o ASA con o senza clopidogrel**

**Quesito clinico:** Quali sono le più recenti raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP) sulla terapia antitrombotica in pazienti con fibrillazione atriale?

**Risposta:**

Il documento elaborato da ACCP è molto esteso, con centinaia di raccomandazioni, ma il punto centrale è che ora si raccomanda un anticoagulante orale diretto nella maggior parte di pazienti con fibrillazione atriale di nuova diagnosi. Anche le linee guida di American College of Cardiology/American Heart Association di recente pubblicate ([www.onlinejacc.org](http://www.onlinejacc.org)) raccomandano ora gli anticoagulanti orali diretti nella maggior parte dei pazienti.

**Referenza:** Lip GY et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;154:1121-1201.

**Per lo screening mammografico, nelle donne dai 40 ai 49 anni, ricorrere ad un processo decisionale condiviso, eseguirlo ogni due anni dai 50 ai 74 anni e interromperlo a 75 anni o quando l'aspettativa di vita è inferiore a 10 anni. Non utilizzare esami clinici del seno per lo screening.**

**Quesito clinico:** Secondo l'American College of Physicians, con quale frequenza le donne a medio rischio dovrebbero sottoporsi a screening per cancro al seno?

**Risposta:**

Tenendo conto che i rischi dello screening (falsi positivi, biopsie benigne, eccesso diagnostico) superano i benefici di una diagnosi precoce, l'American College of Physicians (ACP) non raccomanda lo screening di routine nelle donne dai 40 ai 49 anni; gli autori delle linee guida suggeriscono invece di discutere con esse sui benefici e sui rischi complessivi dello screening. Alle donne di età compresa tra 50 e 74 anni dovrebbe essere proposto lo screening ogni due anni, interrompendolo qualora l'aspettativa di vita sia inferiore a 10 anni. Lo screening va interrotto all'età di 75 anni. Se non è stato già fatto, omettere l'esame clinico del seno.

**Referenza:** Qaseem A et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for breast cancer in average-risk women: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2019;170:547-560.

## ATTUALITÀ IN TERAPIA

<b>FREMANEZUMAB (AjoVy®)</b>	<b>GALCANEZUMAB (Emgality®)</b>
<p>AJOVY® 225mg, 1 siringa preriempita € 425,00 prezzo ex-factory*</p> <p><b>Titolare AIC:</b> Teva GmbH  <b>Data dell'autorizzazione europea:</b> 28/03/2019  <b>Data AIC:</b> 29/05/2019</p> <p><b>Indicazione autorizzata:</b> AjoVy® è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.</p> <p><b>Posologia e Modalità di somministrazione:</b> Sono disponibili due opzioni di somministrazione, esclusivamente per iniezione sottocutanea:            225 mg una volta al mese (somministrazione mensile)            675 mg ogni tre mesi (somministrazione trimestrale - non ancora disponibile in Italia).</p> <p>Quando si inizia il trattamento con fremanezumab, il trattamento preventivo concomitante per l'emicrania può proseguire se considerato necessario dal prescrittore.</p>	<p>EMGALITY® 120mg, 1 penna preriempita € 383,56 Prezzo Ex-Factory*</p> <p><b>Titolare AIC:</b> ELI LILLY NEDERLAND SpA  <b>Data dell'autorizzazione europea:</b> 14/11/2018  <b>Data AIC:</b> 20/06/2019</p> <p><b>Indicazione autorizzata:</b> Emgality è indicato per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese</p> <p><b>Posologia e modalità di somministrazione:</b> la dose raccomandata di Emgality è di 120 mg, somministrata per via sottocutanea una volta al mese, con una dose iniziale di carico di 240 mg.</p>
<p><b>Codice ATC:</b> N02CD—Antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina  <b>Classificazione:</b> Classe A. PHT. <b>Data di riclassificazione da CNN a Classe A:</b> 22/07/2020</p> <p><b>Tipo ricetta:</b> RRL (da vendersi dietro presentazione di ricetta medica su prescrizione di specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee o di specialista neurologo)</p> <p><b>Registro AIFA:</b> presente; ai fini delle prescrizioni SSN i centri specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare il registro</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN:</b> Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese (definita come punteggio del questionario MIDAS ≥11), già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania.</p> <p style="text-align: right;"><i>*i prezzi, al pubblico ed ex-factory, sono IVA esclusa</i></p>	
<p><b>Background:</b> L'emicrania è una malattia neurologica caratterizzata da attacchi di cefalea di intensità moderata o forte, che affligge principalmente il sesso femminile manifestando un rapporto donna/uomo pari a 3:1, con una prevalenza che varia dal 15% al 18% nel sesso femminile e dal 6 al 12% nel sesso maschile<sup>1-2</sup>.</p> <p>Il trattamento di prima linea della profilassi dell'emicrania è il propranololo (beta-bloccante) e il topiramato (antiepilettico usato qualora il propranololo dovesse risultare inefficace). La terapia di seconda linea prevede l'antidepressivo tricyclico amitriptilina (30-50 mg alla notte), oppure il candesartan (16 mg/die). In caso di fallimento l'anticonvulsivante valproato (400-1500 mg/die), potrebbe essere una alternativa ma dovuti ai suoi effetti teratogeni sarebbe controindicato in donne in età fertile. Inoltre, si tratta di una indicazione off-label, come lo è quella del candesartan<sup>3</sup>.</p> <p>Nell'emicrania di tipo cronico (più di 15 attacchi al mese) la toxina botulinica A è raccomandata come trattamento profilattico in pazienti che hanno avuto un sovrautilizzo di farmaci e sono stati trattati adeguatamente con almeno tre trattamenti profilattici orali<sup>3</sup>.</p>	

