



IN QUESTO NUMERO

Cannabis ad uso medicinale PAG. 2



Gli edibili della cannabis PAG. 14

La legislazione italiana sulla cannabis ad uso medicinale PAG. 15



La grande rapina dei vaccini PAG. 17



Nuove indicazioni delle Gliflozine nello Scompenso cardiaco e nell'insufficienza renale PAG. 19

Attualità in terapia:

Andexanet Alfa PAG.29

Nuove entità terapeutiche
Dal 16 giugno al 31 agosto 2021 PAG.34

Nuovi farmaci della L.648/96
Dal 19 giugno al 31 agosto 2021 PAG.40

CANNABIS AD USO MEDICINALE

Gruppo editoriale InfoFarma

Premessa

Alla fine di ottobre dello scorso anno, sono apparsi contemporaneamente su *Lancet* quattro articoli su un argomento attualmente molto dibattuto sull'impiego di droghe, intese come sostanze capaci di creare dipendenze, sia che siano legalmente prescritte o che vengano acquisite a scopo ricreativo¹⁻⁴. Nella presentazione, gli Autori della serie sostengono che *“il panorama del consumo di droghe è dinamico e in evoluzione, con un numero crescente di Paesi in cui si sono verificati cambiamenti di attitudini e di leggi verso di esse”*. Ed aggiungono: *“la produzione e il consumo globale di tali sostanze è in crescente aumento, così come i rischi e i danni per la salute, mentre continuano a comparire sulla scena nuove sostanze”*, tanto da sollevare *“problematiche che probabilmente diventeranno sempre più rilevanti nel prossimo decennio”*. Queste ultime considerazioni fanno riferimento soprattutto alla cannabis, la sostanza che oggi maggiormente coinvolge l'opinione pubblica determinando orientamenti e modifiche di attitudini, di comportamenti e di tendenze politiche in grado di trasformare, a breve, il panorama del suo consumo, sia in campo terapeutico che ricreativo.

InfoFarma intende presentare alcune di queste problematiche, fornendo in primo luogo informazioni in merito alle evidenze disponibili sull'impiego della cannabis ad uso medicinale.

Cannabis e cannabinoidi: che cosa sono in breve?

Nella pianta di cannabis sono presenti almeno 144 composti, noti come cannabinoidi⁵. Quelli più ampiamente studiati sono Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD). Il THC è il costituente principale della cannabis che può causare lo “sballo”, mentre il CBD, alle dosi tipiche d'impiego, non è intossicante⁶.

I cannabinoidi sono molecole che interagiscono con il sistema endocannabinoide, un complesso sistema endogeno di comunicazione tra cellule, fondamentale per **regolare numerose funzioni fisiologiche**, costituito da una rete composita di recettori, molecole di segnalazione ed enzimi di sintesi e di degradazione. Esso riveste grande importanza nel controllo di dolore, funzioni cognitive (pensiero, memoria, concentrazione,

percezione sensoriale), sviluppo cerebrale, appetito, capacità motoria, metabolismo osseo, sistema immunitario e risposta antinfiammatoria⁷. Esistono anche **cannabinoidi sintetici** (nabilone e dronabinolo), funzionalmente simili al THC, che agiscono sugli stessi recettori della cannabis a livello del SNC e in altri organi.

Cannabis e cannabinoidi: cambiamenti scientifici e culturali

Fino a pochi anni fa, la cannabis e i suoi derivati erano ampiamente limitati dalla legislazione che affermava che non avevano valore terapeutico e comportavano rischi sostanziali di uso improprio. La politica sta cambiando rapidamente e cannabis e cannabinoidi possono ora essere prescritti in molti Paesi, Italia compresa, per il trattamento di sintomi o condizioni in cui l'utilità presenta tutt'oggi numerose aree da chiarire in termini del profilo di efficacia e sicurezza. In Italia, fino ad agosto di quest'anno, l'unico medicinale a base di cannabis in commercio era il nabiximolo (Sativex), un estratto naturale con composizione equimolare in THC/CBD autorizzato per il trattamento del sintomo spasticità moderata-grave nelle persone affette da sclerosi multipla.

Ad agosto è entrata in commercio una specialità a base di cannabidiolo, indicata, in associazione a clonazepam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire di 2 anni di età.

L'impiego di medicinali galenici a base di infiorescenze di cannabis per uso medico, è riconosciuto nel nostro Paese sin dal 2006 quando ne è stata regolamentata e autorizzata, con specifiche ordinanze ministeriali, l'importazione dall'Olanda. Nel corso degli anni, la disponibilità di nuove varianti di cannabis a diverso titolo di THC/CBD e l'emanazione di numerose disposizioni nazionali e regionali in materia, hanno contribuito a diffonderne l'impiego in campo medico.

I dati dell'efficacia terapeutica di cannabis e cannabinoidi

La National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, nota anche come NASEM o National Academies, è la più nota accademia nazionale scientifica pubblica degli Stati Uniti. Nel 2017 tale organismo, a partire dall'esame di oltre 24.000 lavori apparsi in letteratura tra il 1999 e il 2016, ne ha considerati utili circa 10.000 formulando un documento dal titolo: **“Gli effetti sulla salute della cannabis e dei cannabinoidi: lo stato attuale delle evidenze e delle raccomandazioni per la ricerca”**^{8,9}.

Da parte del NASEM sono stati valutati in modo particolarmente accurato gli effetti dell'uso di cannabis sulla salute e quelli specifici di tipo terapeutico.

Nella **Tabella 1** sono sinteticamente presentati i risultati degli studi in base alla loro attendibilità per livelli di evidenza. In **Tabella 2** sono elencati i criteri in base ai quali è definita la qualità dei dati emersi dai vari studi e la validità o meno delle indicazioni relative all'impiego di cannabis o cannabinoidi per determinate condizioni di salute.

Tabella 1: Forza e peso dell'evidenza relativi all'impiego di cannabis o cannabinoidi in campo medico e conclusioni sull'efficacia terapeutica o non efficacia di cannabis e cannabinoidi per diverse situazioni cliniche secondo NASEM⁹

EVIDENZA	Forza e peso dell'evidenza	Efficacia terapeutica
Conclusiva e sostanziale Evidenza di efficacia	<p><i>Per effetti terapeutici</i> Esistono dati robusti da studi randomizzati controllati (RCT) a supporto della conclusione che la cannabis o i cannabinoidi rappresentano un trattamento efficace o inefficace per il raggiungimento di endpoint di interesse per la salute.</p> <p><i>Per altri effetti sulla salute</i> Esistono dati robusti da RCT per supportare o confutare un'associazione statistica tra uso di cannabis o cannabinoidi ed endpoint di interesse per la salute.</p> <p>Per tale livello di evidenza esistono molti risultati a supporto, derivati da studi di buona qualità, senza risultati attendibili in opposizione. È possibile trarre una solida conclusione ed escludere, con ragionevole sicurezza, limiti alle dimostrazioni, tra cui causalità, bias e fattori confondenti.</p>	<p>Esistono dimostrazioni conclusive o sostanziali dell'efficacia della cannabis o dei cannabinoidi per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattamento del dolore cronico negli adulti (cannabis); • Trattamento di nausea e vomito provocati dalla chemioterapia (cannabinoidi orali); • Trattamento per migliorare i sintomi di spasticità della sclerosi multipla riferiti dai pazienti (cannabinoidi orali).
Evidenza sostanziale di efficacia <i>(Substantial evidence)</i>	<p><i>Per effetti terapeutici</i> Esistono dati robusti a sostegno della conclusione che la cannabis o i cannabinoidi sono un trattamento efficace o inefficace per endpoint di interesse per la salute.</p> <p><i>Per altri effetti sulla salute</i> Esistono dati robusti per supportare o respingere un'associazione statistica tra uso di cannabis o cannabinoidi ed endpoint di interesse per la salute.</p> <p>Per tale livello di evidenza esistono dati a supporto da studi di buona qualità e pochi studi con risultati opposti o di nessuna credibilità. È possibile trarre una conclusione definitiva, non escludendo però, con ragionevole sicurezza, limiti alle prove, quali causalità, bias e fattori confondenti.</p>	

<p>Moderata evidenza di efficacia</p>	<p><i>Per effetti terapeutici</i> Esistono alcuni dati a sostegno della conclusione che la cannabis o i cannabinoidi sono un trattamento efficace o inefficace per endpoint di interesse per la salute.</p> <p><i>Per altri effetti sulla salute</i> Esistono alcuni dati per supportare o respingere un'associazione statistica tra uso di cannabis o cannabinoidi ed endpoint di interesse per la salute.</p> <p>Per tale livello di evidenza esiste una serie di dati da studi di buona o discreta qualità, con pochi o nessun risultato opposto attendibile. È possibile una conclusione generale, anche se non è possibile escludere con ragionevole sicurezza alcuni limiti, dovuti a causalità, bias e fattori confondenti.</p>	<p>Esistono dimostrazioni di moderata efficacia della cannabis o dei cannabinoidi per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Migliorare a breve termine il sonno in soggetti con disturbi associati a sindrome delle apnee ostruttive del sonno, fibromialgia, dolore cronico e sclerosi multipla (cannabinoidi, principalmente nabiximols)
<p>Limitata evidenza di efficacia</p>	<p><i>Per effetti terapeutici</i> Esistono dati deboli a supporto della conclusione che la cannabis o i cannabinoidi sono un trattamento efficace o inefficace per endpoint di interesse per la salute.</p> <p><i>Per altri effetti sulla salute</i> Esistono dati deboli per supportare o respingere un'associazione statistica tra uso di cannabis o cannabinoidi ed endpoint di interesse per la salute.</p> <p>Per tale livello di evidenza ci sono risultati a sostegno, derivati da studi di discreta qualità o risultati eterogenei favorevoli in gran parte a un solo risultato. È possibile trarre una conclusione, anche se con significativa incertezza dovuta a causalità, bias e fattori confondenti.</p>	<p>Esistono dati limitati su efficacia della cannabis o dei cannabinoidi per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumentare l'appetito e ridurre la perdita di peso conseguenti a HIV/AIDS (cannabis e cannabinoidi orali) - Migliorare i sintomi di spasticità della sclerosi multipla clinicamente misurati (cannabinoidi orali) - Migliorare i sintomi della sindrome di Tourette (capsule di THC) - Migliorare i sintomi d'ansia, valutati con il test di parlare in pubblico (public speaking test), in individui con disturbi d'ansia sociale (cannabidiolo) - Migliorare i sintomi del disturbo post-traumatico da stress (nabilone; un singolo, piccolo studio di discreta qualità)
<p>Limitata evidenza di associazione statistica</p>		<p>Esiste una limitata evidenza di associazione statistica tra cannabinoidi e:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Miglioramento degli outcome (ad es, mortalità, disabilità) dopo lesione traumatica cerebrale o emorragia intracranica
<p>Limitata evidenza di inefficacia</p>		<p>Esiste una limitata evidenza che cannabis o cannabinoidi siano inefficaci per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Migliorare i sintomi associati a demenza (cannabinoidi) - Migliorare la pressione intraoculare associata al glaucoma (cannabinoidi) - Ridurre i sintomi depressivi in soggetti con dolore cronico o sclerosi multipla (nabiximols, dronabinol e nabilone)

