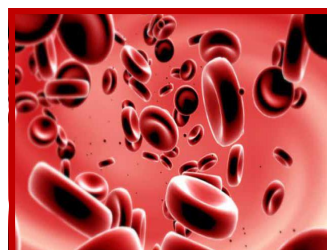




IN QUESTO NUMERO

**Anticoagulanti Orali Diretti
nella Fibrillazione Atriale
Non Valvolare: la Dose è
Giusta?**



PAG. 2

**Report farmacovigilanza
2020 ULSS 9 Scaligera**



PAG. 9

**Vaccino Covid-19
Janssen –Cilag
(Ad26.COV2-S)**



PAG. 14

Attualità in terapia:

BREXPIPIRAZOLO

PAG. 15

**Nuove entità terapeutiche
dal 16 marzo al 15 giugno 2021**

PAG. 19

**Nuovi farmaci della L.648/96
dal 16 marzo al 18 giugno 2021**

PAG. 29

ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE: LA DOSE È GIUSTA?

U. Gallo⁽¹⁾, E. Svegliati⁽²⁾, X. Tacì⁽²⁾, D. Marchese⁽³⁾, F. Bano⁽¹⁾, N. Realdon⁽²⁾, Team NAO dell'Ulss 6 Euganea (v. elenco)

⁽¹⁾ UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale - Ulss 6 Euganea

⁽²⁾ Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera - Università di Padova

⁽³⁾ UOC Cardiologia, Ospedale di Piove di Sacco - Ulss 6 Euganea

Team NAO Ulss 6 Euganea: Valentina Accurso, Francesca Bano, Chiara Calore, Stefania Colonna, Aldo Cortella, Lucia Ferrari, Umberto Gallo, Domenico Marchese, Giampaolo Paschetto, Samuela Pinato, Daniele Polito, Marina Procidano, Giuseppe Ronsisvalle, Giovanni Santostasi, Emanuela Scaldalai, Luigi Scarano, Filippo Sconza, Taki El Zahalka, Pietro Turrini.

Acronimi utilizzati

AIFA = agenzia italiana del farmaco

ASA = acido acetilsalicilico

ATC = classificazione anatomico-terapeutica

AVK = anti-vitamina K

b.i.d. = *bis in die* (due volte al giorno)

DOAC = anticoagulanti orali diretti

FANV = fibrillazione atriale non valvolare

IC_{95%} = intervallo di confidenza

ICD-9 = international classification of diseases (IX ed.)

IMA=infarto acuto del miocardio

IQR = range interquartile

IRC=insufficienza renale cronica

o.d. = *once a day* (una volta al giorno)

OR = *odds ratio*

P-gp = P-glicoproteina

PT = piani terapeutici

RCP = riassunto delle caratteristiche del prodotto

SDO = schede di dimissione ospedaliera

VFG = velocità di filtrazione glomerulare

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale non valvolare (FANV) rappresenta la principale forma di aritmia nell'adulto con una prevalenza nella popolazione generale compresa tra il 2-4%. Una diagnosi di FANV si associa ad un aumento di eventi cardioembolici, responsabili del 20-30% di tutti gli ictus, e a una mortalità 1,5-3,5 superiore rispetto a una persona sana.¹ Nel corso dell'ultimo decennio, numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che gli anticoagulanti orali diretti (DOAC: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) presentano un'efficacia comparabile agli anti-vitamina K (AVK: warfarin, acenocumarolo) e un migliore profilo di sicurezza, anche se in gran parte "guidato" da una riduzione delle emorragie intracraniche ma non di quelle gastrointestinali.²

Contrariamente agli AVK, i DOAC non richiedono aggiustamenti personalizzati della dose ma, in ogni caso, necessitano di una continua valutazione della dose appropriata da utilizzare. Tutti questi farmaci, infatti, sono disponibili in commercio in due diversi dosaggi: "dose standard (o raccomandata)" e "dose ridotta". A questo proposito, il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ciascun DOAC evidenzia in modo puntuale le situazioni nelle quali è opportuna una riduzione della dose sulla base dei valori di funzionalità renale ma anche, a seconda del farmaco, per limiti di età, peso corporeo o per la presenza di farmaci interagenti

(**Tabella 1**).³ Solo in queste tipologie di pazienti le evidenze, basate sulle analisi per sottogruppi degli studi clinici registrativi, hanno dimostrato un'efficacia comparabile dei DOAC con il warfarin.

In questi ultimi anni diversi studi provenienti dalla "real-life" hanno rilevato un diffuso utilizzo di dosaggi ridotti di DOAC anche in soggetti che non rientrano nelle suindicate categorie. Il ricorso "inappropriato" di questi dosaggi è frequentemente associato ad una riduzione dell'efficacia dell'anticoagulante con conseguente aumento degli eventi avversi (es. ictus, ricoveri ospedalieri) e della mortalità.^{4,9}

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo principale dello studio è quello di calcolare, attraverso l'utilizzo di banche dati amministrative, la prevalenza dei pazienti con FANV in trattamento con DOAC a dosaggi non appropriati in termini di:

- prescrizione di dosi ridotte in assenza di fattori di rischio ("underdosing");
- prescrizione di dosi standard non appropriate rispetto alle limitazioni d'impiego previste dalla scheda tecnica ("overdosing").

Obiettivo secondario è quello di analizzare i predittori suggestivi di un utilizzo non appropriato di DOAC.

Tabella 1. Dosaggi dei DOAC da utilizzare nelle FANV (da RCP)³

	DABIGATRAN	APIXABAN	EDOxabAN	RIVAROXABAN
Dose standard (raccomandata)	150 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.	20 mg o.d.
Dose ridotta	<p>Età ≥ 80 anni o se in associazione a verapamil:</p> <p>110 mg b.i.d</p> <p>Età 75-80 anni o insufficienza renale moderata (VFG* 30-50 mL/min) o aumentato rischio di sanguinamento:</p> <p>150 mg b.i.d o 110 mg b.i.d in base alla valutazione rischio tromboembolico e rischio di sanguinamento</p> <p>Controindicato se VFG* < 30ml/min</p>	<p>Presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età ≥ 80 anni - peso ≤ 60 Kg - creatinina ≥ 1,5mg/dL <p>2,5 mg b.i.d</p> <p>VFG 15 – 29 mL/min:</p> <p>2,5 mg b.i.d</p> <p>Non raccomandato se VFG* < 15 ml/min o in dialisi</p>	<p>Presenza di uno o più dei seguenti fattori clinici:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insufficienza renale moderata o grave (VFG* 15-50ml/min) - peso ≤ 60 kg - associato con inibitori della P-gp (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) <p>30 mg o.d.</p> <p>Non raccomandato se VFG* < 15 mL/min o in dialisi</p>	<p>Insufficienza renale moderata (VFG* 30-49 mL/min) o insufficienza renale grave (VFG* 15-29 mL/min):</p> <p>15 mg o.d.</p> <p>Usare con cautela se VFG* 15-29 mL/min</p> <p>Non raccomandato se VFG* < 15 mL/min</p>

Legenda: *VFG calcolata con la formula di Cockcroft-Gault; o.d. (1 volta al giorno); b.i.d. (2 volte al giorno)

MATERIALI E METODI

Selezione dei pazienti con FANV

Il presente studio osservazionale ha previsto la preliminare identificazione di tutti i pazienti dell'Ulss 6 Euganea che nel 2019 hanno ricevuto almeno una confezione di DOAC (ATC=B01AF, B01AE07) tramite l'analisi del flusso dati della farmaceutica (distribuzione per conto, distribuzione diretta o convenzionata). Nello studio sono stati esclusi i seguenti dosaggi di anticoagulanti che non presentano nell'RCP l'indicazione per la FANV: dabigatran 75 mg e rivaroxaban 10 mg.

La diagnosi di FANV è stata rilevata attraverso *record-linkage* dei codici fiscali dei suindicati pazienti con i dati presenti nelle seguenti fonti informative (periodo gennaio 2017-agosto 2020):

1. piani terapeutici (PT) di DOAC con diagnosi di FANV inviati all'UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale;
2. schede di dimissione ospedaliera (SDO) con diagnosi di fibrillazione atriale (ICD-9=427.31) o di flutter atriale (ICD-9=427.32);
3. pazienti con almeno due visite cardiologiche specialistiche nel suindicato periodo (cod. prestazione=89.01.3 o 89.7A.3).

Classificazione del tipo di dosaggio di DOAC in uso

I pazienti con diagnosi di FANV sono stati classificati, a

seconda del dosaggio di DOAC utilizzato, nelle seguenti due categorie:

- a. pazienti in terapia con “dose standard (o raccomandata)” (dabigatran 150 mg b.i.d; rivaroxaban 20 mg die; apixaban 5 mg b.i.d., edoxaban 60 mg die);
- b. pazienti in terapia con “dose ridotta” (dabigatran 110 mg b.i.d; rivaroxaban 15 mg o.d.; apixaban 2,5 mg b.i.d., edoxaban 30 mg o.d.).

Dall'analisi sono stati esclusi tutti i pazienti che nel corso del 2019 hanno cambiato tipo di anticoagulante diretto.

Per tutti i DOAC sono stati considerati appropriati i dosaggi ridotti in caso di presenza di un'eszensione per patologia per insufficienza renale cronica, IRC (codice=023) rilevata attraverso l'anagrafe unica regionale (AUR) oppure utilizzo, nel corso del 2019, di almeno una confezione di epoetine (ATC=B03XA).

Inoltre, sono state considerate appropriate le riduzioni di dosaggio effettuate per i pazienti in terapia con i seguenti DOAC, in accordo con quanto riportato nelle rispettive schede tecniche:

- **dabigatran**: età ≥ 75 anni e/o terapia concomitante con verapamil (ATC= C08DA01);

- **apixaban**: età ≥ 80 anni. Poiché apixaban non è raccomandato nei soggetti con peso < 60 Kg (dato non disponibile nei flussi amministrativi), sono state considerate arbitrariamente appropriate le dosi di 2,5 mg prescritte a tutte le donne con età > 80 anni;
- **edoxaban**: terapia cronica concomitante con almeno uno dei seguenti inibitori della glicoproteina-P (P-gp): ciclosporina (ATC=Lo4AD01), dronedarone (ATC=Co1BD07). Non sono stati considerati gli inibitori della P-gp afferenti alla categoria degli antifettivi (es. ketoconazolo) in quanto il loro utilizzo si presuppone limitato nel tempo. In analogia a quanto riportato per apixaban, per la riduzione di dose prevista in funzione del peso corporeo, sono state considerate appropriate le dosi di 30 mg prescritte alle donne con età > 80 anni.

In tutte le altre casistiche non rientranti nei suindicati casi, le dosi ridotte sono state considerate come non appropriate (“underdosing”).

Per quanto riguarda i dosaggi standard, sono stati considerati come non appropriati (“overdosing”) tutti quelli nei quali la scheda tecnica raccomanda una riduzione della dose per limiti di età, presenza di insufficienza renale (rilevata per la presenza di un’enzimazione per patologia o uso di epoetine) o concomitante terapia cronica con un inibitore della P-gp.

Predittori di uso non appropriato

Per i pazienti in trattamento con dosaggi ritenuti non appropriati sono stati valutati gli eventuali predittori associati distinti in variabili anagrafiche (età ≥ 80 Vs < 80 anni) e cliniche. Per l’identificazione di queste ultime sono stati considerati i seguenti farmaci “traccianti di patologia” erogati nel corso del 2019 (> 4 confezioni/anno):

- antidiabetici (ATC=A10): diabete;
- statine e/o omega-3 (ATC=C10): dislipidemia;
- antipertensivi vari (ATC=Co7; Co8CA; Co9): ipertensione;
- antiaggreganti piastrinici (ATC=Bo1AC): IMA/stroke;
- bifosfonati o denosumab (ATC=Mo5): osteoporosi
- antidepressivi e/o antipsicotici (ATC=N06A; N05A): patologie psichiatriche;
- farmaci anti-demenza (ATC=N06D): demenza.

Non è stato considerato un confronto tra maschi e femmine in quanto questa variabile risulta influenzata dai suindicati criteri di selezione utilizzati per edoxaban e apixaban.