FREMANEZUMAB (Ajovy®)	GALCANEZUMAB (Emgality®)
<p><b>Meccanismo d'azione:</b> Galcanezumab e Fremanezumab sono anticorpi monoclonali umanizzati, ( il primo è un IgG4, il secondo IgG2) che legano selettivamente il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), prevenendone in tal modo l'attività biologica di quest'ultimo. Concentrazioni elevate di CGRP nel sangue sono state associate ad attacchi di emicrania. Si ritiene che la prevenzione dell'emicrania sia dovuta a una modulazione del sistema trigeminale. Si è osservato che i livelli di CGRP aumentano significativamente durante l'emicrania e tornano a valori normali quando la cefalea si allevia<sup>4,5</sup></p>	
<p><b>Efficacia:</b> L'efficacia di fremanezumab è stata documentata in quattro studi di fase 3: due studi (pivotal) randomizzati e in doppio cieco, di cui uno per la valutazione dell'emicrania episodica e uno per l'emicrania cronica, della durata di 16 settimane.</p> <p>Lo studio 30051, è stato disegnato per confrontare l'efficacia e sicurezza a lungo termine (19 mesi)<sup>6</sup> dei due diversi regimi di trattamento disponibili con fremanezumab (trimestrale e mensile) e prendeva in considerazione solamente end-point esplorativi. Lo studio di fase 3b (Focus) ha un disegno simile ai due studi pivotal<sup>7</sup>.</p> <p>L'endpoint primario degli studi clinici è stato <b>la variazione del numero medio mensile di giorni di emicrania durante il periodo di trattamento di 12 settimane rispetto al baseline</b> (28 giorni) per gli studi pivotal 30050 (emicrania episodica-EM) e Focus, mentre per lo studio pivotal 30049 (emicrania cronica-CM) è stato <b>la variazione rispetto al basale del numero medio mensile di giorni di mal di testa di intensità almeno moderata nel periodo di trattamento di 12 settimane</b><sup>6</sup>.</p> <p><b>Efficacia dell'uso a breve termine:</b> Nello studio 30049, nella emicrania cronica (CM) fremanezumab ha mostrato una riduzione di <b>1,8 giorni</b> mensili di cefalea di intensità almeno moderata rispetto al placebo per il trattamento trimestrale, e di <b>2,1 giorni</b> per quello mensile, una differenza statisticamente significativa vs placebo. Anche lo studio 30050 per l'emicrania episodica ha raggiunto l'endpoint con significatività statistica, con una riduzione di <b>1,3 giorni</b> mensili di emicrania rispetto al placebo (trattamento trimestrale) e <b>1,5 giorni</b> per quello mensile<sup>6,8</sup>. Nello studio Focus, che ha incluso pazienti con emicrania cronica ed episodica con fallimento a 2 o più trattamenti di profilassi (fino a un massimo di 4), la riduzione dei giorni mensili di emicrania rispetto al placebo è stata maggiore: <b>3,1 giorni</b> per la dose trimestrale e <b>3,5 giorni</b> per quella mensile<sup>7</sup>.</p>	<p><b>Efficacia:</b> L'efficacia di Emgality (galcanezumab) alle dosi di 120 e 240 mg, per via sottocutanea, è stata valutata in 2 studi per la profilassi dell'emicrania episodica (Studio EVOLVE-1 e studio EVOLVE-2) e in 1 studio per l'emicrania cronica (Studio REGAIN). Tutti e 3 gli studi sono RCT di fase III controllati verso placebo, multicentrici, a doppio cieco. I primi due studi hanno avuto un periodo di trattamento della durata di 6 mesi e, successivamente, una fase di follow-up di 4 mesi. Lo studio REGAIN si è composto di 3 fasi, includendo una fase di trattamento di 3 mesi, una fase "open-label extension" (9 mesi) e la fase di follow-up (4 mesi)<sup>12</sup>.</p> <p>In tutti e 3 gli studi sono stati esclusi i pazienti con recenti eventi cardiovascolari acuti (inclusi infarto del miocardio, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus, trombosi venosa profonda) e quelli considerati a rischio cardiovascolare grave.</p> <p>Gli studi clinici presi in considerazione sono stati disegnati per dimostrare la superiorità del trattamento con galcanezumab rispetto al placebo per la profilassi dell'emicrania. L'endpoint primario è stato la variazione media rispetto al basale del numero dei giorni di emicrania mensili.</p> <p>La differenza rispetto a placebo è stata statisticamente significativa, senza differenza tra i due dosaggi, sia per l'emicrania cronica che per l'emicrania episodica (differenza di circa 2 gg rispetto a placebo ovvero una riduzione del 20% e del 10% rispettivamente dei giorni di cefalea episodica e cronica)<sup>12,13</sup>.</p>