EVIDENZA	Forza e peso dell'evidenza	Efficacia terapeutica
Nessuna o insufficiente evidenza	<p><i>Per effetti terapeutici</i> Non ci sono dati o sono insufficienti per sostenere la conclusione che la cannabis o i cannabinoidi sono un trattamento efficace o inefficace per endpoint di interesse per la salute.</p> <p><i>Per altri effetti sulla salute</i> Non ci sono dati o sono insufficienti per supportare o confutare un'associazione statistica tra uso di cannabis o cannabinoidi ed endpoint di interesse per la salute.</p> <p>Per tale livello di evidenza esistono risultati eterogenei, o un singolo studio di scarsa validità, o endpoint di salute del tutto non studiati. Nessuna conclusione può essere raggiunta a causa della sostanziale incertezza dovuta a casualità, bias e fattori confondenti</p>	<p>Non esistono dimostrazioni o sono insufficienti per supportare o confutare le conclusioni che cannabis o cannabinoidi siano un trattamento efficace per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumori, incluso il glioma (cannabinoidi) - Sindrome di cachessia anoressia associata a neoplasia, anoressia nervosa (cannabinoidi) - Sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (dronabinol) - <u>Epilessia (cannabinoidi)</u> - Spasticità in pazienti con paralisi dovuta a lesione del midollo spinale (cannabinoidi) - Sintomi associati alla sclerosi laterale amiotrofica (cannabinoidi) - Corea e alcuni sintomi neuropsichiatrici associati alla malattia di Huntington (cannabinoidi orali) - Sintomi del sistema motorio associati al morbo di Parkinson o alla discinesia indotta da levodopa (cannabinoidi) - Distonia (nabilone e dronabinol) - Astinenza da sostanze che creano dipendenza (cannabinoidi) - Outome di salute mentale in individui con schizofrenia o psicosi schizofreniforme (cannabidiolo)

La Tabella 2 (2A-2L) fornisce in modo più dettagliato i risultati e le conclusioni del NASEM sull'uso di cannabis o cannabinoidi e i suoi effetti in vari ambiti della medicina⁹.

Tabella 2 (2A-2L)

Conclusioni del NASEM sull'uso di cannabis o cannabinoidi e i suoi effetti in vari ambiti della medicina⁹.

2A- Conclusioni relative a: **NEOPLASIE**

Ci sono dati di **moderata evidenza** di nessuna associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Incidenza di cancro ai polmoni (fumo di cannabis)
- Incidenza di cancro a testa e collo

Ci sono dati di **limitata evidenza** di associazione statistica tra fumo di cannabis e:

- Tumori a cellule germinali testicolari non di tipo seminoma (fumo di cannabis attuale, frequente o cronico)

Non ci sono dati o sono insufficienti per supportare o smentire un'associazione statistica tra consumo di cannabis e:

- Incidenza di cancro all'esofago (fumo di cannabis)
- Incidenza di cancro alla prostata, cancro cervicale, gliomi maligni, linfoma non Hodgkin, cancro del pene, cancro anale, sarcoma di Kaposi, cancro della vescica
- Rischio susseguente di sviluppare leucemia mieloide acuta/leucemia non linfoblastica acuta, leucemia linfoblastica acuta, raddomiosarcoma, astrocitoma o neuroblastoma nella prole (uso di cannabis genitoriale)

2B - Conclusioni relative a: RISCHIO CARDIOMETABOLICO

Ci sono dati di **limitata evidenza** di associazione statistica tra consumo di cannabis e:

- Innesco di infarto acuto del miocardio (fumo di cannabis)
- Ictus ischemico o emorragia subaracnoidea
- Riduzione del rischio di sindrome metabolica e diabete
- Aumento del rischio di prediabete

Non ci sono dati per supportare o confutare un'associazione statistica tra *effetti cronici* del consumo di cannabis e:

- Aumento del rischio di infarto acuto del miocardico

2C - Conclusioni relative a: PATOLOGIA RESPIRATORIA

Vi è una **sostanziale evidenza** di un'associazione statistica tra fumo di cannabis e:

- Peggioramento dei sintomi respiratori e più frequenti episodi di bronchite cronica (fumo a lungo termine)

Vi è una **moderata evidenza** di un'associazione statistica tra fumo di cannabis e:

- Miglioramento della dinamica delle vie aeree con l'uso acuto transitorio, ma non con quello cronico
- Maggiore capacità vitale forzata

Vi è una **moderata evidenza** di un'associazione statistica tra cessazione del fumo di cannabis e:

- Miglioramenti dei sintomi respiratori

Esiste una **limitata evidenza** di un'associazione statistica tra fumo di cannabis e:

- Aumento del rischio di sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) una volta controllata per l'uso di tabacco (occasionale fumo di cannabis)

Non ci sono dati o sono insufficienti per supportare o smentire un'associazione statistica tra fumo di cannabis e:

- Ricoveri ospedalieri per BPCO
- Sviluppo di asma o sua esacerbazione

2D- Conclusioni relative a: IMMUNITA'

Esiste una limitata evidenza di un'associazione statistica tra fumo di cannabis e:

- Diminuzione della produzione di diverse citochine infiammatorie in soggetti sani

Esiste una limitata evidenza di nessuna associazione statistica tra consumo di cannabis e:

- Progressione di fibrosi o di malattia epatica in individui con epatite virale C (uso quotidiano di cannabis)

Non ci sono dati o sono insufficienti per supportare o confutare un'associazione statistica tra cannabis e:

- Altre risposte avverse di cellule immunitarie in individui sani (fumo di cannabis)
- Effetti avversi sullo stato immunitario in soggetti con HIV (uso di cannabis o dronabinol)
- Incidenza aumentata del virus del papilloma umano orale (HPV) (uso regolare di cannabis)

2E - Conclusioni relative a: **LESIONI E DECESSI**

Esistono prove sostanziali di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Aumento del rischio di incidenti automobilistici

C'è una moderata evidenza di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Aumento del rischio di danni da sovradosaggio, incluso distress respiratorio, tra le popolazioni pediatriche negli Stati USA in cui la cannabis è legale

Non ci sono dati o sono insufficienti per supportare o confutare un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Mortalità per tutte le cause (consumo di cannabis auto-riferito)
- Incidenti o infortuni sul lavoro (uso generale, non medicale, di cannabis)
- Morte a causa di overdose di cannabis

2F - Conclusioni relative a: **ESPOSIZIONE PRENATALE, PERINATALE E NEONATALE**

Esistono prove sostanziali di un'associazione statistica tra fumo di cannabis della madre e:

- Peso alla nascita più basso della prole

Esistono prove limitate di un'associazione statistica tra fumo di cannabis della madre e:

- Complicazioni in gravidanza per la madre
- Ricovero del neonato in unità di terapia intensiva neonatale

Non ci sono prove o sono insufficienti per supportare o confutare un'associazione statistica tra fumo di cannabis della madre e:

- Outcome successivi della prole (ad es, **sindrome della morte improvvisa del lattante, rendimento cognitivo/scolastico, consumo susseguente di sostanza**)

2G - Conclusioni relative all'ambito: **PSICOSOCIALE**

Esiste **evidenza moderata** di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Deterioramento di aree cognitive di apprendimento, memoria e attenzione (consumo acuto di cannabis)

Esiste **evidenza limitata** di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Compromissione del rendimento e dei risultati scolastici
- Aumento dei tassi di disoccupazione e/o occupazioni a basso reddito
- Compromissione nel comportamento sociale o nell'impegno in ruoli sociali adeguati allo sviluppo

Esiste **evidenza limitata** di un'associazione statistica tra *astinenza prolungata* dal consumo di cannabis e:

- Compromissioni in aree cognitive di apprendimento, memoria e attenzione

2H - Conclusioni relative a: **SALUTE MENTALE**

Esistono **dimostrazioni sostanziali** di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Sviluppo di schizofrenia o altre psicosi, con il rischio più alto tra i consumatori più abituali

Esistono **dimostrazioni moderate** di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Miglioramento delle prestazioni cognitive in soggetti con disturbi psicotici e storia di consumo di cannabis
- Aumento dei sintomi di mania e ipomania in individui con diagnosi di disturbo bipolare (uso regolare di cannabis)
- Piccolo aumento del rischio di sviluppo di disturbi depressivi
- Aumento dell'incidenza di ideazione suicidaria e tentativi di suicidio con una maggiore incidenza tra i consumatori più pesanti
- Incidenza aumentata di attuazione di suicidio
- Incidenza aumentata del disturbo d'ansia sociale (uso regolare di cannabis)

Esistono **dimostrazioni moderate** di nessuna associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Peggioramento di sintomi negativi della schizofrenia in individui con disturbi psicotici (ad es, attenuazione affettiva)

Esistono **dimostrazioni limitate** di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Aumento dei sintomi positivi della schizofrenia (ad es, allucinazioni) in soggetti con disturbi psicotici
- Probabilità di sviluppare disturbo bipolare, in particolare tra consumatori regolari o quotidiani
- Sviluppo di qualsiasi tipo di disturbo d'ansia, ad eccezione del disturbo d'ansia sociale
- Aumento dei sintomi di ansia (consumo quasi quotidiano di cannabis)
- Aumentata gravità dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico in persone con tale disturbo