Analisi dei dati

Le variabili continue sono presentate come mediana e interquartile range (IQR) e confrontate con il Wilcoxon

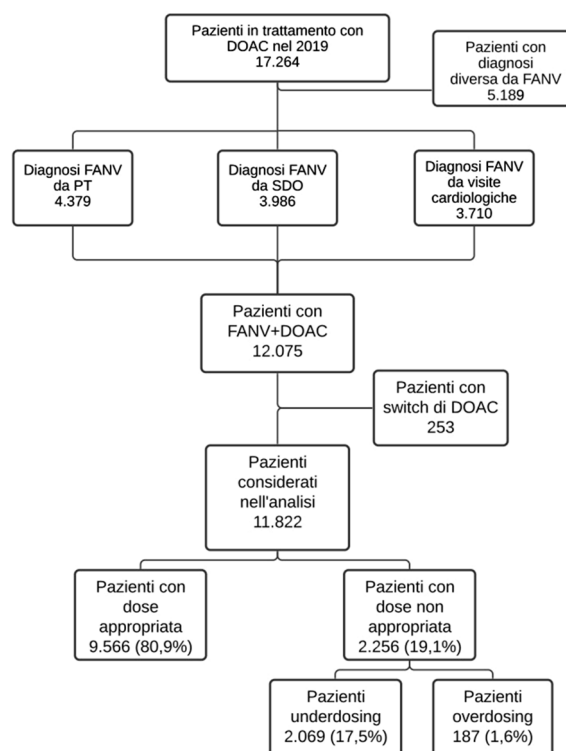
rank-sum test mentre quelle categoriche sono presentate come percentuali e analizzate con il test esatto di Fischer. L’analisi dei predittori è stata espressa in odds ratio (OR) con relativo intervallo di confidenza al 95% (IC_{95%}). Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Per l’analisi statistica è stato utilizzato il software R-Project (versione 3.6.0; R Foundation for Statistical Computing).

RISULTATI

17.264 pazienti hanno ricevuto almeno una prescrizione di DOAC nell’Uls 6 Euganea nel corso del 2019. L’utilizzo di tre diverse fonti informative (PT, SDO e visite cardiologiche) ha successivamente permesso di selezionare una popolazione di 12.075 assistiti affetta da FANV, corrispondente al 70% di tutti gli utilizzatori di DOAC. L’analisi dei PT ha consentito di tracciare solo il 36% ($n=4.379$) dei pazienti mentre l’utilizzo dei flussi delle SDO e delle visite cardiologiche ha permesso di identificare una diagnosi di FANV rispettivamente in 3.986 (33%) e 3.719 (31%) soggetti. Infine, 253 pazienti sono stati esclusi dall’analisi in quanto, nel corso dell’anno, hanno cambiato il tipo di anticoagulante orale.

La coorte finale dei pazienti inserita nel presente studio è quindi risultata pari a 11.822 persone (Figura 1).

Figura 1. Selezione dei pazienti



Caratteristiche dei pazienti

Nella **Tabella 2** sono riportate le caratteristiche anagrafiche e cliniche della popolazione selezionata che risulta costituita dal 48% di donne e con un'età mediana complessiva di 80 anni (IQR=73-85). L'età avanzata dei pazienti si correla anche con le numerose comorbidità riscontrate, indice di una popolazione che presenta un'importante complessità assistenziale. In particolare, il 79% dei pazienti risulta affetto da ipertensione mentre una diagnosi di dislipidemia e diabete interessa rispettivamente il 42% e il 16% dei soggetti. Diffuso è anche il ricorso a farmaci che agiscono sul SNC, quali antidepressivi e/o antipsicotici, registrato in una persona su dieci (13%). La presenza di una IRC, identificata attraverso il possesso di un'esenzione per patologia o l'uso di epoetine, è stata individuata solo nel 2,5% della coorte.

Per quanto concerne il tipo di DOAC utilizzato, un terzo dei pazienti (35%) risulta in terapia con rivaroxaban mentre il 28% e il 21% rispettivamente con apixaban ed edoxaban. Più limitato risulta invece l'impiego dell'inibitore diretto della trombina (dabigatran), prescritto solamente nel 16% dei casi.

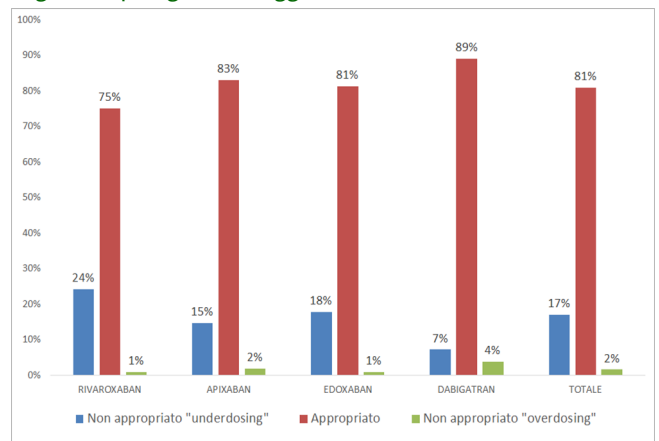
Tabella 2: Caratteristiche anagrafiche e cliniche della popolazione

Variabile	TOTALE (n=11.822)	Bassa dose non raccomandata (n=2.069)	Alta dose non raccomandata (n=187)	Dose raccomandata (n=9.566)
M (n,%)	6.176 (52%)	1.181 (57%)	127 (68%)	4.868 (51%)
F (n,%)	5.646 (48%)	888 (43%)	60 (32%)	4.698 (49%)
Età (mediana, IQR)	80 (73-85)	83 (77-88)	79 (70-82)	79 (72-84)
Età < 80	5.831 (49%)	724 (35%)	102 (55%)	5.005 (52%)
Età = 80	5.991 (51%)	1.345 (65%)	85 (45%)	4.561 (48%)
IRC (n,%)	291 (25%)	0 (0%)	117 (63%)	174 (2%)
Rivaroxaban (n,%)	4.117 (35%)	993 (45%)	34 (18%)	3.090 (32%)
Apixaban (n,%)	3.348 (28%)	491 (24%)	61 (33%)	2.796 (29%)
Edoxaban (n,%)	2.550 (21%)	455 (22%)	23 (12%)	2.072 (22%)
Dabigatran (n,%)	1.807 (16%)	130 (6%)	69 (37%)	1.608 (11%)
Diabete (n,%)	1.843 (16%)	355 (17%)	45 (24%)	1.443 (15%)
Dislipidemie (n,%)	4.921 (42%)	841 (41%)	95 (51%)	3.985 (42%)
Iipertensione (n,%)	9.330 (79%)	1.627 (79%)	162 (87%)	7.541 (79%)
IMA/stroke (n,%)	1.457 (12%)	343 (17%)	22 (12%)	1.092 (11%)
Osteoporosi (n,%)	425 (4%)	67 (3%)	5 (3%)	353 (4%)
Patologie Psichiatriche (n,%)	1.588 (13%)	320 (15%)	22 (12%)	1.246 (13%)
Demenza (n,%)	157 (1%)	32 (2%)	1 (0,5%)	124 (1%)

Analisi dei dosaggi utilizzati

L'81% dei pazienti è in trattamento con un dosaggio di DOAC definito come "appropriato" mentre 1 paziente su 5 (19%) utilizza un dosaggio apparentemente "non appropriato" secondo le indicazioni riportate nell'RCP di ciascun farmaco (**Figura 2**). In particolare, 2.069 pazienti (17%) risultano in terapia con bassi dosaggi non appropriati ("underdosing") mentre 187 (2%) sembrano utilizzare una dose standard invece di una ridotta per limiti di età, presenza di una diagnosi di IRC o di una concomitante terapia cronica con un inibitore della P-gp ("overdosing"). L'impiego di bassi dosaggi non appropriati si riscontra soprattutto nei soggetti in trattamento con rivaroxaban (24%) mentre risulta essere simile per gli altri DOAC (15-18%). L'uso non appropriato di dosaggi standard sembra invece interessare soprattutto

Figura 2. Tipologia di dosaggi di DOAC utilizzati



dabigatran (4%) rispetto agli xabani (1-2%).

Analisi dei predittori

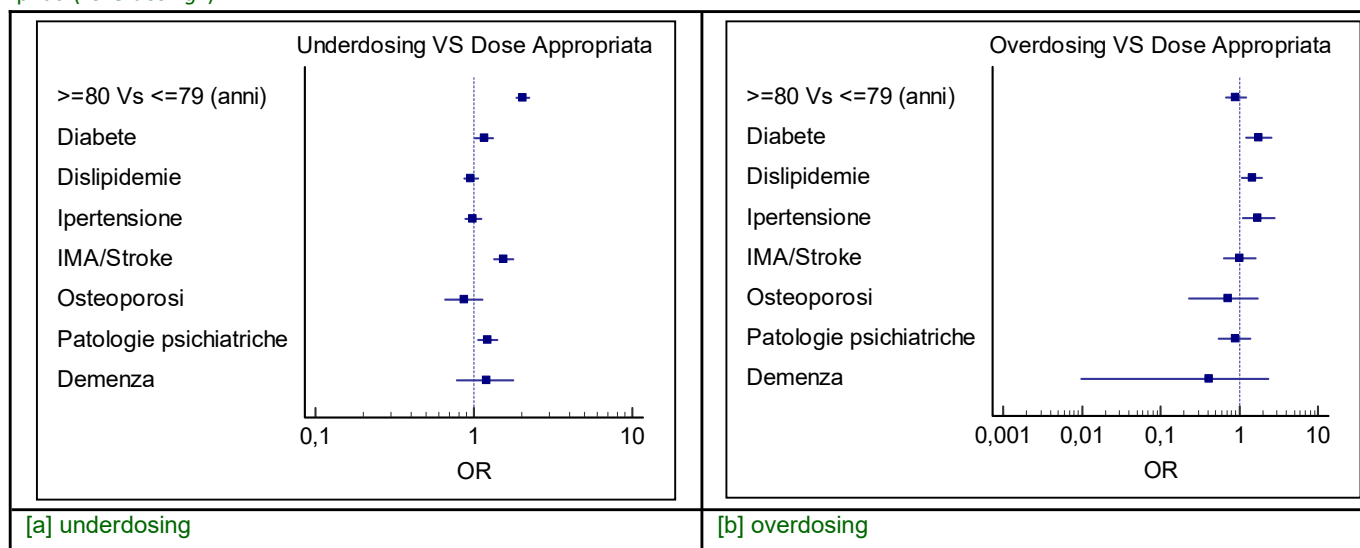
L'analisi statistica ha rilevato come predittori di un utilizzo di bassi dosaggi non appropriati le seguenti variabili (**Figura 3 [a]**): età ≥ 80 anni (OR=2,04; IC_{95%} 1,85-2,25), diagnosi di diabete (OR=1,17; IC_{95%} 1,02-1,33), uso di antiaggreganti per IMA/stroke (OR=1,54; IC_{95%} 1,35-1,76) e presenza di una patologia psichiatrica (OR=1,22; IC_{95%} 1,07-1,40). Nessuna differenza è stata invece rilevata per diagnosi di dislipidemia (OR=0,96; IC_{95%} 0,87-1,06), ipertensione (OR=0,99; IC_{95%} 0,88-1,11), osteoporosi (OR=0,87; IC_{95%} 0,66-1,14) e demenza (OR=1,20; IC_{95%} 0,78-1,78).

I predittori di dosaggi standard non appropriati, definibili come "overdosing" (**Figura 3 [b]**), sono invece risultati essere il diabete (OR=1,78; IC_{95%} 1,24-2,53), la presenza di una dislipidemia (OR=1,45; IC_{95%} 1,07-1,95) e l'ipertensione (OR=1,74; IC_{95%} 1,13-2,78). Nessuna differenza è stata invece rilevata per quanto riguarda l'età (OR=0,91; IC_{95%} 0,68-1,24), diagnosi di IMA/stroke (OR=1,03; IC_{95%} 0,63-1,63), osteoporosi (OR=0,72; IC_{95%} 0,23-1,72), patologie psichiatriche (OR=0,89; IC_{95%} 0,54-1,40) e demenza (OR=0,41; IC_{95%} 0,01-2,35).