FREMANEZUMAB (Ajovy®)	GALCANEZUMAB (Emgality®)
<p><b>Efficacia dell'uso a lungo termine:</b> Lo studio 30051, open label, ha arruolato i pazienti provenienti dagli studi pivotal 30049 (emicrania cronica) e 30050 (emicrania episodica) a cui sono stati aggiunti 300 nuovi pazienti.</p> <p>La randomizzazione ai 2 bracci di trattamento trimestrale e mensile ha permesso di valutare l'efficacia e sicurezza a lungo termine del farmaco nei due regimi di trattamento. L'efficacia del farmaco osservata negli studi pivotal è stata mantenuta a lungo termine (fino a 15 mesi) e non sono emerse significative differenze di efficacia tra i regimi di trattamento trimestrale e mensile<sup>6</sup></p> <p>L'effetto medio di fremanezumab stimato dai due studi pivotal, sia per l'emicrania episodica che cronica, è di una riduzione media del <b>15%</b>, rispetto al placebo, dei giorni di emicrania (EM) o dei giorni di cefalea di intensità almeno moderata (CM), con una simile efficacia tra il regime di trattamento trimestrale e mensile<sup>8</sup>.</p> <p><b>Sicurezza</b></p> <p>Non sono stati identificati gravi problemi di sicurezza correlati al fremanezumab. Le reazioni avverse più frequenti negli studi clinici controllati (osservate in almeno il 3% dei pazienti trattati con una frequenza superiore rispetto al gruppo con placebo) sono state le reazioni al sito di iniezione, generalmente autolimitanti, e le reazioni di ipersensibilità (rash, prurito, orticaria, angioedema). Alcune reazioni di ipersensibilità hanno richiesto l'utilizzo di corticosteroidi o portato all'interruzione del trattamento<sup>6</sup>.</p> <p>Nell'insorgenza di reazioni al sito di iniezione non sono state evidenziate differenze significative tra i due regimi di somministrazione (225 mg mensile e 675 mg trimestrale)<sup>6,8</sup>.</p> <p>La tossicità epatica è un area d'interesse poiché è stata rilevata in un altro agonista CGRP orale in fase di sviluppo e potrebbe trattarsi di un effetto di classe. L'aumento delle transaminasi è stato più frequente nel gruppo trattato con fremanezumab rispetto al gruppo placebo<sup>8</sup>.</p>	<p><b>Sicurezza</b></p> <p>Non sono stati identificati gravi problemi di sicurezza. Gli eventi avversi più frequenti negli studi clinici controllati sono stati le reazioni nel sito di iniezione (in circa il 18-23% dei pazienti trattati con galcanezumab vs il 13% con placebo). Alcuni casi di reazioni di ipersensibilità, tra cui eruzione cutanea, dispnea e/o prurito, sono stati riportati in pazienti trattati con galcanezumab, che si sono ritirati dallo studio<sup>12</sup>.</p> <p>L'effetto dell'inibizione cronica della CGRP nei pazienti che assumono galcanezumab rimane incerto. Non sono stati riportati eventi cardiovascolari gravi durante i mesi di trattamento e fino ad un anno di esposizione a galcanezumab, anche se pochi pazienti sono stati esposti al trattamento per almeno un anno. Mancano quindi i dati sul suo utilizzo a lungo termine.</p> <p>Come attività di farmacovigilanza addizionale sono previsti 3 studi: uno studio per valutare l'incidenza di ipertensione e pre-eclampsia in seguito ad esposizione a galcanezumab durante la gravidanza (da concludersi entro il 2024), e due studi, uno condotto in Europa e l'altro negli USA, per valutare l'incidenza nel lungo termine di gravi eventi cardiovascolari, ipersensibilità e neoplasie (da concludersi entro il 2026)<sup>12</sup>.</p> <p>La tossicità epatica è un area d'interesse poiché è stata rilevata in un altro agonista CGRP orale in fase di sviluppo e potrebbe trattarsi di un effetto di classe, tuttavia non sono stati riscontrati segni di tossicità epatica nei dati di sicurezza di galcanezumab<sup>13</sup>.</p>