Non ci sono prove o sono insufficienti per supportare o negare un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Modificazioni nel corso o nei sintomi di disturbi depressivi
- Sviluppo del disturbo post-traumatico da stress

2I- Conclusioni relative a: **PROBLEMA USO DI CANNABIS**

(Il consumo di cannabis può evolvere e diventare un problema caratterizzato da disturbi quali dipendenza, abuso, craving e altri livelli variabili di comportamenti pericolosi o potenzialmente dannosi; nella scheda di NASEM ciò è indicato come problema uso di cannabis)

Esistono prove sostanziali che:

- Il trattamento stimolante del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) durante l'adolescenza non è un fattore di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis
- Essere maschi e fumare sigarette sono fattori di rischio per la progressione dell'uso di cannabis a problema uso di cannabis
- L'inizio del consumo di cannabis in età precoce è un fattore di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis

Esistono prove sostanziali di un'associazione statistica tra:

- Aumento della frequenza di consumo di cannabis e progressione allo sviluppo del problema uso di cannabis
- Essere maschi e gravità del problema del consumo di cannabis, ma la frequenza di tale problema non differisce tra maschi e femmine

2I- Conclusioni relative a: **PROBLEMA USO DI CANNABIS (continuazione)**

Esistono prove moderate che:

- Ansia, disturbi della personalità e disturbi bipolari non sono fattori di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis
- Il disturbo depressivo maggiore è un fattore di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis
- L'ADHD negli adolescenti non è un fattore di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis
- Essere maschi è un fattore di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis
- L'esposizione all'uso combinato di droghe d'abuso è un fattore di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis
- Né l'alcol né la dipendenza da nicotina da soli sono fattori di rischio per la progressione dall'uso di cannabis al problema uso di cannabis
- Durante l'adolescenza la frequenza dell'uso di cannabis, i comportamenti oppositivi, un consumo di alcol in età precoce, l'uso di nicotina, quello di sostanze da parte dei genitori, lo scarso rendimento scolastico, i comportamenti antisociali e l'abuso sessuale infantile sono fattori di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis

Esistono prove di moderata evidenza di un'associazione statistica tra:

- Persistenza del problema uso di cannabis e una storia di trattamento psichiatrico
- Problema uso di cannabis e aumentata gravità dei sintomi del disturbo da stress post-traumatico

Esistono prove limitate che:

- Ansia e depressione infantile sono fattori di rischio per lo sviluppo del problema uso di cannabis

2L - Conclusioni relative a: **ABUSO DI ALTRE SOSTANZE**

Esistono **dimostrazioni moderate** di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Sviluppo di dipendenza da sostanze e/o di disturbo da abuso di sostanze per prodotti quali alcol, tabacco, e altre droghe illecite

Esistono **dimostrazioni limitate** di un'associazione statistica tra uso di cannabis e:

- Inizio di consumo di tabacco
- Cambiamenti di percentuali e di modelli d'uso di **altre sostanze lecite e illecite**

IN SINTESI

Efficacia terapeutica

Secondo NASEM:

- Esistono **prove conclusive o sostanziali** che la cannabis o i cannabinoidi sono efficaci come analgesici nel trattamento del dolore cronico; come antiemetici nel trattamento di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia; come antispastici nella sclerosi multipla per migliorare sindromi di spasticità muscolare (misurazioni di esito riferite dal paziente)⁹.
- Dimostrazioni di **moderata efficacia** riguardano il miglioramento a breve termine indotto da cannabis o cannabinoidi di outcome del sonno in caso di disturbi associati a sindrome delle apnee ostruttive del sonno, fibromialgia, dolore cronico e sclerosi multipla⁹.
 - Esistono **dati limitati di efficacia** di cannabis o cannabinoidi per: aumentare l'appetito e ridurre la perdita di peso conseguenti a HIV/AIDS; migliorare i sintomi di spasticità della sclerosi multipla clinicamente misurati; migliorare i sintomi della sindrome di Tourette; migliorare i sintomi d'ansia sociale; migliorare i sintomi del disturbo post-traumatico da stress⁹.
 - - Esiste un'**evidenza limitata di inefficacia di** cannabis o cannabinoidi per: migliorare i sintomi associati a demenza; migliorare la pressione intraoculare associata a glaucoma; ridurre i sintomi depressivi in soggetti con dolore cronico o sclerosi multipla⁹

- Non ci sono **dati o sono insufficienti** per supportare o respingere conclusioni che cannabis o cannabinoidi siano un **trattamento efficace** per tutta una serie di indicazioni, che vanno dai tumori a epilessia, distonia, schizofrenia e altre (Tabella 2)⁹.

Rischi per la salute

NASEM è giunto alla conclusione che esistono dimostrazioni *sostanziali* di associazione tra fumo di cannabis e malattie respiratorie, collisioni con veicoli a motore, minor peso della prole alla nascita, schizofrenia o altre psicosi⁹.

Sebbene alcuni dati suggeriscono che un'esposizione temporanea al fumo di cannabis può indurre broncodilatazione, il beneficio può essere controbilanciato dagli effetti negativi di un eventuale uso cronico, compreso un minore volume espiratorio forzato. Il fumo si associa a tosse, produzione di catarro e bronchite cronica. Anche se limitata, esiste la dimostrazione che il fumo di cannabis determina lo sviluppo di malattie polmonari ostruttive croniche. I dati disponibili suggeriscono che la cannabis non aumenta il rischio di cancro ai polmoni^{7,9}.

La capacità di guida di un veicolo sotto influenza della cannabis, verificata mediante autovalutazione o con la presenza di THC nel sangue, appare alterata e associata a probabilità significativamente più elevate di collisioni¹⁰. Resta l'incertezza sul livello di THC legato alla ridotta capacità di guida e forse alla cronicità dell'uso individuale. Non è noto se il cannabinidiolo abbia attività psicoattiva, ma probabilmente non è associato ad un aumento del rischio di collisioni⁷.

Gli endocannabinoidi sono coinvolti nelle fasi critiche del neurosviluppo. Il THC attraversa la placenta ed è secreto nel latte materno. L'uso di cannabis durante la gravidanza è collegato a neonati con peso inferiore alla nascita⁹.

La correlazione tra consumo di cannabis e sintomi psicotici sembra essere da moderata a forte⁹. A tale proposito, si veda l'articolo di Hindley G e coll. **"Sintomi psichiatrici provocati dai componenti della cannabis: revisione sistematica e metanalisi"**¹¹ (Tabella 3) e il Commento di accompagnamento di Hjorthøj e Posselt **"Δ9-tetraidrocannabinolo: dannoso anche a basse dosi?"**¹² pubblicati su *Lancet Psychiatry* nella primavera del 2020 e qui di seguito brevemente presentati.

Tabella 3 - Sintomi psichiatrici provocati dai componenti della cannabis¹¹

Studio	Hindley G et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis <i>Lancet Psychiatry</i> 2020;7:344-353
Background	Numerosi dati indicano che la cannabis può indurre sintomi psicotici, ma i risultati appaiono non lineari. Restano poco chiari entità, consistenza e moderatori dell'induzione di sintomi schizofreniformi e di altri sintomi da parte del THC, e il ruolo di altri componenti della cannabis come il CBD. Un altro importante quesito è se l'induzione sia dovuta a componenti della cannabis oppure se i soggetti con già tali sintomi o vulnerabili ricorrono ad essa per cercare di contrastarli, e pertanto non si conosce con certezza la direzione della causalità
Obiettivo	Studiare gli effetti psicotomimetici di THC e CBD da soli e in combinazione su volontari sani per conoscere l'entità e la consistenza dei loro effetti psichiatrici, approfondire gli effetti moderatori del CBD sui sintomi indotti dal THC, valutare gli effetti moderatori di fattori demografici e clinici sull'induzione dei sintomi.

Sponsor	UK Medical Research Council, Maudsley Charity, Brain and Behavior Research Foundation, Wellcome Trust e UK National Institute for Health Research.
Disegno dello studio	Revisione sistematica e metanalisi di studi presenti in MEDLINE, Embase e PsycINFO pubblicati tra l'inizio dei database e il 21 maggio 2019
Criteri di inclusione	Solo studi in doppio cieco verso placebo in soggetti sani in cui sono state valutate le variazioni di sintomi psicopatologici in risposta all'assunzione acuta orale, nasale o endovenosa di THC e di CBD, da soli o associati. Per valutare tali variazioni gli studi dovevano avere utilizzato la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), scale che misurano modificazioni di sintomi psicopatologici rilevanti della schizofrenia. Tutti i soggetti degli studi erano stati sottoposti a screening per escludere una storia di malattia mentale, altre vulnerabilità e problemi di salute fisica.
Criteri di esclusione	Studi senza gruppi di controllo, o con controllo attivo (ossia non placebo), o che utilizzavano farmaci concomitanti (al di fuori del CBD per la valutazione di CBD più THC), o che non riportavano dati originali.
Studi inclusi in metanalisi e posologia del THC	Su 517 studi valutati, 15 rispondevano ai criteri di selezione relativamente all'assunzione acuta di THC e 4 a quella di CBD più THC. Le dosi di THC erano comprese tra 1,25 e 10 mg, determinanti concentrazioni ematiche di picco di THC tra 4,56 e 5,1 ng/ml se assunto per os e di 110-397 ng/ml dopo somministrazione endovena o inalazione. Tali concentrazioni sono simili a quelle rilevate fumando uno spinello di cannabis contenente 16-34 mg di THC
Outcome misurati	In risposta all'assunzione acuta orale, nasale o endovenosa di THC e di CBD, da soli o associati, sono state valutate, rispetto a placebo, le variazioni dei sintomi psicopatologici <u>positivi</u> (come allucinazioni, delusioni, alterazioni del pensiero), <u>negativi</u> (come riduzione dell'affettività, anedonia e amotivazione) e psicopatologici <u>generali</u> (come sintomi depressivi, cognitivi e dello stato d'ansia).
Risultati	Rispetto al placebo, l'assunzione di THC augmenta significativamente la gravità complessiva dei sintomi psichiatrici, con un effetto di grandi dimensioni (variazione media standardizzata [SMC] nel punteggio di 1,10; intervallo di confidenza al 95% [IC], 0,92-1,28; P <0,0001), tanto (e specie) nella gravità dei sintomi positivi (SMC 0,91; IC 95% 0,68-1,14; P <0,0001); che di quelli negativi (SMC 0,78; IC 95% 0,59-0,97; P <0,0001); che di quelli generali SMC 1,01; IC 95% 0,77-1,25), p<0,0001.
Significato dei risultati emersi dalla metanalisi	<ul style="list-style-type: none"> - La metanalisi, focalizzata su studi sperimentali con condizioni di controllo verso placebo, ha dimostrato che l'assunzione acuta di THC induce aumenti significativi di sintomi psicotici positivi, negativi e generali, con effetti di grande dimensione in adulti sani senza storia di disturbi psicotici o di altri disturbi psichiatrici maggiori. - L'entità dell'effetto è risultato maggiore per i sintomi positivi rispetto a quelli negativi, ma non per i sintomi generali: ciò è in linea con dati già noti secondo cui la gravità dei sintomi nei consumatori di cannabis è maggiore per i sintomi positivi. - I risultati conseguiti dalla ricerca estendono quelli precedenti mostrando che l'induzione di sintomi psicotici da parte della cannabis è anche quanto avviene in ambito sperimentale