DISCUSSIONE

Nell'Ulss 6 Euganea, la popolazione di persone con FANV in trattamento con DOAC è costituita principalmente da soggetti molto anziani (età mediana 80 anni) con numerose comorbidità. Elevato è anche il numero di donne che costituiscono quasi la metà della coorte analizzata. A questo proposito, è interessante sottolineare come i dati anagrafici rilevati nella presente indagine di "real-life" si scostino significativamente rispetto a quelli pubblicati negli studi clinici di fase III, caratterizzati da una popolazione significativamente "più giovane" (mediana 70-73 anni) e da una minor rappresentazione delle donne che hanno

Figura 3. Odds ratio dei predittori selezionati per l'analisi dei bassi dosaggi non appropriati ("underdosing") e degli alti dosaggi non appropriati ("overdosing")



costituito solo il 36-40% dei soggetti arruolati.¹⁰⁻¹³

Nel corso del 2019, la maggior parte dei pazienti dell'Ulss 6 ha ricevuto dosaggi di DOAC generalmente corretti. Tuttavia, la prevalenza di dosi definite come "non appropriate" risulta essere abbastanza comune e interessa quasi una persona su cinque. Le inapproprietezze rilevate riguardano soprattutto l'uso di bassi dosaggi in soggetti senza condizioni anagrafiche o cliniche suggestive per una riduzione della dose (17%) mentre l'impiego di dosi standard non appropriate, secondo le indicazioni riportate nell'RCP, risulta essere molto più limitato (2%).

I dati presentati in questa indagine, ottenuti attraverso l'integrazione di più flussi amministrativi, sono coerenti con quanto già riportato in diversi studi di letteratura per lo più realizzati attraverso l'analisi retrospettiva di specifici registri di popolazione (Tabella 3). In particolare, il recente studio GARFIELD-AF, condotto su oltre 10.000 pazienti con FANV, riporta una prevalenza del tutto simile a quella da noi osservata sia per quanto riguarda i trattamenti classificati come "underdosing" (23%) sia per quelli "overdosing" (4%).⁴ Anche altre indagini evidenziano percentuali molto simili: lo studio DIRECT (n=2.216) registra una prevalenza di dosaggi non appropriati in 1/5 della coorte analizzata (15% "underdosing" e 5% "overdosing") mentre lo studio osservazionale prospettico XANTUS (n=4.464), condotto solamente su pazienti trattati con rivaroxaban, evidenzia la presenza di bassi dosaggi e dosi standard non appropriate rispettivamente nel 13% e 5% dei casi.^{5,6} Stime leggermente più basse, ma pur sempre coerenti in termini di dimensioni del fenomeno, sono quelle rilevate dallo studio ORBIT-AF (n=5.738) e da quello di Yao X e coll. (n=14.865).^{7,8}

Tutti questi dati concordano nell'indicare la presenza di un diffuso ricorso a dosaggi bassi di DOAC anche in situazioni per le quali tale riduzione non risulterebbe appropriata. Questo fenomeno potrebbe trovare una possibile spiegazione in una prescrizione più "cautelativa" del medico, soprattutto in soggetti con età avanzata, nel quale viene data più importanza al profilo di sicurezza rispetto a quello dell'efficacia, così come già evidenziato da alcune specifiche survey.^{14,15} Tuttavia, tale atteggiamento non è confermato da diversi studi di "real-life" dove si osserva un aumento di eventi cardioembolici e/o una maggior mortalità nei pazienti con FANV che utilizzano dosaggi non raccomandati di DOAC (Tabella 3). In particolare, la presenza di un "underdosing" è associato ad un aumento del 25% della mortalità (studio GARFIELD-AF) e del 26% del rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari (studio ORBIT-AF).^{4,7}

Nell'indagine di Yao X e coll. un basso dosaggio non appropriato per apixaban determina un incremento del 70% di stroke rispetto a dabigatran e rivaroxaban. Gli Autori dello studio asseriscono che tale differenza possa trovare spiegazione con la maggiore differenza tra "dose standard" e "dose ridotta" prevista dall'RCP per apixaban (-50%; 2,5 mg Vs 5 mg) rispetto a quella registrata per dabigatran e rivaroxaban, dove la riduzione della dose è solamente del 25-27% (110 Vs 150 per dabigatran e 20 Vs 15 mg per rivaroxaban).⁸ Lo studio DIRECT, condotto solo in persone di etnia asiatica, non ha invece evidenziato alcuna differenza in termini di efficacia tra dose standard e ridotta per quanto riguarda la mortalità e l'aumento di rischio di stroke dopo aggiustamento dei confondenti.⁵

Tabella 3. Studi di “real-life” che hanno analizzato gli esiti clinici e gli eventuali predittori associati a dosaggi di DOAC non appropriati⁴⁻⁸

Autori [↔] (anno) [‡]	Tipo-studio [‡]	N°-pazienti [‡]	Farmaci-analizzati [↔] (follow-up) [‡]	Underdosing- (%) [‡]	Overdosing- [¶] (%) [‡]	Esiti-misurati [‡]	Predittori-di-dosaggi [↔] non-appropriati [‡]
Camm-A.J.-et-al.- Studio-GARFIELD- AF [¶] (2020) [‡]	Osservazionale- retrospettivo-da- registri [‡]	10.426 [‡]	Dabigatran [¶] Rivaroxaban [¶] Apixaban [¶] Edoxaban [¶] (24-mesi) [‡]	23,2% [‡]	3,8% [‡]	Mortalità-(“underdosing”+“overdosing”) [¶] HR=1,24-(IC95%:1,04-1,48) [¶] Mortalità-(“underdosing”)- HR=-1,25-(IC95%: 1,04-1,50) [¶] Mortalità-(“overdosing”)- HR=1,19-(IC95%:0,83- 1,71) [‡]	Predittori-di-“underdosing”-: [↔] età>65-anni;-sesso-femminile;- sindrome- coronarica-acuta;- stroke;- diabete;- concomitante-terapia-con-antiaggreganti [‡]
Steinberg-B.A.-et- al.-Studio-ORBIT- AF [¶] (2016) [‡]	Osservazionale- retrospettivo-da- registri [‡]	5.738 [‡]	Dabigatran [¶] Rivaroxaban [¶] Apixaban [¶] (12-mesi) [‡]	9,4% [‡]	3,4% [‡]	Aumento-ospedalizzazione-per-conseguenze- CV-(“underdosing”)- HR=1,26-(IC95%:1,07- 1,50) [¶] Mortalità-(“overdosing”)- HR=-1,91-(IC95%: 1,02-3,60) [¶]	Predittori-di-dosaggio-non-appropriato- (“underdosing”+“overdosing”)-: [¶] età>80-anni;-sesso-femminile;- elevato- CHADS-VASC;- aumentato-rischio- sanguinamento-(misurato-con-ORBIT- bleeding-score) [‡]
Amarenco-P.-et- al.-(2019) [‡]	Osservazionale- prospettivo [‡]	4.464 [‡]	Rivaroxaban [¶] (14-mesi) [‡]	13,1% [‡]	5,2% [‡]	End-point-composito- (“underdosing”)- [↔] HR _{adj} =1,06-(IC95%:0,77-1,45) [‡]	Predittori-di- “underdosing”+ “overdosing”-: diagnosi-di-insufficienza- renale;- età- (incremento-per-1-anno); anemia;- diabete;- insufficienza-cardiaca;- vasculopatie [‡]
Yao-X.-et-al.- [↔] (2017) [‡]	Osservazionale- retrospettivo-da- registri [‡]	14.865 [‡]	Dabigatran [¶] Rivaroxaban [¶] Apixaban [¶] (3,6-mesi) [‡]	12% [‡]	4,2% [‡]	Aumento-stroke-(“underdosing”)- solo-per- apixaban)- [↔] HR=1,70-(IC95%:1,05-2,91) [¶] [‡]	Predittori-non-valutati [‡]
Ohno-J.-Et-al. [¶] Studio-DIRECT [¶] (2020) [‡]	Osservazionale- retrospettivo-da- registri [‡]	2.216 [‡]	Dabigatran [¶] Rivaroxaban [¶] Apixaban [¶] Edoxaban [¶] (13,5-mesi) [‡]	15,3% [‡]	5,3% [‡]	Mortalità-per-tutte-le-cause-(“underdosing”)- [↔] HR=-0,53-(IC95%:0,11-2,52) [¶] Stroke-(“underdosing”)- HR=1,40-(IC95%:0,27- 7,41) [¶] Sanguinamenti-maggiori-(“underdosing”)- [↔] HR=-0,95-(IC95%:0,49-1,82) [‡]	Predittori-non-valutati [‡]
[‡]	[‡]	[‡]	[‡]	[‡]	[‡]	[‡]	[‡]

[¶](p<0,05)[‡]

Anche lo studio XANTUS, dopo aggiustamento per le caratteristiche di base dei pazienti, non evidenzia differenze in termini di esiti tra dosaggi standard e dosaggi non appropriati per rivaroxaban.⁶

L’età avanzata (≥80 anni) rappresenta il maggior predittore di sottodosaggio e riguarda soprattutto edoxaban e rivaroxaban per i quali l’RCP non prevede limiti anagrafici per una riduzione del dosaggio. Tale dato è perfettamente in accordo con quanto già rilevato dagli studi di registro sopra menzionati. Una diagnosi di diabete e l’uso di antiaggreganti piastrinici, come già riportato nello studio GARFIELD-AF e di Amarenco P e coll., è correlato ad una maggiore prescrizione di anticoagulanti a dosaggio ridotto. Su questa tematica, è interessante osservare che alcuni indagini rilevano che per molti medici la sola età del paziente e/o il concomitante impiego di antiaggreganti rappresentano di per sé fattori predisponenti per la prescrizione di un anticoagulante a dosaggio ridotto. Proprio queste due variabili, paradossalmente, identificano invece una popolazione con probabili elevati valori di CHA₂DS₂-VASC e, pertanto, maggiormente esposta a manifestare eventi embolici cerebrali o sistemici.^{16,17}

Contrariamente ad altre indagini, nel presente studio i pazienti affetti da patologia psichiatrica, tracciata attraverso l’uso corrente di antidepressivi e/o antipsicotici, hanno un maggior rischio di ricevere un dosaggio di DOAC ridotto. Infine, è opportuno ricordare che gli studi di registro concordano nel rilevare la presenza di un diffuso “underdosing” nelle donne. Nella nostra analisi la variabile sesso non è stata considerata tra i predittori

in quanto, come riportato nella sezione dei metodi, avrebbe risentito molto dei criteri di selezione utilizzati per la valutazione dell’appropriatezza della dose per edoxaban e apixaban.

Il principale limite della presente analisi è la mancata conoscenza della funzionalità renale dei pazienti che avrebbe sicuramente permesso una più corretta valutazione dei dosaggi ridotti da considerare come appropriati o meno. Tuttavia, attraverso l’analisi dell’esenzione per IRC e del corrente uso di epoetine è stata comunque selezionata una parte della popolazione per la quale l’uso della dose ridotta è stata considerata come appropriata. In ogni caso, non sarebbe corretto affermare che la prevalenza di “underdosing” sia stata sovrastimata in questo studio dal momento che, in assenza del dato riferito al peso corporeo, sono stati comunque considerati come appropriati tutti i bassi dosaggi di edoxaban e apixaban prescritti nelle donne ultraottantenni. Inoltre, nonostante i sopra indicati limiti, la prevalenza di dosaggi non appropriati è risultata molto simile a quella osservata da altre esperienze condotte nella “real-life”.

Punto di forza della presente indagine è che ha il pregio di essere, a nostra conoscenza, il primo studio che ha cercato di valutare l’utilizzo di dosaggi inappropriati di DOAC in Italia e uno dei pochi, a livello internazionale, che ha utilizzato la caratterizzazione dei pazienti attraverso l’impiego di sole ban-

che dati amministrative e non di Registri di patologia specificatamente dedicati. Questo ha permesso di selezionare e analizzare un numero di soggetti notevolmente superiore rispetto a quelli di altri studi epidemiologici. A questo proposito, al fine di migliorare la conoscenza delle caratteristiche dei pazienti in trattamento con DOAC, si ritiene opportuno sottolineare l'importanza dell'accessibilità alle informazioni presenti nei PT *web-based* di AIFA da parte delle Aziende Sanitarie. Ad oggi, tale fonte informativa è infatti preclusa, costringendo gli specialisti alla compilazione informatizzata dei PT e alla successiva trasmissione del piano cartaceo ai Servizi Farmaceutici, cosa non sempre avvenuta in modo puntuale.

Nel presente studio, infatti, l'analisi dei PT pervenuti ha permesso di identificare solamente un terzo dei pazienti in terapia con DOAC per una diagnosi di FANV e, pertanto, solo grazie all'integrazione di altre fonti informative (SDO e visite specialistiche) è stato possibile tracciare i due terzi dei soggetti rimanenti. È pertanto auspicabile che con l'avvio della nuova piattaforma AIFA, prevista per ottemperare alle nuove disposizioni della Nota n. 97, l'Agenzia renda disponibili alle Aziende Sanitarie tali dati allo scopo di condurre in modo preciso futuri studi "real-life" finalizzati alla puntuale verifica delle prescrizioni

indispensabili per l'avvio di specifici audit, utili al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva dei DOAC.