FREMANEZUMAB (AJOVY®)	GALCANEZUMAB (Emgality®)
<p>Non è stato rilevato nessun aumento degli eventi cardiovascolari con l'uso del farmaco, anche se il numero di pazienti arruolati era troppo piccolo per escludere con certezza questo rischio, inoltre erano stati esclusi dagli studi i pazienti con rischio cv<sup>6</sup>.</p> <p>La sicurezza a lungo termine è valutata dallo studio 30051, che non ha identificato segnali di sicurezza sia per il trattamento mensile che trimestrale<sup>6</sup>.</p> <p>Come attività di farmacovigilanza addizionale sono previsti i seguenti studi: uno studio registro sulle gravidanze (inclusa la valutazione del rischio di pre-eclampsie), uno studio osservazionale che valuti il rischio di eventi avversi cardiovascolari in pazienti con una storia clinica pregressa e uno studio pediatrico in pazienti di età compresa tra i 6 e i 17 anni (da concludersi nel 2022)<sup>6</sup>.</p> <p><b>VISTO DAGLI ALTRI</b></p> <p><b>THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)<sup>9</sup></b>                      Fremanezumab è approvato come trattamento nella profilassi <b>dell'emicrania episodica e cronica</b> in pazienti adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese e che hanno avuto in precedenza il <b>fallimento di 3 o più trattamenti di profilassi</b>.</p> <p><b>NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)<sup>10</sup></b>                      Fremanezumab è raccomandato come una opzione di trattamento nella profilassi dell'emicrania negli adulti <b>sole se: l'emicrania è cronica</b> (almeno 15 giorni di mal di testa al mese per almeno 3 mesi, con almeno 8 giorni di mal di testa con caratteristiche di emicrania), e che hanno fallito <b>ad almeno 3 trattamenti di profilassi</b>.</p> <p><b>INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWIG)<sup>11</sup></b>                      Il beneficio aggiuntivo di fremanezumab associato al BSC (Best Supportive Care) <b>non è quantificabile</b> rispetto al solo BSC in pazienti adulti con almeno 4 giorni di <b>emicrania</b> al mese che hanno avuto il <b>fallimento alle precedenti linee di trattamento</b></p>	<p><b>VISTO DAGLI ALTRI</b></p> <p><b>IQWIG (Germania)<sup>14</sup>:</b> È stato dimostrato un beneficio aggiuntivo di galcanezumab per la profilassi dell'emicrania in pazienti con almeno 4 episodi di emicrania al mese e per i quali BSC (Best Supportive Care) è l'unica opzione di trattamento. Si tratta di quella popolazione di pazienti adulti per i quali non può essere preso in considerazione un trattamento a base di metoprololo o propranololo o flunarizina o topiramato o amitriptilina, e neppure un trattamento con acido valproico o con tossina botulinica tipo A</p> <p><b>AEMPS (Spagna)<sup>15</sup>:</b> Galcanezumab è stato rimborsato in pazienti con 8 o più giorni / mese di emicrania (emicrania episodica ad alta frequenza e in pazienti con emicrania cronica) e tre o più insuccessi di precedenti trattamenti utilizzati a dosi sufficienti per almeno 3 mesi, uno di questi trattamenti è la tossina botulinica in caso di emicrania cronica. La società non ha fornito dati adeguati alla valutazione del beneficio aggiuntivo di Galcanezumab rispetto ad altre alternative profilattiche, quindi la scelta tra galcanezumab e le alternative deve tenere conto dei criteri di efficienza.</p> <p><b>Haute Autorité du Santé -HAS- (Francia)<sup>16</sup>:</b> L'Agenzia ritiene che il galcanezumab sia un'opzione terapeutica nei pazienti affetti da emicrania severa con almeno 8 giorni di emicrania al mese, che hanno fallito ad almeno due trattamenti profilattici e senza malattie cardiovascolari.</p>