<p>Significato dei risultati emersi dalla metanalisi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - I sintomi possono essere provocati da una singola dose di THC, più o meno l'equivalente di un joint di marijuana, e quindi l'effetto può essere indotto anche da basse dosi del cannabinoide. - A differenza di quanto in precedenza sostenuto il CBD, che non induce sintomi psicotici, non si è dimostrato in grado neppure di ridurli. - L'induzione di sintomi psicotici è risultata minore in persone con più alto consumo di tabacco, il che potrebbe suggerire che il tabagismo sia un fattore protettivo, ma sono necessari ulteriori indagini per testare tale causalità.
---	--

I punti salienti¹²:

- La cannabis è una sostanza avvolta da miti, paradossi e controversie.
- Da un lato, una massa enorme di letteratura riporta effetti dannosi in campi quali: salute mentale (ad es, aumento del rischio di schizofrenia e prognosi più sfavorevole tra i pazienti con disturbi psichiatrici che fanno uso anche di cannabis), rischio di dipendenza e comportamento psicosociale¹³⁻¹⁵.
- Per altro verso, si assiste ad un crescente aumento della percezione pubblica secondo cui la cannabis è relativamente innocua, così come sempre più insistenti sono i movimenti internazionali per legalizzarla a scopo medicinale o ricreativo¹⁶.
- Naturalmente ciò non costituisce necessariamente un paradosso: le benzodiazepine e gli oppioidi sono anch'essi usati tanto a scopo ricreativo che medico, e con effetti sia positivi (ad es, riduzione di dolore o ansia) che negativi (ad es, dipendenza o morte)¹².
- La controversia appare tuttavia più profonda nel caso della cannabis, probabilmente a causa della contro-cultura che si è generata intorno ad essa negli ultimi 50 anni, che la considera sempre più innocua, forse perché è un prodotto naturale¹².
- I punti di vista contrastanti su cannabis e salute mentale sono presenti anche nella comunità scientifica tanto che, in un periodo di tempo piuttosto breve, sono state pubblicate su *Lancet due revisioni sistematiche*^{13,17}: la prima ha concluso che le associazioni tra cannabis e psicosi sono molto probabilmente spiegate da meccanismi non causali o di selezione¹⁷; per la seconda, sebbene la causalità tra cannabis e psicosi risulti difficile da stabilire, ci sono buone ragioni per essere cauti in quanto le evidenze puntano in questa direzione¹³.
- Da allora sono state pubblicate molte ricerche e sembra esserci un crescente consenso scientifico sul fatto che la cannabis abbia un ruolo causale nello sviluppo della psicosi; in realtà, l'associazione sembra essere bidirezionale, e quindi entrambe le ipotesi sono probabilmente corrette^{18,19}: in alcune persone la cannabis provoca psicosi inattese, mentre in altre è la psicosi che porta a un consumo accidentale di cannabis¹².
- Tale stato di conoscenze scientifiche non si riflette a livello di dibattito pubblico, il che potrebbe avere un effetto importante sull'agenda politica per depenalizzare o legalizzare la cannabis; sembra anche che in molti paesi la prima cosa da legalizzare sia la cannabis medicinale seguita da una crescente depenalizzazione e talvolta dalla completa legalizzazione della sostanza¹².
- È quindi della massima importanza che l'opinione pubblica e i politici siano informati sui dati più aggiornati della cannabis¹².
- La revisione sistematica e metanalisi di Hindley e coll. soprariportata¹¹ dimostra che l'assunzione acuta di THC induce aumenti significativi di sintomi psicotici positivi, negativi e generali, con effetti di grande dimensione in adulti sani, senza storia di disturbi psicotici o di altri disturbi psichiatrici maggiori.
- Tali sintomi sono indotti anche da basse dosi di THC, in qualche modo simili a quelle spesso utilizzate con la cannabis medicinale, la qual cosa appare estremamente importante e preoccupante, anche se questo non significa che singole dosi di THC finiranno per portare alla schizofrenia o ad altri gravi disturbi^{11,12}.

Tuttavia, potrebbe essere prudente estrapolare e parafrasare le parole di Moore e colleghi tratte dalla loro metanalisi¹³ del 2007 per applicarle all'uso sia ricreativo che medicinale della cannabis: "*ci sono dati sufficienti per avvertire le persone che l'uso di THC potrebbe aumentare il loro rischio di sviluppare sintomi psichiatrici o anche una malattia psicotica*".

- Considerevole e importante è il dato della metanalisi di Hindley e coll¹¹ in cui si evidenzia che l'assunzione concomitante di CBD non riduce i sintomi indotti dal THC, in quanto tale sostanza è pubblicizzata come un potenziale farmaco miracoloso con proprietà antipsicotiche, ansiolitiche e di altro tipo²⁰.

Riferimenti Bibliografici

1. Degenhardt L et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet* 2019; 394: 1560-79
2. Hall W et al. Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. *Lancet* 2019; 394: 1580-90
3. Farrell M et al. Responding to global stimulant use: challenges and opportunities. *Lancet* 2019; 394: 1652-67
4. Peacock A et al. New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet* 2019; 394: 1668-84
5. Hanuš LO et al. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep* 2016;33:1357-92
6. Freeman TC et al. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 2019;365:l1141 doi: 10.1136/bmj.l1141
7. Ebbert JO et al. Medical cannabis, *Mayo Clin Proc* 2018; 93:1842-47
8. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. The National Academies Press, Washington, DC2017
9. <https://www.weedmd.com/wp-content/uploads/2017/02/Health-Effects-of-Cannabis-Current-Evidence-Jan-2017.pdf>
10. Rogeberg O et al. The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised. *Addiction*. 2016;111:1348-59
11. Hindley G et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis *Lancet Psychiatry* 2020;7:344-353
12. Hjorthøj et al. Δ9-tetrahydrocannabinol: harmful even in low doses? *Lancet Psychiatry* 2020;7:296-297
13. Moore THM et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28
14. Marconi A et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-69
15. Large M et al. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust New Zeal J Psychiatry* 2014;48:418-32
16. Carliner H et al. Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: a review. *Prev Med* 2017;104:13-23
17. Macleod J et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004;363:1579-88
18. Ferdinand R et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100: 612-18
19. Petersen SM et al. Schizophrenia is associated with increased risk of subsequent substance abuse diagnosis: a nation-wide population-based register study. *Addiction* 2019; 114:2217-26
20. Hurd YL. Leading the next CBD wave-safety and efficacy. *JAMA Psychiatry* 2020; published online Jan 15. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.4157)

Gli edibili della cannabis

Le informazioni di seguito riportate sono in gran parte riprese da un articolo del CMAJ (Canadian Medical Association Journal) del Febbraio 2020¹

Gli edibili della cannabis sono alimenti commestibili, non medicali, contenenti sostanze derivate dalla cannabis, preparati per essere mangiati o bevuti. Ne esistono di vari tipi: prodotti da forno (biscotti, brownie), barrette di cioccolato, oli da cucina, caramelle, miele, té e caffè, bevande varie e altro. I cannabinoidi in essi contenuti, in particolare THC e CBD, diversamente dal fumo, entrano nel circolo ematico tramite il sistema digestivo. La quantità di tali sostanze negli edibili può variare in un singolo prodotto e tra lotti formulati in momenti diversi, rendendo difficile per gli utenti stimare le quantità assunte^{1,2}. Più del 40% dei consumatori di cannabis non medica del Nord America (USA e Canada) fa uso di questo tipo di alimenti¹. In Italia sono venduti in negozi di cannabis light.

Rispetto alla cannabis inalata, gli edibili presentano ritardi di circa 3 ore gli effetti di picco, che possono poi perdurare fino a 12 ore dopo l'ingestione. I soggetti abituati a un effetto istantaneo della cannabis inalata possono ingerire dosi eccessive di edibili prima che si verifichino gli effetti di picco¹.

La scarsa familiarità con il dosaggio commestibile e le difficoltà nel dividere gli edibili possono provocare sovradosaggi involontari. In Canada, gli alimenti regolamentati devono essere venduti in confezioni singole contenenti non più di 10 mg di THC³, mentre quelli non regolamentati ne possano contenere quantità maggiori. Una tipica dose inebriante di edibili contiene 10-30 mg di THC⁴. La non praticabilità di dividere alcuni edibili in porzioni più piccole (ad es, un decimo di un biscotto da 100 mg di THC) è un motivo frequente di sovradosaggio¹.

Le complicanze psichiatriche e cardiovascolari sono più probabili con i prodotti alimentari. In uno studio su 9.973 ricorsi a dipartimenti d'urgenza per uso di cannabis è stato riportato che i ricoveri attribuiti alla cannabis edibile erano molto meno frequenti rispetto a quelli dovuti a cannabis inalata (9% vs 91%). Tuttavia, i motivi del ricovero erano diversi, con maggiori probabilità e necessità di intervento in caso di assunzione di prodotti commestibili per condizioni psichiatriche acute come psicosi e ansia (18% vs 10,9%), sintomi cardiovascolari (8% vs 3,1%) e intossicazione (48% vs 28%)⁵.