CONCLUSIONI

Nel paziente con FANV la scelta del dosaggio del DOAC dovrebbe avvenire generalmente utilizzando la "dose standard" (o raccomandata), riservando invece quella "ridotta" a particolari persone le cui caratteristiche sono state ben individuate negli studi clinici registrativi e inserite nell'RCP di ciascun farmaco. Infatti, solo in queste condizioni è possibile ottimizzare il beneficio clinico della terapia anticoagulante ed ottenere una corretta prevenzione degli eventi cardioembolici.

Il presente studio rileva, nella pratica clinica, una significativa discrezionalità da parte del medico nell'utilizzo di dosaggi ridotti di DOAC anche in assenza delle caratteristiche anagrafiche e/o cliniche previste nell'RCP. I risultati ottenuti saranno oggetto di ulteriori approfondimenti da parte del "Team DOAC" dell'Ulss 6 allo scopo di validare i dati e condurre successivi incontri di audit con tutti i prescrittori.

Riferimenti Bibliografici

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2020; 00, 1-126. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis of randomised trial. *Lancet* 2014; 383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Farmadati Italia Srl. Disponibile al sito: <https://gallery.farmadati.it> (accesso verificato il 13.12.2020).
- Camm AJ, Cools F, Virdone S et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving non recommended doses of direct oral anticoagulants. *JACC* 2020; 12:1425-36. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.045.
- Ohno J, Hirata A, Sakata Y et al. Dose of direct oral anticoagulants and adverse outcomes in Asia. *Am J Cardiol* 2020. 00:1-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.053.
- Amarenco P, Haas S, Kirchof P et al. Outcomes associated with non-recommended dosing of rivaroxaban: results from XANTUS study. *European Heart Journal* 2019; 5:70-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvy041.
- Steinberg BA, Shrader P, Thomas L et al. Off-label dosing on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes. The ORBIT-AF II Registry. *JACC* 2016; 24:2597-604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR et al. Non vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *JACC* 2017; 69:2779-90. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Barra ME, Fanikos J, Connors JM et al. Evaluation of dose-reduced direct oral anticoagulant therapy. *Am J Med* 2016; 129:1198-204. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.041.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf PS et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (RE-LY trial). *NEJM* 2009; 361(12):1139-51.
- Patel RP, Mahaffey KW, Garg JG et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET-AF trial). *NEJM* 2011; 365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ARISTOTLE trial). *NEJM* 2011; 365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ENGAGE AF-TIMI trial). *NEJM* 2013; 369:2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
- Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC et al. Values and preferences of physician and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol* 2016; 32:747-53.
- Agosti S, Casalino L, Susco G et al. ARCA Liguria NAO survey: our results. *Cardiologia Ambulatoriale* 2016; 4:247-57. doi: 10.17473/1971-6818-2016-4-2.
- Alamneh EA, Chalmers L, Berezniak LR. Suboptimal use of oral anticoagulants in atrial fibrillation: has the introduction of direct oral anticoagulants improved prescribing practices? *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16:183-200. doi: 10.1007/s40256-016-0161-8.
- Henrard S, Vandenabeele C, Marien S et al. Underuse of anticoagulation in older patients with atrial fibrillation and CHADS₂ score ≥2: are we doing better since the marketing of direct oral anticoagulants? *Drugs Aging* 2017; 34:841-50. doi: 10.1007/s40256-017-0493-3.

REPORT SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA AULSS 9 SCALIGERA - ANNO 2020 -

M. Caeran¹, M.R. Luppino²

1. Specializzando in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova

2. Responsabile di Farmacovigilanza AULSS 9, U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale

Nel 2020 le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (ADR) pervenute dalle strutture afferenti alla AULSS 9 Scaligera sono state 505 in totale, pari ad un tasso di segnalazione/milione di abitanti di 545. Sul totale delle 505 segnalazioni, 245 sono state da farmaci, corrispondenti ad un tasso di 261/milione di abitanti, e 263 da vaccino. Nonostante il 2020 sia stato caratterizzato dalla emergenza sanitaria causata dal COVID-19, rispetto al 2019 la AULSS 9 ha registrato una flessione del numero totale di segnalazioni ricevute pari al 4%, discostandosi sia dalla situazione a livello nazionale (36% di segnalazioni in meno rispetto al 2019) che a livello regionale (32% di segnalazioni in meno vs il 2019).

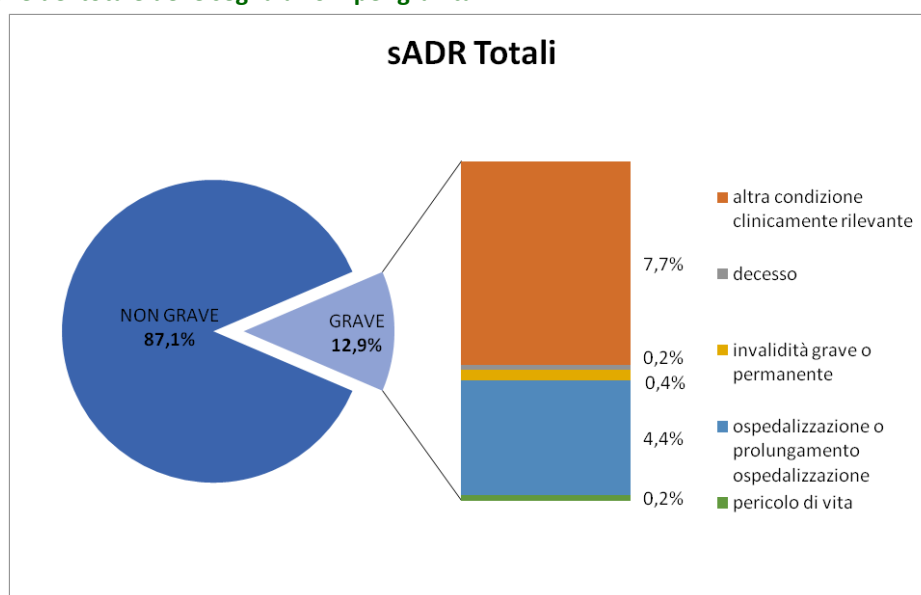
Sul totale delle 505 segnalazioni pervenute, per quanto riguarda esclusivamente le segnalazioni da farmaci, nel 2020 si è assistito ad una rilevante riduzione del loro numero (-30% rispetto al 2019) cui ha corrisposto un aumento del numero di segnalazioni da vaccini (+31% vs il 2019).

Per quanto attiene alla modalità di invio delle segnalazioni, sul totale delle 505 segnalazioni pervenute, la maggior parte (n=398) è stata online attraverso la piattaforma AIFA VigiFarmaco anche se per un buon numero di schede (n=107) è stata utilizzata la scheda AIFA cartacea.

Distribuzione delle segnalazioni in funzione della gravità

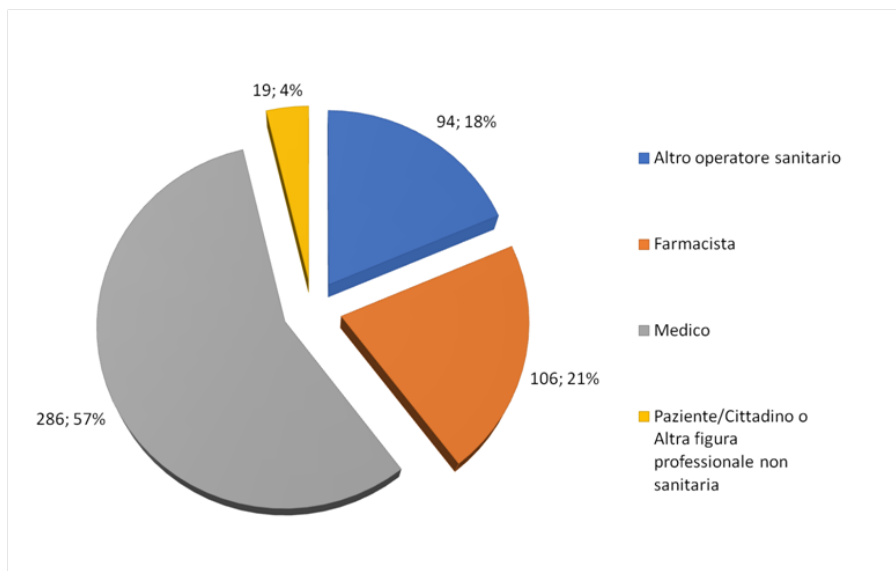
Sul totale delle 505 segnalazioni pervenute nel 2020, l'87% è stato classificato come non grave (n=440) ed il 13% come grave (n=65). La distribuzione delle 65 segnalazioni gravi in funzione dei criteri gravità è riportata nella **figura 1**, e vede prevalenti le schede gravi classificate come "altra condizione clinicamente rilevante" (n=39) seguite dalle schede gravi per "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione" (n=22).

Figura1: Suddivisione del totale delle segnalazioni per gravità



Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, la categoria professionale che ha segnalato più frequentemente è quella del “medico” (57%; n=286), seguito dal “farmacista” (21%; n=106), da “altro operatore sanitario” (18%; n=94) ed infine dal “paziente/cittadino o da altra figura professionale non sanitaria” nel 4% delle schede pervenute (n=19); **figura 2**.

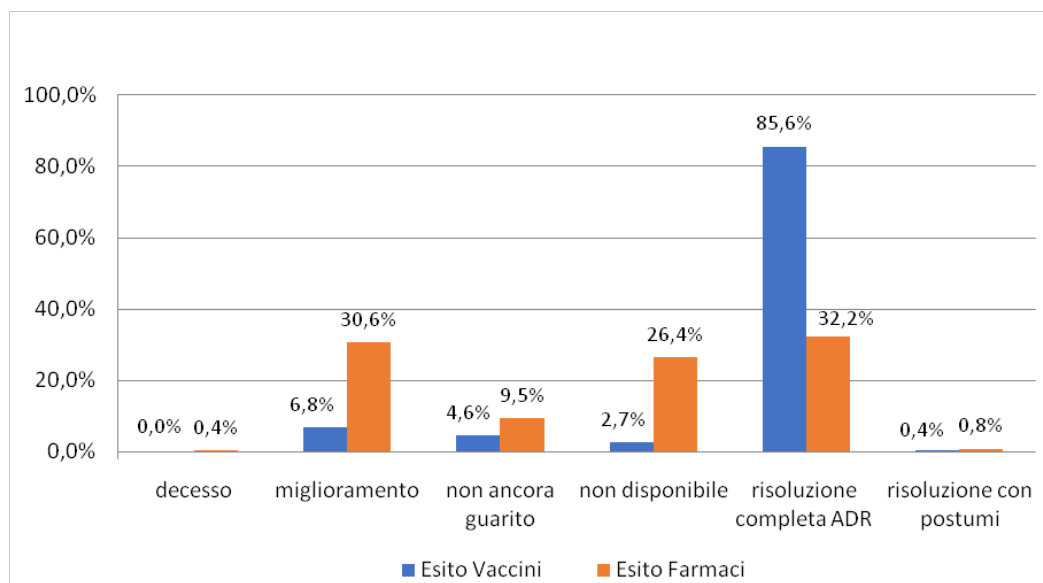
Figura 2. Distribuzione del totale delle segnalazioni per qualifica del segnalatore.



Distribuzione delle segnalazioni in funzione dell’esito

Sul totale delle 505 segnalazioni, l’86% delle schede riporta l’esito delle reazioni avverse segnalate mentre nel 14% dei casi questa informazione non è disponibile ed è prevalente per le schede da farmaco rispetto a quelle da vaccino (64 segnalazioni vs 7). Considerando il totale delle segnalazioni, l’esito ha determinato una risoluzione completa delle reazioni avverse nel 60% dei casi o il loro miglioramento nel 18% delle schede mentre le condizioni di esito “non ancora guarito e “risoluzione con postumi” sono, rispettivamente il 7% e lo 0,6%. La distribuzione delle 505 segnalazioni totali in funzione dell’esito, suddivisa per le segnalazioni da farmaco e da vaccino, è rappresentata nella **figura 3**.