## FREMANEZUMAB (Ajovy®)

## GALCANEZUMAB (Emgality®)

## Riferimenti Bibliografici

1. Impatto socio-economico dell'emicrania in Italia. Istituto Superiore di Sanità. 2018
2. Linee guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee. Società Italiana per lo studio delle cefalee (SISC). 2011.
3. Pharmacological management of migraine – A national clinical guideline. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network ) SIGN (2018)
4. Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) - Ajovy
5. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP)- Emgality
6. Ajovy European Public Assessment Report (EPAR), EMA. In: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf) (accesso del 28.09.2020)
7. M.D.Ferrari et al., *Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patient with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial*, Lancet 2019; 394; 1030-40.
8. Fremanezumab Summary Review, Center for drug evaluation and research, FDA.
9. fremanezumab 225mg solution for injection in prefilled syringe (Ajovy®). Healthcare improvement Scotland. SMC Advice on new medicines. In: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fremanezumab-ajovy-full-smc2226/> (accesso del 28.09.2020)
10. Fremanezumab for preventing migraine. Technology appraisal guidance [TA631]Published date: 03 June 2020. In: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta631>
11. IQWiG Reports – Commission No. 19-82. Fremanezumab(migraine) –Addendum to Commission A19-441. In: [https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html?query\\_extended=Fremanezumab&date\\_from=&date\\_to=](https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html?query_extended=Fremanezumab&date_from=&date_to=) (accesso del 28.09.2020)
12. Emgality- European Public Assessment Report (EPAR) – EMA . In: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf) (accesso del 28.09.2020)
13. Summary review Galcanezumab (FDA) - Center for drug evaluation and research - *application number: 761063orig1s000* – September 2018
14. IQWiG Reports – Commission No. A19-28 Galcanezumab (migraine) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book. IQWiG Luglio 2019. In: [https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query\\_extended=galcanezumab&date\\_from=&date\\_to=](https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=galcanezumab&date_from=&date_to=) (accesso del 28.09.2020)
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. AEMPS- Noviembre 2019. In:<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x27361> (accesso del 28.09.2020)
16. Haute autorité du santé. Commission de la Transparence. Synthèse d'avis. 24 Juin 2020. Galcanezumab—Emgality. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/emgality\\_24062020\\_synthese\\_ct18378.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/emgality_24062020_synthese_ct18378.pdf) (accesso del 28.09.2020)

# NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

**Dal 1 giugno 2020 al 13 settembre 2020**

A cura di:

**Roberta Zimol. Farmacista ULSS 9 Scaligera**

## NET nel territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Fremanezumab</b>	<p>Ajovy® Teva Italia sc 1 sir <b>225 mg</b> 1,5 ml (€ 425 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A PHT Ricetta: RRL prescrizione di specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee o di specialista neurologo</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p> <p>In regione Veneto erogabile solo in Distribuzione Diretta perché sottoposto a Registro AIFA</p>	<p>Profilassi dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b> Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato <b>almeno 8 giorni</b> di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS ≥11], già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che <b>abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania</b> (beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi triciclici, tossina botulinica di tipo A, quest'ultima solo se emicrania cronica) Vedi profilo del farmaco a pag 23</p>
<b>Turoctocog alfa</b>	<p>Esperoct® Novo Nordisk ev 1 fl 500 UI + 1 sir (€ 324,90) ev 1 fl 1.000 UI + 1 sir (€ 649,80) ev 1 fl 1.500 UI + 1 sir (€ 974,70) ev 1 fl 2.000 UI + 1 sir (€ 1.299,60) ev 1 fl 3.000 UI + 1 sir (€ 1.949,40) (prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A PHT PT Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti a partire da 12 anni affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).</p> <p>Nella Regione Veneto, i fattori della coagulazione sono distribuiti solo attraverso la distribuzione diretta</p>

## NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazione
<b>Inotersen</b>	<p>Tegsedi® Akcea Therapeutics Italia sc 4 sir <b>189 mg/ml</b> 1,5 ml € 21.587,80 (prezzo ex factory). Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, neurologo). Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti affetti da amiloiosi ereditaria da accumulo da transtiretina (hATTR) con polineuropatia in stadio 1 o 2.</p>

## NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>ARSENICO TRIOSSIDO</b>  Citostatici - L01XX27	Arsenico triossido EG <sup>®</sup> ev <b>1 mg/ml</b> 10 fl 10 ml  Classe H OSP	€ 2.390,01 (prezzo ex- factory)  (- <b>30%</b> rispetto a Trisenox <sup>®</sup> il cui costo è di € 3.414,30)	Induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti adulti affetti da: leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio (conta leucocitaria $\leq 10 \times 10^9 /\mu\text{L}$ ) in combinazione con acido all-trans retinoico (ATRA) leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria (il trattamento precedente deve aver incluso un retinoide e chemioterapia) caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(15;17) e/o dalla presenza del gene Leucemia Promielocitica/recettore alfa dell'acido retinoico (PML/RAR-alfa). Il tasso di risposta all'arsenico triossido di altri sottotipi di leucemia mieloide acuta non è stato esaminato.
<b>AZACITIDINA</b>  Citostatici - L01BC07	Azacitidina Accord <sup>®</sup> sc <b>25 mg/ml</b> polv 100 mg  Classe H OSP	€ 213,09 (prezzo ex- factory)  (- 33% rispetto a Vidaza <sup>®</sup> il cui costo è di € 319,49)	Trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con: sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo <i>l'International Prognostic Scoring System</i> (IPSS); leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo; leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'OMS; LMA con blasti midollari >30% secondo la classificazione dell'OMS.
<b>BRINZOLAMI DE/TIMOLOLO</b>  Preparati anti-glaucoma S01EC54	Brintidox <sup>®</sup> DOC coll <b>10+5 mg/ml</b> 5 ml  Classe A RR	€ 8,86  (-48% rispetto a Azarga <sup>®</sup> il cui costo è di € 16,88)	Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia produce una riduzione della PIO insufficiente.
<b>DRONEDARONE</b>  Antiarritmici - C01BD07	Dronedaronone Aristo <sup>®</sup> 60 cpr riv <b>400 mg</b>  Classe A PT PHT RRL (prescrizione di specialisti in cardiologia, medicina d'urgenza e cardiocirurgia per la prima prescrizione e in tutti i casi in cui non sia presente il piano terapeutico per il paziente)	€ 55,05  (- 45% rispetto a Multaq <sup>®</sup> il cui costo è di € 100,09)	Mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddisfacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente. Dato il suo profilo di sicurezza deve essere prescritto solo dopo che siano state valutate opzioni alternative di trattamento. Dronedaronone non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione ventricolare sistolica sinistra o a pazienti con insufficienza cardiaca pregressa o in corso.
<b>TIBOLONE</b>  Estrogeni- G03CX01	Tibolone Aristo  30 cpr 2,5mg  Classe A RR	€ 10,28  (-28% rispetto Livial il cui costo è di € 14,28)	Trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne in post-menopausa, dopo più di un anno dalla menopausa. Per tutte le donne, la decisione di prescrivere tibolone deve essere basata su una valutazione dei rischi individuali complessivi della paziente e, in particolare nelle donne di età superiore ai 60 anni, si deve tener in considerazione il rischio di ictus.

## NUOVO DOSAGGIO DI FARMACO EQUIVALENTE

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>RIVASTIGMINA</b> Farmaci anti-demenza N06DA03	Rivastigmina DOC® 30 cerotti <b>13,3 mg</b> Classe A PHT PT Nota AIFA 85 RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (neurologo, geriatra, psichiatra)	€ 79,14  (- 23% rispetto a Exelon® il cui costo è di € 102,78)	Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

## EQUIVALENTI o GENERICI A MINOR COSTO

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>CALCIPOTRIOLO/ BETAMETASONE</b>  Antipsoriasici per uso topico D05AX52	Zoripot® unguento <b>50 mcg + 0,5 mg/g</b> 30 g <b>Classe A</b> RR  Zoripot® unguento <b>50 mcg + 0,5 mg/g</b> 60 g <b>Classe C</b> RR	€ 20,21 (-20% rispetto a Dovobet® e Xamiol®, il cui costo è € 25,26) € 41,00 (-38% rispetto a Dovobet® e Token®, il cui costo è € 65,99)	Trattamento topico della psoriasi a placche volgare stabile, riconducibile a terapia topica negli adulti.
<b>POSACONAZOLO</b>  Antimicotici per uso sistemico J02AC04	Posaconazolo Teva®  <b>24 cpr 100 mg</b> Classe A PHT RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, infettivologo, ematologo)  In Veneto erogabile solo attraverso la distribuzione diretta	€ 309,73 (prezzo ex-factory)  Il prezzo dell'altro generico Accord® è di € 324,48 e di Noxafil® è di € 670,43	<b>Trattamento</b> delle seguenti infezioni fungine negli adulti: aspergillosi invasiva in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti; fusariosi in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o in pazienti intolleranti ad amfotericina B; cromoblastomicosi e micetoma in pazienti con malattia refrattaria ad itraconazolo o in pazienti intolleranti ad itraconazolo; coccidioidomicosi in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o in pazienti intolleranti a questi medicinali. <b>Profilassi</b> di infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti: in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (LMA) o sindromi mielodisplastiche (SMD) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive; sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.
<b>ROCURONIO</b>  Miorilassanti ad azione periferica M03AC09	Rocuronio Bromuro Salf®  ev <b>10 mg/ml</b> 10 fiale 5 ml ev <b>10 mg/ml</b> 10 fiale 5 ml  H OSP	€ 27,35 (prezzo ex-factory)  Il prezzo degli altri generici è di € 33,07 e di Esmeron® è di € 42,40  € 54,68  Il prezzo degli altri generici è di € 68,05 e di Esmeron® è di € 87,5	Negli <u>adulti</u> e nella <u>popolazione pediatrica</u> (dai neonati a termine agli adolescenti, 0-18 anni) come coadiuvante in anestesia generale per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione standard e per ottenere rilassamento dei muscoli scheletrici durante l'operazione. Negli <u>adulti</u> , è anche indicato per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione in sequenza rapida e come coadiuvante nell'unità di terapia intensiva (ad es. per agevolare l'intubazione) per un uso limitato nel tempo.