L'ingestione involontaria di prodotti edibili è particolarmente pericolosa nei bambini. Essa rappresenta i tre quarti di tutte le esposizioni legate alla cannabis in soggetti di questa età⁴. Le somiglianze nel gusto e nel confezionamento tra commestibili non regolamentati ed alimenti e caramelle senza cannabis sono una ragione comune per l'esposizione involontaria alla sostanza. I prodotti alimentari regolamentati in Canada devono essere venduti in confezioni a prova di bambini con un simbolo e una dose di cannabis standardizzati, e nelle famiglie con bambini devono essere conservati in luoghi chiusi a chiave³.

Riferimenti bibliografici

1. Zipursky JS et al. Edible cannabis. CMAJ, 2020; 192 (7) E 162
2. Barrus GB et al. Tasty THC: Promises and Challenges of CannabisEdibles. *Methods Rep RTI Press* 2016;10.3768/rtipress.2016.op.0035.1611)
3. Final regulations: Edible cannabis, cannabis extracts, cannabis topicals. Ottawa: Government of Canada; In: www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/resources/regulations-edible-cannabis-extracts-topicals.html
4. Monte AA et al. The implications of marijuana legalization in Colorado. *JAMA* 2015;313:241–5.
5. Monte AA et al. Acute illness associated with cannabis use, by route of exposure: an observational study. *Ann Intern Med* 2019;170:531–7

La legislazione italiana sulla cannabis ad uso medicinale

In Italia, fino ad agosto 2021 con la commercializzazione di cannabidiol*, l'unico medicinale di origine industriale a base di cannabinoidi era il Sativex spray (estratto idroalcolico di THC e CBD nel rapporto 1:1). Questo medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) secondo le modalità previste dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), limitatamente ai pazienti affetti da sclerosi multipla con spasticità moderata-grave.¹

L'impiego di medicinali galenici a base di cannabis per uso medico, è riconosciuto nel nostro Paese sin dal 2006 quando, allorchè ne è stata regolamentata e autorizzata, con specifiche ordinanze ministeriali, l'importazione dall'Olanda. Nel corso degli anni, la disponibilità di nuove varianti di cannabis a diverso titolo di THC/CBD e l'emanazione di numerose disposizioni nazionali e regionali in materia, hanno contribuito a diffonderne l'impiego in campo medico che, in ogni caso, si configura sempre come uso "off-label" e pertanto assoggettato alle disposizioni previste dalla Legge 94/98.²

Con Decreto 9 novembre 2015 il Ministero della Salute, si è dato corso all'attuazione del Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis, fornendo puntuali indicazioni in merito alla produzione nazionale di cannabis e all'allestimento dei galenici magistrali prevedendo inoltre, per un periodo sperimentale di 24 mesi, un sistema di monitoraggio specifico per la raccolta di dati epidemiologici allo scopo di migliorare le conoscenze sul profilo di efficacia/sicurezza della cannabis per uso medico. In particolare, le sospette reazioni avverse da cannabis devono essere trasmesse all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso un apposito modulo di segnalazione di fitovigilanza.³

L'esigenza di avviare uno specifico Progetto pilota per la produzione nazionale di cannabis trova le sue principali motivazioni per garantire l'accesso uniforme a pazienti che richiedono l'impiego di medicinali magistrali di origine vegetale (evitando il potenziale ricorso a prodotti contraffatti o illegali) e per rendere meno onerosa al SSN l'erogazione di questi medicinali, sino ad allora esclusivamente realizzati con

cannabis di importazione olandese.

Le disposizioni ministeriali sottolineano che le preparazioni magistrali a base di cannabis devono avvenire, in osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP), tramite ripartizione della sostanza attiva in dose e forma di medicamento (es. cartine o buste filtro) secondo le indicazioni fornite dal medico prescrittore. Tali preparazioni possono essere assunte dal paziente per via orale tramite decotto o per via inalatoria mediante un apposito vaporizzatore. Particolare rilevanza è stata posta sulla corretta "personalizzazione" della terapia (quantità di prodotto, numero e intervalli di somministrazione giornaliera) per identificare la corretta posologia che può variare da paziente a paziente. Più controverso risulta essere, ancor oggi, l'impiego di preparazioni costituite dall'oleolito ovvero "soluzione oleosa" che consistono in non meglio specificati estratti di cannabis in olio e/o in altri solventi. Infatti, ad oggi, nessuna Farmacopea Ufficiale prevede tale formulazione e, pertanto, il Decreto impone la titolazione dei principi attivi con specifiche metodologie analitiche per ciascuna preparazione magistrale. Tale disposizione, verosimilmente, ha indotto molte farmacie a desistere dall'allestimento di questa formulazione dati gli elevati costi connessi alla titolazione del preparato.

Con DGR 1428/2016 e s.m.i., in attuazione alla LR 38/2012, la Regione Veneto ha aggiornato le indicazioni per le quali le preparazioni di cannabis sono rimborsate dal Servizio Sanitario Regionale (SSR) previa compilazione di un Piano Terapeutico (PT) da parte di specifici Centri autorizzati. Al di fuori delle indicazioni rimborsate, il costo delle preparazioni magistrali di cannabis, prescrivibili con ricetta medica da rinnovarsi volta per volta, è a totale carico del paziente; la prescrizione può essere fatta da qualsiasi medico. In ottemperanza alle indicazioni ministeriali, la Regione Veneto ha predisposto uno specifico flusso informativo che ciascuna Azienda Ulss deve inviare con cadenza trimestrale.⁴⁻⁶

Nel 2016, il nostro Paese ha avviato una produzione nazionale di cannabis per uso medico presso lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, grazie all'accordo stipulato nel 2014 tra il Ministero della salute e il Ministero della difesa, avente come oggetto la realizzazione del già citato "Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e prepara-

ta per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis”, in modo da garantire l’accesso alle terapie a base di Cannabis in sicurezza e a costi adeguati. Si tratta del prodotto Cannabis FM-2 (contenente THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%), prima sostanza attiva a base di cannabis prodotta in conformità alle direttive europee in materia di medicinali su processo produttivo depositato e controllato, in una officina farmaceutica autorizzata dall’AIFA e la cui distribuzione è autorizzata dall’Organismo statale per la cannabis presso il Ministero della salute.

Dal luglio 2018 è disponibile anche la varietà Cannabis FM-1 (contenente THC 13,0-20,0%; CBD<1%).⁷

Ad oggi, le uniche informazioni disponibili relative al profilo rischio/beneficio delle preparazioni magistrali a base di cannabis in Italia sono molto limitate e riferite a pochi dati aggregati di segnalazioni di sospette reazioni avverse che l’ISS pubblica con cadenza semestrale.⁸ Infine, in merito alle reali conoscenze dei medici sull’uso corretto e razionale della cannabis si hanno informazioni limitatissime, nonostante ne fosse stata prevista una formazione specifica dal suindicato Decreto ministeriale.

Riferimenti Bibliografici

1. Autorizzazione all’immissione in commercio del medicinale per uso umano “Sativex”. GU n. 100 del 30.04.2013 - Suppl. Ordinario n. 33.
2. Legge n. 94 dell’8 aprile 1998: “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. GU n. 86 del 14.04.1998.
3. Decreto 9 novembre 2015. Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972. GU n. 279 del 30.11.2015.
4. Legge Regionale n. 38 del 28 settembre 2012. Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche. BUR n. 82 del 05.10.2012.
5. Delibera della Giunta Regionale n. 1428 del 15 settembre 2016. Aggiornamento della disciplina relativa all’erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche in attuazione delle disposizioni introdotte dal decreto del Ministro della Salute 9 novembre 2015 recante "Funzioni di Or-
- ganismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972". Revisione delle indicazioni di rimborsabilità. BUR n. 94 del 30.09.2016.
6. Delibera della Giunta Regionale n. 750 del 4 giugno 2019. Aggiornamento della disciplina relativa all’erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche in attuazione alle disposizioni introdotte dal decreto legge 16 ottobre 2017, n.148, convertito con modificazioni dalla legge 4 dicembre 2017, n.17. Revisione delle indicazioni di rimborsabilità. BUR n. 65 del 19.06.2019.
7. Ministero della Salute. Medicinali a base di cannabis. Disponibile al sito: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?linkid=11111&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo (accesso verificato il 28.02.2021).
8. Istituto Superiore di Sanità. Cannabis ad uso medico: le relazioni periodiche. Disponibili al sito: <https://www.epicentro.iss.it/cannabis-uso-medico/relazioni-periodiche> (accesso verificato il 28.02.2021).

** Cannabidiolo (Epidyolex® sol orale 100 mg/ml). La rimborsabilità è limitata a pazienti che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due antiepilettici e inoltre sia fallito il trattamento con rufinamide, stiripentolo o topiramato.*

LA GRANDE RAPINA DEI VACCINI

ANNA MARRIOTT AND ALEX MAITLAND (OXFAM) PER THE PEOPLE'S VACCINE ALLIANCE

TRADOTTO DA: [HTTPS://WWW.OXFAMITALIA.ORG/WP-CONTENT/UPLOADS/2021/07/THE-GREAT-VACCINE-ROBBERY-POLICY-BRIEF-FINAL.PDF](https://www.oxfamitalia.org/wp-content/uploads/2021/07/the-great-vaccine-robbery-policy-brief-final.pdf)

Le corporazioni farmaceutiche fanno pagare prezzi eccessivi per i vaccini COVID-19 mentre i paesi ricchi bloccano la via più veloce ed economica alla vaccinazione globale