Figura 3. Distribuzione del totale delle segnalazioni in funzione dell’esito.

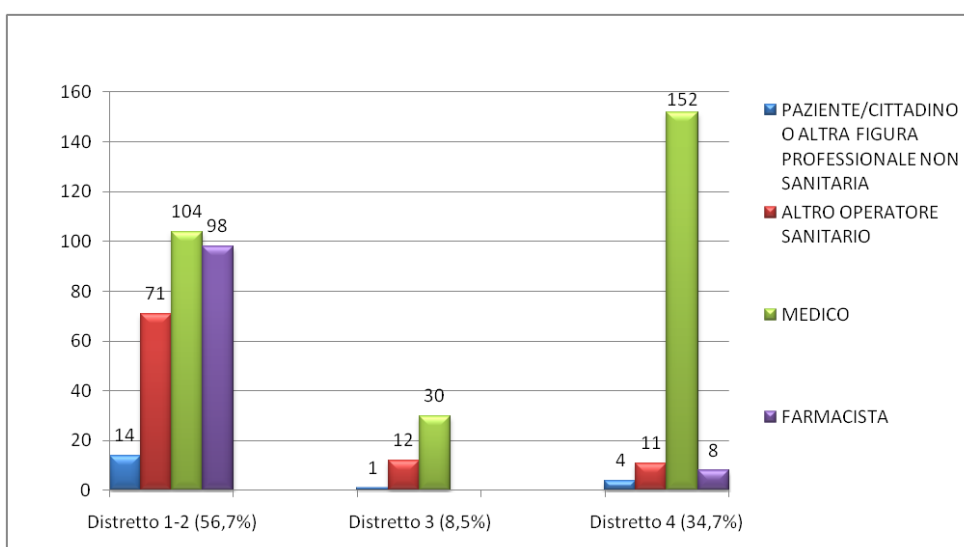


Distribuzione delle segnalazioni per area distrettuale

Di seguito viene descritta la distribuzione del totale delle segnalazioni suddivise per area di provenienza distrettuale nell'ambito della AULSS 9 (figura 4): distretti 1 e 2 (città di Verona ed est veronese), distretto 3 (pianura veronese), distretto 4 (ovest veronese). Sul totale delle 505 segnalazioni, la maggior parte (n=287) proviene dai distretti 1 e 2, seguita dal distretto 4 (n=175 segnalazioni) e dal distretto 3 (n=43 segnalazioni). Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, mentre per il territorio dei distretti 1 e 2 si osserva la partecipazione attiva alla segnalazione spontanea da parte di tutte le categorie dei sanitari (medici, farmacisti e altri operatori sanitari), per il distretto 3 e in misu-

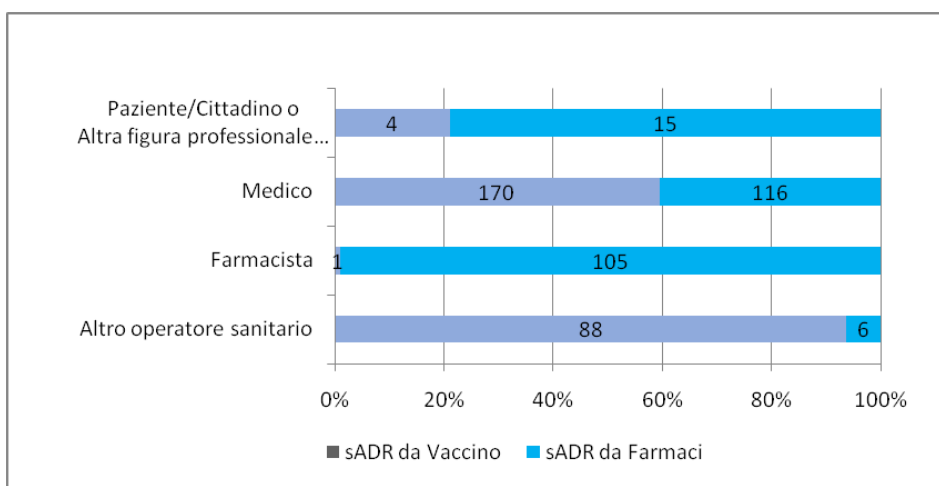
ra maggiore per il distretto 4 è la figura del medico a prevalere nettamente sulle altre categorie di sanitari. Si rileva che la figura del "farmacista", come avvenuto nel 2019, risulta tra i segnalatori più numerosi, dopo il "medico", per i distretti 1 e 2 (34% delle segnalazioni totali), mentre non è per nulla rappresentata nel distretto 3 e molto poco nel distretto 4 (4,5%). Per quanto riguarda le segnalazioni inviate dai pazienti o da altra figura professionale non sanitaria, il loro numero è esiguo per tutte e tre le realtà distrettuali, con una prevalenza per l'area dei distretti 1 e 2 (n=14) rispetto al distretto 4 (n=4) e distretto 3 (n=1).

Figura 4. Distribuzione del totale delle segnalazioni suddivise per provenienza distrettuale.



Per quanto concerne la tipologia delle segnalazioni in funzione della qualifica del segnalatore (figura 5), si può notare come il contributo alla segnalazione da parte del "farmacista" sia attribuito per la quasi totalità dei casi a segnalazioni da farmaci. Di contro, le segnalazioni da parte di "altro operatore sanitario" sono da attribuire per la maggior parte dei casi a reazioni avverse da vaccino che vengono segnalate dal personale in servizio presso gli ambulatori vaccinali distrettuali.

Figura 5. Distribuzione del totale delle segnalazioni per qualifica del segnalatore e della tipologia delle segnalazioni.

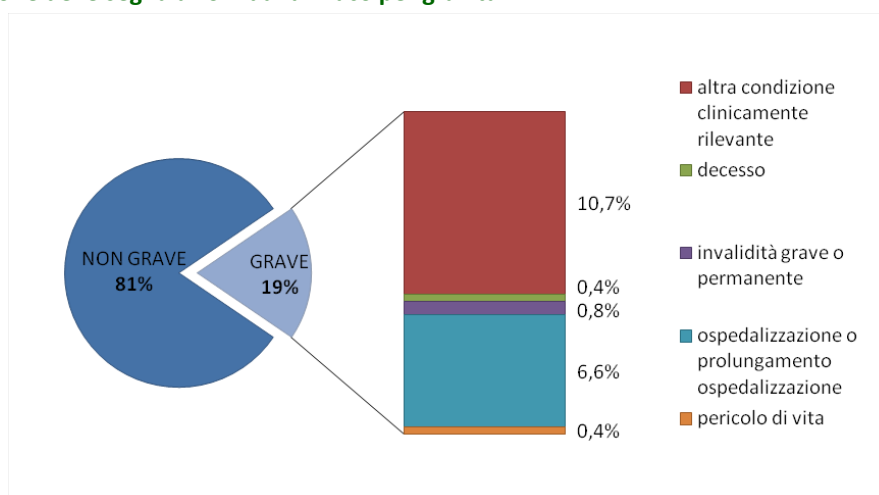


Segnalazione da farmaci

Sul totale di 242 segnalazioni da farmaci, l'81% è stato classificato come non grave (n=196) rispetto al 19% (n=46) delle segnalazioni gravi. Come si può visualizzare nella **figura 6**, tra le segnalazioni gravi, il criterio di gravità "altra condizione clinicamente rilevante" è prevalente (n=26),

seguito da "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione" (n=16), da "invalidità grave o permanente" (n=2), ed infine da "pericolo di vita" e da "decesso" (n=1 per entrambi gli ultimi due criteri di gravità).

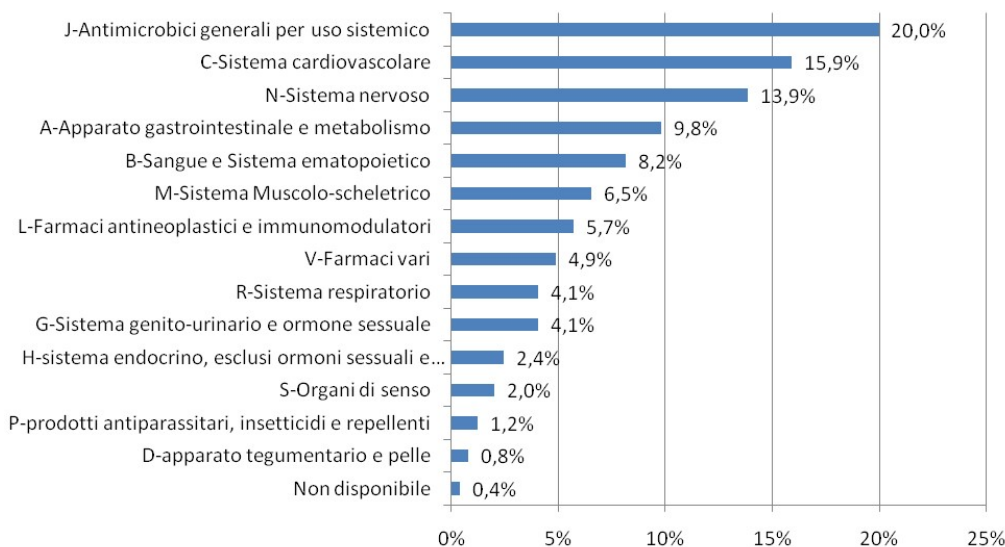
Figura 6. Suddivisione delle segnalazioni da farmaco per gravità.



La valutazione delle 245 segnalazioni da farmaci in funzione della categoria terapeutica di appartenenza dei farmaci sospetti, secondo l'ATC di primo livello, ha evidenziato che la classe terapeutica maggiormente rappresentata è quella degli antibiotici, seguita dai farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare e da quelli attivi sul sistema nervoso (figura 7). Tra gli antibiotici, il principio attivo più frequentemente segnalato è l'amoxicillina/ac. clavulanico (n=17 schede, principalmente eventi avversi cutanei e gastrointestinali), seguito dalla ciprofloxacina (n=5 schede, soprattutto dolore tendineo/mialgie, eventi di natura allergica).

Tra i farmaci attivi sul sistema cardiovascolare, i principi attivi più frequentemente segnalati comprendono il ramipril (n=7 schede; soprattutto tosse associata o meno ad eventi di natura allergica) e l'atorvastatina (n=4 schede; eventi a carico dell'apparato muscoloscheletrico e gastrointestinale). Infine, tra i farmaci appartenenti al sistema nervoso, il paracetamolo è risultato il principio attivo più segnalato (n=5 schede; eventi avversi di natura allergica e cutanea, e gastrointestinali come sapore amaro in bocca, vomito).

Figura 7. Distribuzione per ATC di I livello delle segnalazioni da farmaco.

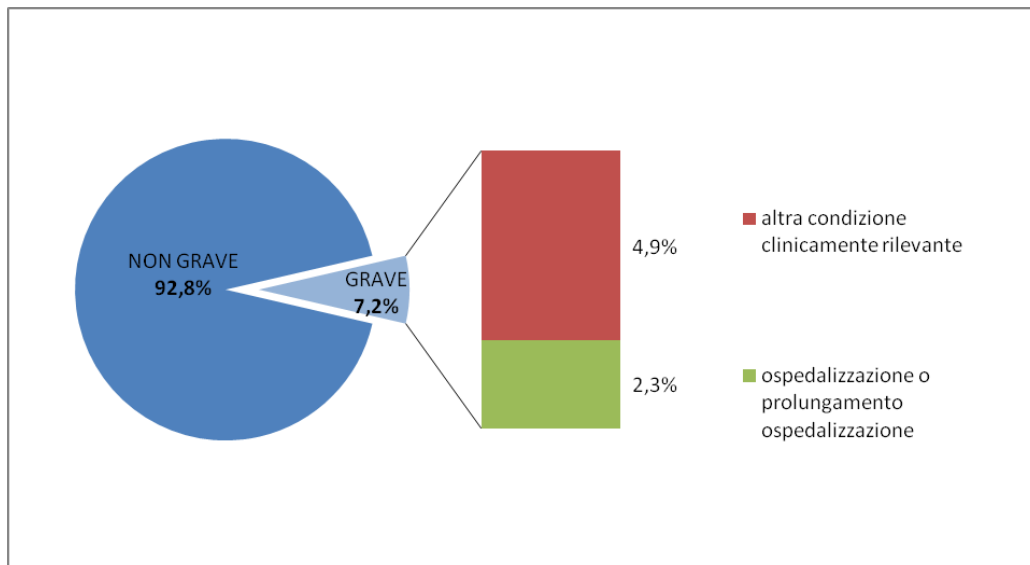


Segnalazione da vaccini

Sul totale delle 263 segnalazioni da vaccini, il 93% è stato classificato come non grave rispetto al 7% delle segnalazioni classificate come gravi (n=19), figura 8. I tre vaccini per i quali è pervenuto il maggior numero di segnalazioni sono il vaccino anti-meningococco di tipo B (n=99 schede; prevalentemente relative ad alterazioni della temperatura corporea, reazioni in sede di iniezione, ed astenia), il vaccino contro

morbillo, parotite, rosolia e varicella in formulazione trivalente (n=62 schede) per il quale sono state segnalate soprattutto piressie e reazioni cutanee, seguiti dal vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente adsorbito (n=15 schede) con reazioni riconducibili a piressia, dolore/edema in sede di iniezione e reazioni cutanee.