# NUOVI BIOSIMILARI

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>BEVACIZUMAB</b> Anticorpi monoclonali - L01XC07	Mvasi® Zirabev®	€ 232,38  (-20 % rispetto A- vastin® il cui costo è di € 290,47)	<p>In associazione con <b>chemioterapia a base di fluoropirimidine</b> è indicato per il trattamento di pazienti adulti con <u>carcinoma metastatico del colon e del retto</u>.</p> <p>In associazione con <b>paclitaxel</b> è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con <u>carcinoma mammario metastatico</u>.</p> <p>In aggiunta a <b>chemioterapia a base di platino</b>, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con <u>carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o ricorrente</u>, con istologia a predominanza non squamocellulare.</p> <p>In associazione con <b>interferone alfa-2a</b> è indicato per il trattamento di <u>prima linea di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico</u>.</p> <p>In associazione con <b>paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan</b> in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da <u>carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico</u>.</p> <p><b>INDICAZIONI NON RIMBORSATE</b></p> <p>-In associazione con <b>erlotinib</b>, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da <u>carcinoma polmonare non a piccole cellule, non squamocellulare, avanzato non resecabile, metastatico o ricorrente, con mutazioni attivanti del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR)</u>.</p> <p>-In associazione con <b>topotecan o doxorubicina liposomiale pegilata</b> è indicato per il trattamento di pazienti adulte con <u>recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario platino-resistenti che hanno ricevuto non più di due precedenti regimi chemioterapici e che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab</u> o altri inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor, VEGF) o altri agenti mirati al recettore VEGF.</p> <p>-In associazione con <b>carboplatino e paclitaxel</b> è indicato per il trattamento in prima linea del <u>carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato</u> (stadio IIIB, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO)) in pazienti adulte</p> <p>-In associazione con <b>carboplatino e gemcitabina o in combinazione con carboplatino e paclitaxel</b> è indicato per il trattamento di pazienti adulte con <u>prima recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario platino-sensibili che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare o altri agenti mirati al recettore VEGF</u></p> <p>-In associazione con <b>paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan</b> in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il <u>trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico</u></p> <p>-In associazione con <b>capecitabina</b> è indicato per il trattamento in <u>prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata</u>. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi precedenti, non devono ricevere il trattamento.</p>
	ev 25 mg/ml 4 ml 100 mg	ev 25 mg/ml 16 ml 400 mg  H OSP Scheda di monitoraggio AIFA	

## RICLASSIFICAZIONE DALLA CLASSE CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>ERENUMAB</b>	<p>Aimovig® Novartis sc 1 penna <b>70 mg</b> 1 ml sc 1 penna <b>140 mg</b> 1 ml</p> <p>Classe A PHT RRL prescrizione di specialisti individuati dai centri per diagnosi e terapia della cefalea o di specialista neurologo</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	€ 383,56 (prezzo ex-factory)	<p>Profilassi dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b> Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato <u>almeno 8 giorni</u> di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS <math>\geq 11</math>], già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che <u>abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania</u> (beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi triciclici, tossina botulinica di tipo A, quest'ultima solo se emicrania cronica).</p> <p>In regione Veneto erogabile solo in Distribuzione Diretta perché sottoposto a registro AIFA</p>
<b>GALCANEZUMAB</b>	<p>Emgality® Ely Lilly sc 1 penna <b>120 mg</b> 1 ml</p> <p>Classe A PHT RRL prescrizione di specialisti individuati dai centri per diagnosi e terapia della cefalea o di specialista neurologo</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	€ 383,56 (prezzo ex-factory)	<p>Profilassi dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b> Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato <u>almeno 8 giorni</u> di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS <math>\geq 11</math>], già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che <u>abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania</u> (beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi triciclici, tossina botulinica di tipo A, quest'ultima solo se emicrania cronica).</p> <p>In regione Veneto erogabile solo in Distribuzione Diretta perché sottoposto a registro AIFA . <i>Vedi profilo del farmaco a pag 23</i></p>
<b>ETINILESTRA DIOLO/ NORGESTIMATO</b>	<p>Briladona® Exeltis Healthcare</p> <p>21 cpr 0,035 + 0,25 mg</p> <p>Classe C RR</p>	€ 14,90	<p>Contraccezione orale.</p> <p>La decisione di prescrivere il farmaco deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle trombo embolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato al farmaco e quello associato ad altri contraccettivi ormonali.</p>