- I vaccini salvavita per il COVID-19 - finanziati in gran parte dal pubblico - sono stati privatizzati e monopolizzati permettendo alle ditte farmaceutiche di far pagare prezzi eccessivi per i vaccini in modo da massimizzare il profitto. Il costo di una vaccinazione universale contro il COVID-19 potrebbe essere almeno cinque volte inferiore se le aziende farmaceutiche non approfittassero dei loro monopoli sui vaccini COVID.
- Nuove stime del costo di produzione dei vaccini mRNA contro il COVID suggeriscono che questi potrebbero essere prodotti per soli 1,18 dollari a dose. COVAX, il programma istituito per aiutare i paesi a basso e medio reddito ad avere accesso ai vaccini COVID, ha pagato, in media, quasi cinque volte di più per le relative dosi. I prezzi attualmente in vigore suggeriscono che i governi in tutto il mondo stanno pagando da 4 a 24 volte di più di quanto potrebbero per i vaccini COVID-19.
- Le società farmaceutiche sono libere di dare priorità ai contratti più lucrativi con prezzi elevati stipulati con i paesi ricchi a spese dirette della protezione di più vite in più paesi. Nonostante l'aumento delle infezioni e delle morti in molti paesi in via di sviluppo, Pfizer/BioNTech e Moderna hanno destinato più del 90% delle loro forniture ai paesi ricchi. Il programma COVAX e i governi dei paesi in via di sviluppo non possono competere con gli alti prezzi pagati volentieri dai paesi ricchi e quindi vengono spinti in fondo alla lista di coloro che devono essere vaccinati dei vaccini.
- Meno dell'1% delle persone nei paesi a basso reddito ha ricevuto un vaccino.
- I prezzi elevati bloccano l'accesso, riducono la copertura vaccinale, prosciugano i preziosi bilanci pubblici e aumentano i profitti. Pfizer/BioNTech e Moderna stanno facendo pagare ai governi ben 41 miliardi di dollari oltre il costo stimato di produzione. La Colombia potrebbe aver pagato Moderna e Pfizer/BioNTech fino a 375 milioni di dollari per soli 20 milioni di dosi. Il Sudafrica potrebbe aver pagato Pfizer/BioNTech per 177 milioni di dollari.
- Il sovrapprezzo dei vaccini è pure problematico per i bilanci pubblici, anche dei paesi ricchi sotto pressione. Il Regno Unito e gli Stati Uniti potrebbero aver pagato Pfizer/BioNTech e Moderna rispettivamente 1,8 miliardi e 17,4 miliardi di dollari in più rispetto al costo di produzione stimato di questi vaccini, mentre per la Germania la cifra potrebbe raggiungere i 5,8 miliardi di euro. L'UE potrebbe aver pagato 31 miliardi di euro in più rispetto al costo stimato per i vaccini mRNA, equivalente al 19% del bilancio dell'UE per il 2021.
- I bilanci dei governi, che potrebbero essere utilizzati per assumere più operatori sanitari o per affrontare la fame stanno invece creando una ricchezza estrema. Dall'inizio della pandemia, Moderna, BioNTech e CanSino hanno creato almeno nove nuovi miliardari per un ammontare netto totale di 19,3 miliardi di dollari



Cos'è la People's Vaccine Alliance

è un movimento globale di organizzazioni, leader mondiali e attivisti uniti dall'obiettivo comune di fare una campagna per un "vaccino della gente" contro il COVID-19 che sia basato su una conoscenza condivisa e sia liberamente disponibile per tutti, ovunque. Il Peoples Vaccine è sostenuto

da oltre due milioni di attivisti in tutto il mondo e da 175 ex leader mondiali e scienziati vincitori di premi Nobel. www.peoplesvaccine.org

- Rompere i monopoli e permettere la concorrenza generica è una strada collaudata per aumentare la produzione e per ridurre i prezzi dei vaccini e dei medicinali.
- I governi dei paesi ricchi devono smettere di ostacolare ma, al contrario, iniziare a sostenere il percorso più veloce ed economico per la vaccinazione globale, insistendo perché la tecnologia e il know-how del vaccino siano condivisi con il COVID Technology Access Pool dell'OMS, e concordare immediatamente una deroga temporanea alle regole di proprietà intellettuale presso l'organizzazione Mondiale del Commercio per tutti i vaccini COVID-19, i trattamenti e i test.

Paese	Eccesso di spesa potenziale per i vaccini Pfizer/Biontech e Moderna (€milioni)
Belgio	796
Danimarca	399
Francia	4.642
Germania	5.757
Irlanda	339
Italia	4.154
Olanda	1.177
Spagna	3.213
Svezia	694

*delle norme sulla proprietà intellettuale

La People's Vaccine Alliance chiede:

Che i governi dei paesi ricchi redistribuiscano immediatamente le dosi di COVID-19 prima di somministrare i vaccini di richiamo per assicurare che, come minimo, ogni operatore sanitario e tutte le persone considerate a maggior rischio per la malattia siano protette, ovunque. Questo è un'azione temporanea ma cruciale.

Accelerare rapidamente la condivisione del know-how sui vaccini e il trasferimento di tecnologia. Questo deve avvenire attraverso licenze trasparenti non esclusive, aperte al controllo pubblico. Ciò aumenterà la produzione dei vaccini e farà scendere i prezzi.

Per raggiungere questo obiettivo, i governi, specialmente quelli che ospitano ditte farmaceutiche con una comprovata tecnologia per i vaccini devono:

1. Usare urgentemente tutti gli strumenti politici e legali disponibili per insistere affinché le aziende si uniscano al COVID Technology Access Pool (C-TAP) dell'OMS. Questo dovrebbe includere la fornitura di incentivi come il finanziamento del trasferimento di tecnologia.
2. Mettere a disposizione risorse politiche, tecniche, umane e finanziarie al C-TAP per massimizzare efficacia e velocità di funzionamento.
3. Condividere la tecnologia e il know-how dell'mRNA con il nuovo hub sudafricano per il trasferimento tecnologico dell'mRNA su base non esclusiva.
4. Trovare un accordo immediato presso l'Organizzazione Mondiale del Commercio per una sospensione temporanea delle norme sulla proprietà intellettuale relativa a tutte le tecnologie COVID-19, come proposto dai governi di India e Sudafrica. I governi, tra cui il Regno Unito e la Germania, e l'Unione Europea devono smettere di temporeggiare e bloccare la proposta di rinuncia*.
5. Aumentare su larga scala i finanziamenti pubblici per la capacità di produzione nei paesi a basso e medio reddito in modo che questi paesi non siano mai più lasciati dipendere dalla buona volontà dei paesi ricchi per accedere alle tecnologie salvavita e ad altre tecnologie in caso di pandemia.

LE NUOVE INDICAZIONI DELLE GLIFLOZINE NELLO SCOMPENSO E NELL'INSUFFICIENZA RENALE

F. Schmid¹; L. Pivetta²; A. Ossato¹, L. Dal Mas¹, M. Font³

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera. Università di Padova; 2. Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici. Regione Veneto; 3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale. ULSS 9 Scaligera

Le gliflozine sono una classe terapeutica il cui meccanismo d'azione è quello di inibire il co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT2), localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto renale. Gli inibitori SGLT2 impediscono il riassorbimento del glucosio, ne riducono la soglia plasmatica renale e ne aumentano l'escrezione urinaria, con conseguente effetto di riduzione della glicemia [1,2]. Diversamente dagli altri farmaci ipoglicemizzanti orali, il loro meccanismo d'azione è però indipendente sia dalla funzionalità delle cellule β -pancreatiche che dalla sensibilità insulinica [3].

I farmaci inibitori SGLT2 attualmente in commercio in Italia, sia come monocomposti che in associazione, sono canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin, tutti autorizzati come ipoglicemizzanti orali in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Recentemente, alcuni di questi hanno inoltre ottenuto l'autorizzazione dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per due diverse indicazioni, a prescindere dalla compresenza di DMT2 (Vedi Tabella 1):

- Scompensamento cardiaco (SC) con ridotta frazione di eiezione (SCrFE);
- Malattia renale cronica (MRC).

Tabella 1: Gliflozine attualmente in commercio in Italia.

Principio attivo	Specialità	Dosaggi	Altre formulazioni	Diabete mellito tipo 2	Scompensamento cardiaco	Malattia renale cronica
Canagliflozin	Invokana®	100 mg e 300 mg	Canagliflozin+Metformina (Vokanamet®)	Sì		Sì (con DMT2)
Dapagliflozin	Forxiga®,	5 mg e 10 mg	Dapagliflozin+Metformina (Xigduo®); Dapagliflozin+Saxagliptin (Qtern®)	Sì	Sì (con HFrEF)	Sì
Empagliflozin	Jardiance®	10 mg e 25 mg	Empagliflozin+Metformina (Synjardy®); Empagliflozin+Linagliptin (Glyxambi®)	Sì	Sì (con HFrEF)	
Ertugliflozin	Steglatro®	5 mg e 15 mg	Ertugliflozin+Metformina (Segluromet®)	Sì		

Gli studi che sono stati condotti con l'obiettivo di analizzare la sicurezza a livello cardiovascolare delle gliflozine avevano mostrato risultati promettenti su outcome cardiovascolari e renali. In concreto, gli studi EMPA-REG OUTCOME [4], CANVAS Program [5], DECLARE-TIMI 58 [6] e VERTIS CV [7], hanno mostrato una riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC, così come una riduzione del rischio di progressione di malattia renale (tranne nello studio VERTIS CV), con le gliflozine rispetto a placebo, in pazienti con patologia cardiaca accertata o elevato rischio cardiovascolare e DMT2 (Vedi Tabella 2) [8].

Sulla base di questi risultati, sono stati poi effettuati degli studi *ad hoc* per valutare efficacia e sicurezza degli inibitori SGLT2 in pazienti affetti da SC o da MRC, che verranno analizzati nei capitoli seguenti.

Tabella 2: Caratteristiche e risultati principali degli studi di sicurezza cardiovascolare degli inibitori SGLT2.

STUDIO	EMPA-REG OUCOME [4]	CANVAS e CANVAS-R [5]	DECLARE-TIMI 58 [6]	VERTIS CV [7]
N di pazienti randomizzati	7.020	10.142	17.160	8.246
Trattamento	Empagliflozin 10 o 25 mg	Canagliflozin 100 o 300 mg	Dapagliflozin 10 mg	Ertugliflozin 5 o 15 mg
Comparator	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Durata media del follow-up	3,1 anni	2,4 anni	4,2 anni	3 anni
Endpoint primario	MACE-3P*, HR 0.86 (0.74-0.99)	MACE-3P, HR 0.86 (0.75-0.97)	MACE-3P, HR 0.93 (0.84-1.03) Morte CV o ospedalizzazione per SC, HR 0.83 (0.73-0.95)	MACE-3P, HR 0.97 (0.85-1.11)
Ospedalizzazione per SC	HR 0.65 (0.50-0.85)	HR 0.67 (0.52-0.87)	HR 0.73 (0.61-0.88)	HR 0.70 (0.54-0.90)
Endpoint combinato renale [#]	HR 0.54 (0.40-0.75)	HR 0.60 (0.47-0.77)	HR 0.53 (0.43-0.66)	HR 0.81 (0.63-1.04)

CV: cardiovascolare; **HR:** hazard ratio. *MACE-3P (Major Adverse Cardiovascular Events), endpoint composito costituito da morte per causa cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale. #L'endpoint combinato renale varia a seconda dello studio; in generale, comprende il raddoppio della creatinina sierica o una riduzione di eGFR $\geq 50\%$, il raggiungimento di uno stadio finale della malattia renale o morte per cause renali o CV.