Figura 6. Suddivisione delle segnalazioni da vaccino per gravità.



Vaccino Covid-19 Ad26.COV2-S Janssen Cilag

INDICAZIONE	Autorizzazione condizionale per prevenire l'infezione da COVID-19 causata da virus SARS-Cov-2 in soggetti di età ≥ 18 anni
FONTI DELLE EVIDENZE	EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-publicassessment-report_en.pdf FDA briefing document. https://www.fda.gov/media/146217/download
STUDIO PRINCIPALE	
STUDIO PRINCIPALE	Studio COV3001 svolto in USA, Sudafrica e Latinoamerica, di fase III, randomizzato 1:1, controllato, doppio cieco, 2 anni di follow-up. Una dose IM di vaccino Ad (5x10 ¹⁰ particelle virali) vs placebo
LIMITAZIONI	La composizione del placebo era soluzione salina allo 0,9%, che richiedeva il mascheramento della siringa per garantire la cecità. E' stato consentito rompere la cecità al personale della ditta al momento di effettuare l'analisi principale.
EFFICACIA	
VARIABILE PRINCIPALE	Popolazione valutata: 39.321 partecipanti (19.630 gruppo vaccino, 19.691 gruppo placebo) Casi di Covid-19 di gravità moderata-grave, confermati d'inizio ≥ 14 gg dopo la vaccinazione A dicembre 2020, modifica che include variabile co-principale (casi di Covid-19 ≥ 28 gg dopo la vaccinazione).
RISULTATI	Variabile 14 gg dopo vaccino: Gruppo vaccino: 116 casi / 19.630 = 0,59 % Placebo: 348 casi / 19.691 = 1,77 % RR (IC95%) 0,33 (0,27-0,41) RAR (IC95%): 1,18 % (0,96-1,39) NNT* (IC95%): 85 (72-104) Con una mediana di follow-up di 2 mesi e l'1,74% d'incidenza basale, la vaccinazione di 85 persone ha evitato 1 caso di COVID-19 confermato di gravità moderata-grave. Casi gravi di Covid-19 confermati al laboratorio centrale (totale/ricoverati): Gruppo vaccino (14/2); Gruppo placebo (60/6). Mortalità (totale/associata a Covid-19): Gruppo vaccino (3/0); Gruppo placebo (16/6). Variabile 28 gg dopo vaccinazione: Vaccino: 66 casi/19.630 = 0,34 % Placebo: 193 casi/ 19.691 = 0,98 % RR (IC95%) 0,34 (0,25-0,45) RAR (IC95%): 0,64 % (0,48-0,80) NNT* (IC95%): 155 (125-207) <i>* Non è adeguato confrontare NNTs con diverse incidenze basali e/o diversi tempi di follow-up</i>
LIMITAZIONI	Efficacia sconosciuta nella prevenzione da Covid-19 permanente, ricovero in UCI oppure mortalità. Efficacia sconosciuta sull'infezione asintomatica e sulla capacità di trasmettere la malattia. Scarsa rappresentazione della popolazione ≥ 75 anni (<5% del totale) Non si conosce il tempo d'immunità conferita dal vaccino. Non si conosce l'efficacia vs nuove varianti del virus (es. variante UK, Sudafrica, Brasile)
SICUREZZA	
VARIABILE PRINCIPALE	Non è stato specificato il test statistico formale per l'analisi dei dati di sicurezza, solo descrittivo.
RISULTATI	Studio COV3001: La reazione locale più frequente nel gruppo vaccino è stato dolore nel sito d'iniezione (49%). Reazioni avverse sistemiche di qualsiasi gravità: cefalea (39%), stanchezza (38%), mialgia (33%) e nausea (14%). SAE descritti con il vaccino: 2 paralisi facciali, 1 s. di Guillain-Barré, 1 ipersensibilità e 1 pericardite.
LIMITAZIONI	Profilo di eventi avversi sconosciuto a medio - lungo termine (mediana di follow-up: 2 mesi) Lo studio non è attendibile per rilevare eventi avversi di frequenza < 1 su 10.000 vaccinati Esiste la possibilità di anafilassi la cui incidenza non può essere stimata dai dati disponibili.
POPOLAZIONI SPECIFICHE	
<18 anni	Non raccomandata la somministrazione a bb e adolescenti di età <18 anni
Gravidanza e allattamento	Esperienza di uso molto limitata. Evitare la gravidanza per almeno 2 settimane dopo il vaccino
Fertilità	Al momento, gli studi in animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva
Emostasia	In soggetti che assumono anticoagulanti, possono comparire sanguinamenti o ematomi. Usare ago sottile e premere dopo l'iniezione
Immunodepressione	L'efficacia può essere inferiore in pazienti immunodepressi o che assumo immunosoppressori

ATTUALITÀ IN TERAPIA

BREXPIPRAZOLO

BREXPIPRAZOLO

Codice ATC: N05AX16, psicoletti, altri antipsicotici;

RXULTI® 28 compresse rivestite, 2 mg.

Prezzo: € 80.49 iva incl. (al pubblico); € 48.77 (ex-factory)

Titolare AIC: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd

Classe di rimborsabilità:A

Tipo di ricetta: RR – Ricetta Ripetibile

Data di autorizzazione Europea: 26/07/2018

Data AIC in Italia: 13/12/2018

INDICAZIONE:

RXULTI® è indicato per il trattamento della schizofrenia nei pazienti adulti.^[1]

POSOLOGIA^[1]:

La dose iniziale raccomandata per Brexpiprazolo è di 1 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 4. L'intervallo di dose raccomandato per Brexpiprazolo va da 2 mg a 4 mg una volta al giorno. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità del paziente, la dose di Brexpiprazolo può essere titolata a 2 mg una volta al giorno dal giorno 5 al giorno 7 e successivamente a 4 mg il giorno 8. La dose massima raccomandata giornaliera è di 4 mg.

Aggiustamenti posologici nei pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 e per l'uso concomitante con inibitori del CYP:

Fattori	Aggiustamento della dose
Metabolizzatori lenti del CYP2D6	
Metabolizzatori lenti noti del CYP2D6	Somministrare metà della dose raccomandata
Metabolizzatori lenti noti del CYP2D6 che assumono inibitori forti/moderati del CYP3A4	Somministrare un quarto della dose raccomandata
Pazienti che assumono inibitori del CYP2D6 e/o inibitori del CYP3A4	
Forti inibitori del CYP2D6	Somministrare metà della dose raccomandata
Forti inibitori del CYP3A4	Somministrare metà della dose raccomandata
Inibitori forti/moderati del CYP2D6 con inibitori forti/moderati del CYP3A4	Somministrare un quarto della dose raccomandata

PER RIASSUMERE:

La schizofrenia è una patologia psichiatrica cronica (prevalenza globale \approx 1%) caratterizzata da tre principali categorie sintomatologiche: sintomi positivi (e.g. deliri, allucinazioni, disturbi formali del pensiero/linguaggio e comportamento); sintomi negativi (e.g. anedonia, alogia, ritiro sociale e apatia); sintomi cognitivi (e.g. deficit dell'attenzione, problemi di memoria povertà nelle funzioni esecutive)[2]. Tutto ciò esita in un disturbo mentale grave e debilitante, dall'enorme impatto socioeconomico per i pazienti, il sistema sanitario e la società intera. La terapia farmacologica di elezione per il trattamento della schizofrenia è rappresentata dai farmaci antipsicotici, sia nel trattamento delle fasi acute, sia nella fase di trattamento a lungo termine per controllare i sintomi residui, massimizzare il funzionamento e prevenire le ricadute[3]. Tuttavia gli antipsicotici sono solo limitatamente efficaci nel prevenire sintomi negativi e cognitivi, ma agiscono principalmente su quelli positivi. L'efficacia tra gli antipsicotici di prima e seconda generazione è generalmente comparabile (ad eccezione di clozapina)[4]. La scelta del farmaco più opportuno, quindi, viene indirizzata sulla base del profilo degli eventi avversi e del profilo di sicurezza a lungo termine. Gli antipsicotici atipici sono solitamente preferiti rispetto a quelli tipici, in quanto presentano un profilo di tollerabilità migliore nei confronti di reazioni avverse extrapiramidali e sulla discinesia tardiva[5].

Brexpiprazolo è un antipsicotico atipico, chimicamente, strutturalmente e farmacologicamente correlato ad aripiprazolo, agendo come agonista parziale della dopamina D2 e della serotonina 5-HT1A, e come antagonista della serotonina 5-HT2A, e noradrenalina per i recettori α 1B e α 2C[6].

EFFICACIA A BREVE TERMINE

L'efficacia di Brexpiprazolo nel trattamento della fase acuta della schizofrenia è stata valutata in 4 RCT di fase III, della durata di 6 settimane, in doppio cieco e multicentrici, 3 dei quali vs placebo (BEACON[7], VECTOR[8] e NCT01451164 "Japanese study"[9]) e uno vs Quetiapina (LIGHTHOUSE)[10]; mentre, l'efficacia nel trattamento a lungo termine è stata valutata dallo studio EQUATOR [11], di fase III, in doppio cieco, vs placebo, della durata di 52 settimane. Tutti gli studi a breve termine, hanno poi proseguito ed esteso la durata dello studio, anche provvedendo ad arruolamenti de novo, per valutare sicurezza e tollerabilità a lungo termine del farmaco.

L'end point primario di tutti gli studi a breve termine è stata la variazione dal basale, dopo 6 settimane, nella scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), scala utilizzata per misurare la gravità della schizofrenia nei pazienti, attraverso 30 items, ciascuno con punteggio attribuibile da 1 a 7.[12]

Brexpiprazolo al dosaggio di 2mg/die ha determinato un risultato statisticamente significativo nel miglioramento in PANSS, vs placebo alla sesta settimana per lo studio "Japanese study" e VECTOR, mentre ha raggiunto l'obiettivo al dosaggio di 4 mg/die nello studio BEACON e VECTOR. Nello studio LIGHTHOUSE, a dose flessibile 2-4 mg/die e 400-800 mg/die di Quetiapina RP, il Brexpiprazolo non ha raggiunto l'endpoint primario in quanto il miglioramento nella scala PANSS alla sesta settimana vs placebo non era statisticamente significativo ($p=0.056$)[10].

EFFICACIA A LUNGO TERMINE

L'efficacia di Brexpiprazolo alla dose flessibile 1-4 mg/die come trattamento di mantenimento è stata obiettivo dello studio di fase III EQUATOR, studio randomizzato, con fase di stabilizzazione a singolo cieco di 12-36 settimane e una fase di mantenimento post randomizzazione in doppio cieco, di 52 settimane, vs placebo. Oltre a tale studio, l'efficacia a lungo termine è stata valutata anche come obiettivo secondario nella fase di continuazione open label dello studio LIGHTHOUSE (NCT01810783 [13]) nell'estensione del "Japanese study" (NCT01456897 [14]) e gli studi BEACON, VECTOR e EQUATOR (studio ZENITH [15]).

L'endpoint primario per lo studio a lungo termine EQUATOR era il tempo che intercorreva all'esacerbazione dei sintomi psicotici o alla imminente ricaduta. Il trial è stato interrotto precocemente in quanto l'analisi ad interim è stata positiva e all'analisi finale, il tempo all'esacerbazione o alla ricaduta imminente è stato ritardato, con brexpiprazolo alla dose media di 3,6 mg/die [HR:0.292 (95% CI 0.156-0.548); $p<0.0001$].[11]

Similmente, anche negli studi open label a lungo termine ZENITH e LIGHTHOUSE il trattamento con brexpiprazolo è stato associato a miglioramento, indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero già assunto brexpiprazolo nel precedente trattamento o fossero stati arruolati de novo. Nell'estensione dello studio giapponese, la misura di efficacia è rimasta stabile durante tutto il periodo in tutti i pazienti.