## RICLASSIFICAZIONI DALLA CLASSE CNN

<b>PREDNISONA</b>	Rectodelt® Ely Lilly 2 supposte <b>100 mg</b> 4 supposte <b>100 mg</b> 6 supposte <b>100 mg</b>  Classe C RNR	€ 14,90 € 18,90 € 22,80	Trattamento acuto nei neonati, lattanti e bambini di: -Pseudocroup (laringotracheite acuta con ostruzione); -Croup; -Peggioramento dell'asma/episodio di dispnea acuto.
<b>RAVULIZUMAB</b>	Ultomiris® Alexion Pharma  ev <b>300 mg/30 ml</b>  Classe C OSP	€ 5.018,18 (prezzo ex-factory)	Trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN): - in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia; - in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi.

## NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Ketorolac</b>	Komorebi® Sooft Italia coll <b>5 mg/ml</b> 10 ml (€ 20,50)  Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento del dolore e dell'infiammazione conseguenti alla chirurgia della cataratta inibizione della miiosi intraoperatoria durante la chirurgia della cataratta; Sollevio a breve termine della congiuntivite allergica.  L'altro collirio a base di ketorolac (Acular®) non presenta l'indicazione per la congiuntivite allergica
<b>Osilodrostat</b>	Isturisa® Recordati Rare Diseases 60 cpr riv <b>1mg</b> (€ 3.418,80) 60 cpr riv <b>5 mg</b> (€ 13.677,40) 60 cpr riv <b>10 mg</b> (€ 14.361,60) Classe: CNN Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, endocrinologo)	Trattamento della sindrome di Cushing endogena negli adulti.
<b>Trifarotene</b>	Selgamis® Galderma crema <b>50 mcg/g</b> 75 g (€ 42,69)  Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento cutaneo dell' <i>Acne Vulgaris</i> del volto e/o del tronco in pazienti a partire dai 12 anni di età, quando siano presenti numerosi comedoni, papule e pustule.

## NUOVI FARMACI off-label INCLUSI NELLA L.648/96

Dal 16 Aprile al 31 Agosto 2020

A cura di : Federica Schievenin.

Farmacista. ULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica e data di entrata in vigore	Riferimento normativo
<b>Adalimumab</b>	Colite ulcerosa in fase attiva di grado moderato-severo (punteggio Mayo da 6 a 12 con punteggio endoscopico secondario da 2 a 3, confermata mediante endoscopia con biopsia), in bambini dai 6 anni che: non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale con corticosteroidi e non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale con 6-MP o AZA e non hanno risposto in modo adeguato ad un ciclo di terapia con infliximab entro le prime 8 settimane di trattamento o risultino intolleranti o qualora esista una controindicazione medica a tali terapie.	modifica inserimento (l'indicazione relativa ad adalimumab presente nell'allegato P4 deve intendersi riferita ad Adalimumab originatore o biosimilare).  <b>29/04/2020</b>	Determina del 21/04/2020 pubblicata in G.U. n. 109 del 28/04/2020
<b>Fostemsavir</b>	Tattamento, in associazione ad altri antiretrovirali, di pazienti con infezione HIV e virus multi-resistente (MDR), in fallimento virologico	Inserimento  <b>14/08/2020</b>	Determina del 30/07/2020 pubblicata in G.U. n. 202 del 13/08/2020
<b>Bevacizumab Biosimilare</b>	Tattamento della neurofibromatosi di tipo 2	Inserimento  <b>14/08/2020</b>	Determina del 30/07/2020 pubblicata in G.U. n. 202 del 13/08/2020
<b>Venetoclax®, in combinazione con Azacitidina o Decitabina</b>	Tattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o con età' ≥75 anni	L'allegato 1 alla determina AIFA n. 12137 del 03/02/2020 pubblicata in G.U. n. 61 del 09/03/2020 e' abrogato. Il medicinale Venetoclax® e' erogabile a totale carico del SSN, nel rispetto delle condizioni presenti nella scheda di registro di monitoraggio AIFA all'indirizzo <a href="https://servizionline.aifa.gov.it">https://servizionline.aifa.gov.it</a>  <b>14/08/2020</b>	Determina del 30/07/2020 pubblicata in G.U. n. 202 del 13/08/2020