LE GLIFLOZINE NELLO SCOMPENSO

CARDIACO

Lo scompenso cardiaco (SC) è un problema di salute pubblica di enorme rilievo e rappresenta la prima causa di ricovero in ospedale negli ultrasessantacinquenni. A soffrire di SC in Italia sono circa 600.000 persone e si stima che la sua prevalenza raddoppi ad ogni decade di età (dopo i 65 anni arriva al 10% circa) [9].

La diagnosi viene effettuata attraverso un'attenta anamnesi e mediante il monitoraggio di diversi marker ematochimici e parametri diagnostici che ne permettono una classificazione a seconda della gravità. A tal proposito, la classificazione NYHA (New York Heart Association) circo-scrive in quattro classi i pazienti con diversi sintomi e gravità di SC [10]:

Classe I: paziente completamente asintomatico;

Classe II: paziente sintomatico con dispnea da sforzo moderato-severo;

Classe III: paziente sintomatico con dispnea da sforzo lieve e recente storia di dispnea a riposo;

Classe IV: paziente sintomatico con dispnea a riposo.

La misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è determinante, non solo per definire la funzionalità cardiaca, ma anche per la potenziale risposta alle terapie

Solitamente determinata attraverso ecocardiogramma, la frazione di eiezione indica la funzione sistolica globale, misurando la quantità di sangue espulsa dal ventricolo sinistro a ogni battito cardiaco (gittata sistolica) rispetto al volume telediastolico (il volume presente all'interno del ventricolo al termine della diastole), espressa in percentuale. In funzione della frazione di eiezione si può distinguere lo SC con frazione di eiezione preservata (SCpFE), tipicamente considerata come $\geq 50\%$, oppure con frazione di eiezione ridotta (SCrFE), tipicamente considerata come $< 40\%$ [10,11].

Tra i marker ematochimici più frequentemente impiegati, c'è la concentrazione plasmatica di peptidi natriuretici, in particolare il NT-proBNP, ossia il frammento ammino-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B, e la sua forma attiva BNP, i cui valori ematici aumentano nei pazienti con SC [10]. Valori di NT-proBNP < 125 pg/mL o di BNP < 35 pg/mL escludono una diagnosi di SC, ma nel caso di valori più elevati il loro valore prognostico è relativo [10]; è necessario, infatti, eseguire un ecocardiogramma per poter identificare possibili alterazioni strutturali e funzionali causate dallo SC e stabilirne la diagnosi, in quanto numerose cause cardiovascolari e non, possono portare ad un aumento del valore dei peptidi natriuretici [10,12].

Il trattamento di elezione è costituito da ACE inibitori in associazione a β -bloccanti e, se il paziente rimane sintomatico, viene suggerita l'aggiunta di spironolattone o eplerenone. Se permane la sintomatologia, in pazienti con SCrFE, viene raccomandata la sostituzione di ACE inibitori con sacubitril/valsartan. Nel caso in cui il paziente non dovesse tollerare il trattamento con ACE inibitori, spironolattone o eplerenone, viene suggerito l'impiego di sartani. Tali trattamenti farmacologici sono raccomandati in associazione a diuretici nei pazienti che presentano sintomi e/o segni di SC [10].

Molto spesso lo SC è associato ad altre comorbidità, come ipertensione, insufficienza renale e DMT2; condizione, quest'ultima, che può rappresentarne non solo la causa, ma anche la conseguenza, a dimostrazione dell'importanza del controllo ottimale della glicemia soprattutto nei pazienti con SC [13]. Recentemente, sulla base degli studi descritti in seguito, empagliflozin e dapagliflozin, hanno ottenuto da EMA l'indicazione per lo SCrFE, estendendo l'indicazione ad una popolazione non diabetica [14,15].

EFFICACIA

Per valutare l'efficacia degli inibitori SGLT2 nei pazienti affetti da SC, sono stati condotti due studi principali: DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced, con dapagliflozin ed empagliflozin rispettivamente, in pazienti con SCrFE (frazione di eiezione $\leq 40\%$), con o senza diagnosi di DMT2 e con livelli elevati di NT-proBNP [16,17]. Tra i pazienti arruolati nel DAPA-HF, il 68% era di classe NYHA II, il 32% di classe III, 1% di classe IV; nello studio EMPEROR-Reduced invece, il 75% era di classe NYHA II, il 24% classe III e 1% classe IV. Ai pazienti inclusi nello studio sono stati somministrati rispettivamente dapagliflozin 10 mg (studio DAPA-HF) ed empagliflozin 10 mg (EMPEROR-Reduced), *versus* placebo. Tra i pazienti arruolati nello studio DAPA-HF, il 45% presentava diagnosi di DMT2 ed era in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti rispetto al 50% in EMPEROR-Reduced. I dettagli sulle caratteristiche dei pazienti e sugli effetti dei farmaci nei differenti sottogruppi di popolazione sono consultabili nella *Tabella 3*.

Per entrambi gli studi, l'endpoint primario era definito come outcome composito, costituito da:

- Un peggioramento dello SC, definito come ricovero non pianificato o visita urgente e successiva somministrazione di una terapia intravenosa per lo SC;
- Morte per cause cardiovascolari.

Al termine del *follow-up*, sia dapagliflozin che empagliflozin hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'outcome primario (*Vedi Tabella 3*) [16,17,18].

Analisi per sottogruppo:

Sia per DAPA-HF che per EMPEROR-Reduced, i dati a supporto della differenza di efficacia tra la terapia con gliflozine e il placebo sono risultati statisticamente significativi solo per la popolazione di pazienti NYHA-II rispetto ai pazienti di classe NYHA-III o IV (test per valutare l'interazione tra i due sottogruppi: $p=0.0087$) [18,19]; tuttavia, questo beneficio osservato potrebbe essere dovuto solamente allo squilibrio numerico dei pazienti all'interno dei sottogruppi analizzati (infatti, i pazienti di classe NYHA III-IV risultavano numericamente inferiori rispetto ai NYHA II) [20]. Il beneficio dato dagli SGLT2 inibitori è stato simile per i pazienti con e senza DMT2 [21].

Tabella 3: Caratteristiche e risultati principali degli studi con inibitori SGLT2 in pazienti con SC o MRC.

Indicazione	Scompenso Cardiaco		Malattia renale cronica	
	DAPA-HF ¹⁶	EMPEROR-Reduced ¹⁷	CREDESCENCE ³²	DAPA-CKD ³³
Studio				
Disegno dello studio	RCT di fase 3, multicentrico, controllato, in doppio-cieco	RCT di fase 3, multicentrico, controllato, in doppio-cieco	RCT di fase 3, multicentrico, controllato, in doppio-cieco	RCT di fase 3, multicentrico, controllato, in doppio-cieco
N di pazienti randomizzati	4.744	3.730	4.401	4.304
Trattamento	Dapagliflozin 10 mg	Empagliflozin 10 mg	Canagliflozin 100 mg	Dapagliflozin 10 mg
Comparator	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Popolazione	45% con DMT2 100% con storia di SC 41% con eGFR<60mL/min/1.73m ²	50% con DMT2 100% con storia di SC 48% con eGFR<60mL/min/1.73m ²	100% con DMT2 15% con storia di SC 59% con eGFR<60mL/min/1.73m ²	67.5% con DMT2 11% con storia di SC 89.5% con eGFR<60mL/min/1.73m ²
Trattamento farmacologico al basale	-beta bloccanti (96%) -diuretici (93%) -spironolattone o eplerenone (71%) -ACE inibitori (93%) -sartani (28%) -sacubitril/valsartan (11%)	-beta bloccanti (98%) -diuretici (86%) -spironolattone o eplerenone (61%) -ACE inibitori o sartani (59%) -sacubitril/valsartan (33%)	-beta bloccanti (40%) -diuretici (47%) -ACE inibitori o sartani (100%)	-diuretici (44%) -ACE inibitori o sartani (98%)
Durata media del <i>follow-up</i>	1,5 anni	1,3 anni	2,6 anni	2,4 anni
Endpoint primario	Morte CV o ospedalizzazione o visita urgente per SC, HR: 0.74 (95% CI: 0.65-0.85; p<0.001)	Morte CV o ospedalizzazione per SC, HR: 0.75 (95% CI: 0.65-0.86; p<0.001)	Outcome composito di peggioramento o stadio finale della malattia renale o morte per cause renali o CV: HR: 0.70 (95% CI: 0.59-0.82; p<0.001)	Outcome composito di peggioramento o stadio finale della malattia renale o morte per cause renali o CV: HR: 0.61 (95% CI: 0.51-0.72; p<0.001)
Morte CV	HR 0.82 (0.69-0.98)	HR 0.92 (0.75-1.12)	HR 0.78 (0.61-1.00) MACE-3P: HR 0.80 (0.67-0.95)	HR 0.81 (0.58-1.12)
Morte per qualsiasi causa	HR 0.83 (0.71-0.97)	HR 0.92 (0.77-1.10)	HR 0.83 (0.68-1.02)	HR 0.69 (0.53-0.88)
Ospedalizzazione per SC	HR 0.70 (0.59-0.82)	HR 0.69 (0.59-0.81)	HR 0.61 (0.47-0.80)	Morte CV o ospedalizzazione per SC: HR 0.71 (0.55-0.92)
Endpoint combinato renale [#]	HR 0.71 (0.44-1.16)	HR 0.50 (0.32-0.77)	HR 0.66 (0.53-0.81)	HR 0.56 (0.45-0.68)

CV: cardiovascolare. #L'endpoint combinato renale varia a seconda dello studio; in generale comprende il raddoppio della creatinina sierica o una riduzione di eGFR ≥50%, il raggiungimento di uno stadio finale della malattia renale o morte per cause renali o CV.

Tabella 4: Principali risultati di sicurezza degli studi EMPEROR-Reduced, DAPA-HF, CREDESCENCE e DAPA-CKD.