Infine, durante la fase di mantenimento dello studio EQUATOR si è verificato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo ($p < 0.05$ vs placebo) nella funzione cognitiva, stabilito grazie all'uso del punteggio CogState.[2]

PROFILO DI SICUREZZA

Brexpiprazolo 1-4 mg/die è stato complessivamente ben tollerato da parte dei pazienti con schizofrenia, sviluppando un quadro di eventi avversi pressoché sovrapponibile nel breve e lungo tempo, con quelli degli antipsicotici conosciuti. I dati ottenuti dagli studi indicano che il trattamento con brexpiprazolo è associato ad aumento di peso ed insorgenza di sintomi extrapiramidali (tra i quali acatisia), iperprolattinemia, aumento di CPK, vertigini e sedazione.[16]

Rispetto ad aripiprazolo, i dati a disposizione suggeriscono una presenza inferiore di insonnia e sedazione, una frequenza simile nell'insorgenza di acatisia e eventi correlati a sindrome extrapiramidale, ma un aumento di peso più frequente.

È stata riscontrata una correlazione dose-dipendente nella frequenza di insorgenza di acatisia (3.4%, 5.0%, 7.1%, rispetto a brexpiprazolo 1mg, 2mg e 4mg; vs placebo: 5.6%), parkinsonismo (3.8%, 4.4%, 5.9%, rispetto a brexpiprazolo 1mg, 2mg e 4mg; vs placebo 2.7%). L'aumento di peso aumenta con l'aumento dell'esposizione. [16]

Quindi, brexpiprazolo non pare avere chiari vantaggi rispetto agli altri antipsicotici di seconda generazione, in termini di sicurezza comune, e.g.: effetti motori extrapiramidali o effetti metabolici. Non sono stati riportati eventi avversi nuovi o inaspettati.

VISTO DAGLI ALTRI

CADTH_Agenzia Canadese di HTA[17-18]

L'agenzia canadese CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) raccomanda che Brexpiprazolo sia rimborsato per il trattamento degli adulti con schizofrenia, se sono soddisfatte le seguenti condizioni:

- Il rimborso avvenga in modo simile agli altri agenti antipsicotici atipici per il trattamento di adulti con schizofrenia.
- Il costo del trattamento con brexpiprazolo non deve superare il costo del trattamento con l'agente antipsicotico atipico meno costoso.

BIBLIOGRAFIA

[1] Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) Rxulti, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rxulti-epar-product-information_it.pdf;

[2] Frampton, J.E. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs* **79**, 189–200 (2019), <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1052-5>;

[3] Keating D, McWilliams S, Schneider I, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. 2017;7:e013881.

- [4] Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull.* 2015;114:169–79.
- [5] Patel KR, Cherian J, Gohil K, et al. Schizophrenia: overview and treatment options. *Pharm Ther.* 2014;39(9):638–45.
- [6] Kane JM, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, Correll CU. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016 Jul;174(1-3):93-98. doi: 10.1016/j.schres.2016.04.013. Epub 2016 May 14. PMID: 27188270.
- [7] Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;164(1–3):127–35.
- [8] Correll CU, Skuban A, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2015;172(9):870–80.
- [9] Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(9):692–700.
- [10] Marder, S., Hakala, M., Gislum, M., Skuban, A., Weiller, E., & Weiss, C. (2016). An interventional, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, active reference, flexible dose study of brexpiprazole in adults with acute schizophrenia. *European Psychiatry*, 33(S1), S99-S99. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.075
- [11] Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(1):11–21.
- [12] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261. PMID: 3616518.
- [13] Hakala M, Gislum M, Skuban A, et al. Long-term safety and tolerability of brexpiprazole in patients with schizophrenia [abstract no. O7.5]. *Schizophr Bull.* 2018;44(Suppl 1):S94–5.
- [14] Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y, et al. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: a 52-week, open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(6):445–53.
- [15] Forbes A, Hobart M, Ouyang J, et al. A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(5):433–41.
- [16] European Public Assessment Reports (EPAR) for Rxulti, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rxulti-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [17] CADTH COMMON DRUG REVIEW, Clinical Review Report, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0514_Rexulti_CL_Report.pdf
- [18] CADTH COMMON DRUG REVIEW, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0514_Rexulti_complete_Nov_24_17.pdf

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 16 marzo al 15 giugno 2021

A cura di: **Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera**

NET in Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Siponimod	<p>Mayzent® Novartis Farma 12 cpr 0,25 mg (€ 91,43) 120 cpr 0,25 mg (€ 914,19) 28 cpr riv 2 mg (€ 1.706,50) (prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A Ricetta: RR PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di sclerosi multipla)</p> <p>Scheda cartacea per la prescrizione dei farmaci disease modifying per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria.</p> <p>Indicazioni terapeutiche in regime di rimborso SSN: Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (per esempio lesioni in T1 captanti gadolinio o lesioni in T2 nuove o inequivocabilmente ingrandite di volume).</p> <p>Le caratteristiche dei pazienti eleggibili al trattamento devono riflettere i principali criteri di inclusione dello studio registrativo EXPAND ossia età compresa tra 18 e 60 anni, punteggio EDSS allo screening compreso tra 3 e 6.5, una progressione documentata del punteggio EDSS nei 2 anni prima dello screening, di ≥ 1 per i pazienti con EDSS < 6.0 allo screening, e ≥ 0.5 punti per pazienti con EDSS ≥ 6.0 allo screening</p>
Solriamfetolo	<p>Sunosi® Jazz Pharmaceuticals 28 cpr riv 75 mg (€ 217,38) 28 cpr riv 150 mg (€ 304,33) (prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A Ricetta: RR PHT PT AIFA RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo per narcolessia, neurologo nei centri di trattamento disturbi del sonno per OSA) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Sunosi é indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • narcolessia (con o senza cataplessia) [indicazione non soggetta a PT]. • apnea ostruttiva del sonno (Obstructive Sleep Apnoea, OSA) nei quali l'EDS non é stata trattata in modo soddisfacente con la terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione positiva continua nelle vie aeree (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) [indicazione soggetta a PT AIFA].

<p>Tinzaparina</p>	<p>Innohep® Leo Pharma sc 10 sir 2.500 UI/0,25 ml (€ 29,04) sc 10 sir 3.500 UI/0,35 ml (€ 40,67) sc 10 sir 4.500 UI/0,45 ml (€ 52,28) sc 10 sir 8.000 UI/0,4 ml (€ 92,94) sc 10 sir 10.000 UI/0,5 ml (€ 116,17) sc 10 sir 12.000 UI/0,6 ml (€ 139,42) sc 10 sir 14.000 UI/0,7 ml (€ 162,65) sc 10 sir 16.000 UI/0,8 ml (€ 185,89) sc 10 sir 18.000 UI/0,9 ml (€ 209,12)</p> <p>Classe: A Ricetta: RR PHT</p>	<p>Dosaggi 2.500, 3.500 e 4.500 UI</p> <p>Profilassi della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico, in particolare ortopedico, generale o oncologico; Profilassi della tromboembolia venosa in pazienti adulti non chirurgici, immobilizzati a causa di una condizione clinica acuta, ivi incluse: insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria acuta, infezioni gravi, neoplasia attiva nonché esacerbazioni di malattie reumatiche; Prevenzione della coagulazione nei circuiti extracorporei durante l'emodialisi e l'emofiltrazione negli adulti.</p> <p>Dosaggi 8.000, 10.000, 14.000 e 16.000 UI</p> <p>Trattamento della trombosi e della malattia tromboembolica venosa (TEV), ivi inclusi la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare negli adulti. Trattamento prolungato della tromboembolia venosa e prevenzione delle recidive in pazienti adulti con neoplasia attiva.</p> <p>Per alcuni pazienti con embolia polmonare (per esempio quelli con instabilità emodinamica grave), può essere indicato un trattamento alternativo, quale l'intervento chirurgico o la trombolisi.</p>
<p>Vaccino Herpes Zoster</p>	<p>Shingrix® Glaxosmithkline im 1 fiala 50 mcg 0,5 ml (€ 365,42) im 10 fiala 50 mcg 0,5 ml (€ 3.654,20)</p> <p>Classe: C Ricetta: RR</p>	<p>Prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN), in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adulti di età pari o superiore a 50 anni • adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Onasemnogene abeparvovec	Zolgensma® Novartis Gene Therapies 2x10 ¹³ genomi vettoriali/ml soluzione per infusione € 1.945.000,00 In commercio sono presenti 15 confezioni che differiscono per il numero di flaconcini Classe: H Ricetta: OSP Innovatività terapeutica Scheda di monitoraggio AIFA Payment at result	Trattamento di pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a tre copie del gene SMN2. Indicazione terapeutica rimborsata: <ul style="list-style-type: none"> Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con:diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio nei primi sei mesi di vita, oppure diagnosi genetica di SMA di tipo 1 (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a due copie del gene SMN2).
Givosiran	Givlaari® Alnylam Italy sc 189 mg/ml 1 fl € 41.539,23 (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri esperti nel trattamento delle porfirie) Innovatività terapeutica Scheda di monitoraggio AIFA Farmaco orfano	Trattamento della porfiria epatica acuta (AHP) in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni
Levomemetadone	Ellelalmiron® Molteni soluz orale 2,5 mg/ml 5 ml € 2,64 soluz orale 2,5 mg/ml 10 ml € 5,28 soluz orale 2,5 mg/ml 20 ml € 10,56 soluz orale 2,5 mg/ml 60 ml € 31,68 soluz orale 2,5 mg/ml 100 ml € 52,80 Classe: C Ricetta: OSP	Terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale
Misoprostolo	Angusta® Norgine 8 cpr 25 mcg € 198,00 Classe: C Ricetta: OSP	Induzione del travaglio

<p>Meropenem/ Vaborbactam</p>	<p>Vaborem® Menarini ev 1g/g 6 flac € 361,00 (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda cartacea AIFA Prescrivibilità riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) con obbligo di compilazione di apposita scheda di prescrizione ospedaliera</p> <p>Innovazione terapeutica condizionata</p>	<p>Trattamento delle seguenti infezioni negli adulti: infezione del tratto urinario complicata (cUTI), compresa pielonefrite infezione intra-addominale complicata (cIAI) polmonite nosocomiale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione (VAP)</p> <p>Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione o in sospetta associazione con una qualsiasi delle infezioni sopra elencate.</p> <p>Trattamento inoltre di infezioni dovute a organismi Gram-negativi aerobi in adulti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate.</p> <p>La rimborsabilità è limitata al trattamento di pazienti adulti con accertate o sospette gravi infezioni sostenute da Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (CRE):</p> <p>infezione accertata del tratto urinario complicata (cUTI) compresa pielonefrite infezione accertata o sospetta intra-addominale complicata (cIAI) polmonite nosocomiale (HAP) inclusa polmonite associata a ventilazione (VAP) accertata o sospetta batteriemia che si verifica in associazione con qualsiasi delle infezioni sopra elencate;</p> <p>Trattamento di infezioni accertate dovute a organismi Gram-negativi aerobi in adulti che dispongono di opzioni terapeutiche limitate</p>
--	--	--

NET in attesa di rimborsabilità

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p>Acalabrutinib</p>	<p>Calquence® Astrazeneca 56 cps 100 mg (€ 9.344,14) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo)</p>	<p><u>In monoterapia o in associazione a obinutuzumab</u> è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza; <u>in monoterapia</u> è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia</p>	
<p>Alpelisib</p>	<p>Piqray® Novartis 56 cpr riv 150 mg (€ 7.149,53) 28 cpr riv 200 mg (€ 7.149,53) 28 cpr riv 50 mg + 28 cpr riv 200 mg (€ 7.149,53) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p>	<p>In associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia</p>	

<p>Andexanet alfa</p>	<p>Ondexxja® Alexion Pharma ev 200 mg polv 4 fl (€ 23.407,34)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del Fattore Xa (apixaban o rivaroxaban) quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate</p>
<p>Avapritinib</p>	<p>Ayvakit® Blueprint Medicines 30 cpr riv 100 mg 30 cpr riv 200 mg 30 cpr riv 300 mg (€ 64.000,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, gastroenterologo, internista)</p>	<p>Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V</p>
<p>Cefidercol</p>	<p>Fetroja® Shionogi ev 1 g polv 10 fl (€ 3.300,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento delle infezioni dovute a organismi aerobi gram-negativi negli adulti con opzioni terapeutiche limitate</p>
<p>Citicolina</p>	<p>Trausan® Piam Farmaceutici os 10 bs 1 g (€ 25,50) os 30 bs 1 g (€ 72,50)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento di disturbi neurologici e cognitivi associati a: accidenti cerebrovascolari; lesioni cerebrali traumatiche.</p>

<p>Casirivimab/ Imdevimab</p>	<p>Casirivimab/ Imdevimab Roche® ev 300 mg/2,5 ml</p> <p>Prezzo a discrezione</p> <p>Classe: NC Scheda di monitoraggio AIFA</p> <p>La prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione</p>	<p>Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni non ospedalizzati per COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.</p> <p>Viene somministrata un'unica infusione</p> <p>L' anticorpo monoclonale dovrà essere impiegato nel rispetto delle seguenti modalità: la selezione dei pazienti è affidata ai MMG, PLS, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS; la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione; è raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi; la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi.</p>
<p>Indacaterolo/ Glicopirronio/ Mometasone</p>	<p>Energair Breezhaler® Novartis Farma polv inal 30 cps 150 mcg/50 mcg/160 mcg 1 inalatore (€ 89,12) polv inal 30 cps 150 mcg/50 mcg/160 mcg 1 inalatore + 1 sensore (€ 89,12)</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo)</p>	<p>Trattamento di mantenimento dell'asma in pazienti adulti non adeguatamente controllati da un'associazione di mantenimento di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e alte dosi di un corticosteroide per uso inalatorio, che hanno avuto una o più riacutizzazioni asmatiche nell'anno precedente.</p> <p>La confezione può contenere un sensore elettronico, che deve essere attaccato alla base dell'inalatore. Il sensore e la App non sono richiesti per la somministrazione del medicinale al paziente.</p>

<p>Isatuximab</p>	<p>Sarclisa® Sanofi ev fl 100 mg/5ml (€ 1.419,59) ev fl 500 mg/25ml (€ 7.295,95) Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>In associazione a pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo (MM) recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI), e con progressione della malattia durante l'ultima terapia.</p>
<p>Vaccino anti COVID-19 adenovirus vettore</p>	<p>Covid -19 Vaccine® Janssen Cilag im 20 flaconcini (ogni flaconcino contiene 5 dosi da 0,5 ml) Prezzo in definizione (esente IVA) Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva nella prevenzione da COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. Viene somministrato come singola dose Prevista sottoscrizione del modulo di consenso informato da parte del paziente. Il Comitato Tecnico Scientifico raccomanda il vaccino Janssen per soggetti di età >60 anni in specifiche situazioni in cui siano evidenti le condizioni di vantaggio della singola somministrazione.</p>

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione
<p>BRIVUDINA Antivirali ad azione diretta J05AB15</p>	<p>Brivudina Aristo® 7 cpr 125 mg Classe A RRL Nota AIFA 84</p>	<p>€ 50,14 (- 17% rispetto a Brivirac® e Zecovir® il cui costo è di € 60,12)</p>	<p>Trattamento precoce delle infezioni acute da herpes zoster in adulti immunocompetenti.</p>
<p>DEFERIPRONE Sostanze chelanti del ferro V03AC02</p>	<p>Deferiprone DOC® 50 cpr riv 1.000 mg Classe A PHT RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>€ 76,93 (prezzo ex-factory) (- 52% rispetto a Ferriprox® il cui costo è di € 158,94)</p>	<p>In monoterapia nel trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando l'attuale terapia chelante è controindicata o non adeguata. In associazione con un altro chelante nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la monoterapia con un chelante del ferro è inefficace, o quando la prevenzione o il trattamento delle conseguenze potenzialmente fatali del sovraccarico di ferro (principalmente sovraccarico cardiaco) giustifica la correzione rapida o intensiva.</p>

<p>ERTAPENEM</p> <p>Carbapenemi J01DH03</p>	<p>Ertapenem Aurobindo®</p> <p>ev 1 g 1 fl Classe H OSP</p>	<p>€ 28,43 (prezzo ex-factory)</p> <p>(- 30% rispetto a Invanz® il cui costo è di € 40,61)</p>	<p>Trattamento:</p> <p>nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 mesi e 17 anni) e negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni quando sono causate da batteri con sensibilità accertata o molto probabile ad ertapenem e quando è richiesta la terapia parenterale:</p> <p>infezioni intraddominali;</p> <p>polmonite acquisita in comunità;</p> <p>infezioni ginecologiche acute;</p> <p>infezioni della cute e dei tessuti molli del piede diabetico.</p> <p>Prevenzione:</p> <p>negli adulti per la profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva.</p>
<p>PEMETREXED</p> <p>Antimetaboliti L01BA04</p>	<p>Pemetrexed Mylan®</p> <p>ev 25 mg/ml 4 ml ev 25 mg/ml 20ml ev 25 mg/ml 40ml</p> <p>Classe H OSP</p>	<p>€ 165,10 € 825,51 € 1.651,03</p>	<p>Mesotelioma pleurico maligno</p> <p>In associazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile</p> <p>Carcinoma Polmonare Non a piccole Cellule</p> <p>In associazione con cisplatino è indicato come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose</p> <p>Come monoterapia per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino</p> <p>Come monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose</p>

<p>TOLVAPTAN</p> <p>Antagonisti della vasopressina C03XA01</p>	<p>Tolvaptan Teva[®]</p> <p>28 cpr 15 mg + 28 cpr 45 mg 28 cpr 30 mg + 28 cpr 60 mg 28 cpr 30 mg + 28 cpr 90 mg</p> <p>A PHT RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (nefrologo) Scheda di monitoraggio AIFA</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>€ 614,75 (prezzo ex-factory)</p> <p>(- 54% rispetto a Jinarc[®] il cui costo è di € 1.337,02)</p>	<p>Il farmaco è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con malattia renale cronica (CKD) di stadio da 1 a 4 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione</p> <p>Indicazione terapeutica rimborsata: Il farmaco è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con malattia renale cronica (CKD) di stadio da 2 a 4 precoce (GFR ≥ 25 ml/min) all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione</p>
---	--	---	---

NUOVO DOSAGGIO DI FARMACI EQUIVALENTI

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>FLUTICASONE</p> <p>Glicocorticoidi R03BA05</p>	<p>Fluticasone DOC[®]</p> <p>inal 250 mg/inalazione Classe A RR</p>	<p>€ 29,18 (- 45% rispetto a Flixotide[®] e Fluspiral[®] il cui costo è di € 53,07)</p>	<p>Trattamento di mantenimento dell'asma persistente come terapia profilattica. Il farmaco non deve essere usato per il sollievo rapido del broncospasmo.</p>
<p>NITISINONE</p> <p>Farmaci dell'apparato gastro-intestinale A16AX04</p>	<p>Nitisono Dipharma[®]</p> <p>60 cps 20 mg</p> <p>Classe A RR PHT In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>€ 4.083,14 (prezzo ex-factory)</p> <p>(- 30% rispetto a Orfadin[®] il cui costo è di € 5.800,01)</p>	<p>Trattamento dei pazienti adulti e pediatrici (di qualsiasi fascia d'età) con diagnosi confermata di tirosinemia ereditaria di tipo 1 (HT-1), in associazione con ridotto apporto alimentare di tirosina e fenilalanina.</p>
<p>PACLITAXEL</p> <p>Taxani L01CD01</p>	<p>Pazenir Teva[®]</p> <p>ev 5 mg/ml 100 mg Classe H OSP</p>	<p>€ 151,02 (prezzo ex-factory)</p> <p>(- 32% rispetto a Abraxane[®] il cui costo è di € 221,11)</p>	<p>In <u>monoterapia</u> nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata; In <u>associazione con gemcitabina</u> per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas. In <u>associazione con carboplatino</u> per il trattamento di prima linea del tumore del polmone non a piccole cellule, in pazienti adulti non candidati a chirurgia potenzialmente curativa e/o a radioterapia (indicazione: non rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale)</p>

NUOVA FORMULAZIONE FARMACI EQUIVALENTI

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione
METILPREDNISOLONE Glicocorticoidi H02AB04	Metilprednisolone DOC [®] , EG [®] 20 cpr 16 mg Classe A RR Metilprednisolone DOC [®] , EG [®] 30 cpr 4 mg Classe C RR	€ 4,97 (Il costo di Medrol [®] è di € 6,20) € 7,90 (EG [®]) € 8,40 (DOC [®]) (Il costo di Medrol [®] è di € 9,00)	Disturbi endocrini patologie reumatologiche collagenopatie patologie dermatologiche stati allergici patologie oftalmiche patologie respiratorie patologie ematologiche patologie neoplastiche Stati edematosi malattie respiratorie malattie gastrointestinali Il dettaglio delle patologie è riportato all'interno della scheda tecnica
METRONIDAZOLO Antibatterici per uso sistemico J01XD01	Metronidazolo Aurobindo [®] 20 cpr 250 mg Classe A RR	€ 2,32 (- 10% rispetto a Flagyl [®] e Vagilen [®] il cui costo è di € 2,57)	Trattamento delle seguenti infezioni in adulti e bambini: trattamento delle infezioni causate da microrganismi sensibili al metronidazolo (peritonite, ascesso cerebrale, osteomielite, febbre puerperale, ascesso pelvico, infezioni della ferita dopo l'intervento chirurgico) Prevenzione delle infezioni batteriche anaerobiche post operatorie Tricomoniasi urogenitale, Vaginosi batterica Amebiasi, Giardiasi Infezioni parodontali acute, inclusa gengivite ulcerosa acuta. Infezione da Helicobacter pylori associata a ulcera peptica, in associazione con altri medicinali raccomandati.
EQUIVALENTI A MINOR COSTO			
CEFUROXIMA Cefalosporine di 2° generazione J01DC02	Cefuroxima Mylan [®] 12 cpr riv 250 mg Classe A RR	€ 5,60 (il costo dell'altro generico, Sandoz [®] , è di 7,92 mentre il costo di Oraxim [®] e Zinnat [®] è di € 8,92)	Trattamento delle infezioni negli adulti e nei bambini dall'età di 3 mesi: tonsillite e faringite acute da streptococco, sinusite batterica acuta, otite media acuta, riacutizzazioni acute di bronchite cronica, cistite, pielonefrite, infezioni non complicate della cute e dei tessuti molli, trattamento del morbo di Lyme precoce. Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

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

Dal 16 marzo al 17 giugno 2021

A cura di: Federica Schievenin, Farmacista, ULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione L. 648/96	Tipo di modifica Entrata in vigore	Riferimento normativo
Bevacizumab (Avastin o biosimilare Mvasi®)	Preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica proliferante in cui non e' presente edema maculare (emovitreo e/o distacco trattivo)	inserimento 01/04/2021	Determina del 26.03.21 pubblicata in G.U. n. 78 del 31.03.21
Immunoglobulina sottocutanea	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizante (CIDP) nei quali sia opportuno proseguire il trattamento già iniziato per via sottocutanea.	Esclusione (definizione di rimborsabilità e prezzo del medicinale Hizentra® per la medesima indicazione) 01/04/2021	Determina del 26.03.21 pubblicata in G.U. n. 78 del 31.03.21
Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)	Trattamento entro i primi sei mesi di vita di pazienti con diagnosi genetica (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2) o diagnosi clinica di atrofia muscolare spinale di tipo 1 (SMA 1)	esclusione (definizione di rimborsabilità e prezzo per la medesima indicazione) 21/04/2021	Determina del 16.4.21 in G.U. n. 94 del 20.04.21
Triptorelina, goserelin, leuprolide	Preservazione della funzionalità ovarica nelle pazienti post-puberale, di età inferiore o uguale ai diciotto anni, affette da patologie neoplastiche, che richiedono trattamento chemioterapico associato al rischio di induzione dell'amenorrea e per le quali opzioni maggiormente consolidate di preservazione della fertilità (crioconservazione di ovociti) non siano considerate adeguate	inserimento 13.05.2021	Determina del 7.05.21 in G.U. n. 112 del 12.05.21
Tocilizumab	Pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica	inserimento 18.06.2021	Determina del 16.06.21 in G.U. n. 143 del 17.06.21

infoFarma

numero 2/2021

www.aulss9.veneto.it