Indicazione	Scompenso cardiaco				Malattia renale cronica			
	DAPA-HF ¹⁶		EMPEROR-Reduced ¹⁷		CREDESCENCE ³²		DAPA-CKD ³³	
Studio								
Braccio	Dapagliflozin (n=2368)	Placebo (n=2368)	Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1863)	Canagliflozin (n=2200)	Placebo (n=2197)	Dapagliflozin (n=2149)	Placebo (n=2149)
Eventi avversi	ND	ND	1420 (76%)	1463 (79%)	1784 (81%)	1860 (85%)	ND	ND
Eventi avversi gravi	846 (36%)	951 (40%)	772 (41%)	896 (48%)	737 (34%)	806 (37%)	633 (30%)	729 (34%)
Eventi avversi di interesse								
Amputazioni	13 (<1%)	12 (<1%)	13 (<1%)	10 (<1%)	70 (3%)	63 (3%)	35 (2%)	39 (2%)
Fratture	48 (2%)	47 (2%)	45 (2%)	42 (2%)	67 (3%)	68 (3%)	85 (4%)	69 (3%)
Infezioni genitali micotiche	ND	ND	31 (2%)	12 (<1%)	50 (2%)	13 (<1%)	ND	ND
EA renali	141 (6%)	158 (7%)	175 (9%)	192 (10%)	290 (13%)	388 (18%)	155 (7%)	188 (9%)
Chetoacidosi diabetica	3 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Ipoglicemia grave	4 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)	225 (10%)	240 (11%)	14 (<1%)	28 (1%)
Gangrena di Fournier	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	ND	ND	0	1 (<1%)
Deplezione di volume	170 (7%)	153 (6%)	197 (11%)	184 (10%)	144 (7%)	115 (5%)	127 (6%)	90 (4%)
Sospensione per EA	111 (5%)	116 (5%)	322 (17%)	328 (18%)	267 (12%)	286 (13%)	118 (6%)	123 (6%)
EA con esito fatale	227 (10%)	250 (11%)	181 (10%)	181 (10%)	109 (5%)	122 (6%)	106 (5%)	159 (7%)

SICUREZZA

Il trattamento con gli inibitori SGLT2 dapagliflozin e empagliflozin in pazienti con SCrFE, è risultato essere ben tollerato, con un'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi gravi simile al gruppo placebo.

In entrambi gli studi, inoltre, l'incidenza di eventi avversi di particolare interesse, considerati caratteristici della classe degli inibitori SGLT2, era bilanciata tra il gruppo di trattamento e il rispettivo gruppo placebo (*Vedi Tabella 4*) [18]; eventi di ipoglicemia grave e chetoacidosi diabetica si sono manifestati in rari casi, solo in pazienti diabetici [16,20,22].

Da segnalare, a carico del gruppo trattato con empagliflozin, i casi di infezioni non complicate del tratto genitale, che si sono manifestate in un numero ridotto di pazienti, ma con frequenza maggiore rispetto al gruppo placebo [17].

La percentuale di eventi avversi con esito fatale era simile tra il gruppo trattato con una glicofosina e il gruppo placebo ed in entrambi gli studi è stata attorno al 10%. Il numero di pazienti che ha abbandonato il trattamento a causa di eventi avversi era maggiore nello studio EMPEROR-Reduced rispetto alla studio DAPA-HF ma, per entrambi gli studi, senza differenze tra gruppo sperimentale e placebo (*Vedi Tabella 4*) [16,17].

Studi con Outcome sulla Qualità di vita (in pazienti con scompenso)

Per analizzare gli effetti delle gliflozine su sintomi, stato funzionale e biomarcatori in pazienti con SC sono stati condotti gli studi DEFINE-HF, EMPERIAL (Reduced [NCT03448419] e Preserved [NCT03448406]) e DETERMINE (Reduced [NCT03877237] e Preserved [NCT03877224]) [23,24].

Lo studio DEFINE-HF (n=263) prevedeva l'impiego di dapagliflozin 10 mg (o placebo) in pazienti con SCrFE. L'endpoint primario duale comprendeva sia un'indagine sui livelli di NT-proBNP sia un'analisi del miglioramento della qualità della vita, determinato attraverso il questionario KCCQ-OS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Survival*). I risultati hanno mostrato differenze significative tra i pazienti trattati con dapagliflozin rispetto placebo solamente sul miglioramento della qualità della vita [23].

Gli studi EMPERIAL Reduced (n=312) e Preserved (n=315), hanno valutato l'impiego di empagliflozin 10 mg (o placebo) in pazienti con, rispettivamente, SCrFE e SCpFE. A differenza dello studio DEFINE-HF, l'endpoint primario era costituito dal miglioramento dello stato funzionale, nello specifico dal miglioramento della capacità di fare esercizio, determinato attraverso il test 6MWT (*6-Minutes-Walking-Test Distance*). Entrambi gli studi non hanno mostrato una differenza significativa tra empagliflozin e placebo sul raggiungimento dell'endpoint [24,25].

Gli studi DETERMINE Reduced (n=313) e Preserved (n=504), hanno valutato l'impiego di dapagliflozin 10 mg (o placebo) in pazienti con, rispettivamente, SCrFE e SCpFE.

L'endpoint primario ha determinato i cambiamenti nel test 6MWT, unitamente al cambiamento, dal basale, nel punteggio di due diversi questionari: il KCCQ-TSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Total Symptom Score*) e il KCCQ-PLS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Physical Limitation Score*).

Attualmente sono disponibili solo i risultati del primo studio, che ha mostrato una differenza significativa di dapagliflozin rispetto a placebo solo in relazione a KCCQ-TSS [24].

Sotagliflozin attualmente non è in commercio in Italia. Lo studio SOLOIST-WHF, pur avendo subito un'interruzione precoce per mancanza di fondi dell'azienda sponsor, ha fornito dati potenzialmente utili sull'impiego di inibitori SGLT2 nelle fasi più precoci del trattamento dello SC in pazienti con DMT2 [26].

RUOLO DELLE GLIFLOZINE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

La malattia renale cronica (MRC) viene definita come la presenza di anormalità nella struttura o nella funzionalità renale, della durata di almeno tre mesi. Queste comprendono: velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) <60 mL/min/1.73 m², albuminuria (rapporto albumina/creatinina nelle urine, UACR) ≥30 mg/g, anomalie del sedimento urinario, dell'istologia o dell'*imaging* che suggeriscono un danno renale, disturbi renali tubulari o storia di trapianto renale [27].

La prevalenza di MRC in Italia è risultata essere del 7,5% negli uomini e del 6,5% nelle donne, con una prevalenza maggiore degli stadi iniziali 1 e 2 della MRC (circa il 60%), rispetto agli stadi 3-5 [28]. A livello globale, il diabete è la causa principale di MRC [29]; circa il 40% dei pazienti affetti da DMT2 sviluppa MRC [30]. Per limitare il rischio di andare incontro ad una riduzione della funzionalità renale, è importante un'ottimizzazione del controllo pressorio e glicemico. I trattamenti di elezione per la protezione renale in pazienti affetti da DMT2 sono gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS), che comprendono gli ACE inibitori e i sartani [29]. Il trattamento con RAS inibitori è raccomandato in pazienti con elevata pressione sanguigna, MRC e albuminuria da moderata a severa, in pazienti con o senza diabete.

Data la forte associazione tra albuminuria, progressione della malattia renale e patologie cardiovascolari, i RAS inibitori dovrebbero essere considerati anche in pazienti con diabete, albuminuria e normale pressione sanguigna. In pazienti diabetici che presentano, invece, elevata pressione sanguigna e normale escrezione di albumina, l'efficacia di RAS inibitori nella protezione renale non è provata, e altri antipertensivi possono essere ugualmente efficaci nella riduzione dei rischi di eventi cardiovascolari [29].

Per il controllo glicemico, il trattamento da preferire in prima linea per pazienti affetti da DMT2 e MRC con eGFR ≥30 mL/min/1.73 m² è rappresentato da un inibitore SGLT2 associato a metformina. Nel caso in cui questa combinazione non fosse sufficiente a garantire un corretto controllo glicemico, viene suggerita l'aggiunta di agonisti del recettore del GLP-1, in quanto hanno mostrato una riduzione di eventi cardiovascolari e renali [29].

EFFICACIA

Tra i vari farmaci appartenenti alla classe degli inibitori SGLT2, canagliflozin è approvato, sia da EMA che dalla *Food and Drug Administration* (FDA), per il trattamento di pazienti affetti da DMT2 e nefropatia diabetica con albuminuria, e dapagliflozin è in corso di valutazione da parte di EMA per il trattamento di pazienti affetti da MRC (dapagliflozin è già autorizzato da FDA per questa indicazione).

Lo studio di fase 3 CRENDENCE è stato il primo studio con un inibitore SGLT2 dedicato all'analisi di outcome renali [32]. 4401 pazienti affetti da DMT2 e MRC con albuminuria (tutti i pazienti presentavano nefropatia diabetica), in trattamento con ACE inibitori o sartani, sono stati randomizzati a ricevere canagliflozin 100 mg/die o placebo (*Vedi Tabella 3*). I pazienti dovevano essere affetti da MRC con eGFR ≥ 30 e < 90 mL/min/1.73 m² e UACR > 300 e ≤ 5000 mg/g; Complessivamente, i pazienti presentavano al basale elevata albuminuria e eGFR moderatamente ridotto, con il 59% dei pazienti che presentava valori di eGFR inferiori a 60 mL/min/1.73m² e il 4% inferiori a 30 mL/min/1.73m² [33]. I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione significativa del rischio relativo dell'endpoint primario composito nel gruppo trattato con canagliflozin rispetto al gruppo placebo (*Vedi Tabella 3*), indipendentemente dai valori di eGFR (p interazione tra i sottogruppi=0.44) e dai valori di UACR al basale (p interazione=0.49) [32]. Lo studio è stato interrotto anticipatamente per i promettenti risultati di efficacia in favore degli effetti protettivi a livello renale.

Lo studio DAPA-CKD, è il primo studio di fase 3 a valutare gli eventi a livello renale di un inibitore SGLT2, dapagliflozin rispetto placebo, in pazienti con MRC e albuminuria, indipendentemente dalla compresenza di diabete. I pazienti dovevano presentare eGFR ≥ 25 e ≤ 75 mL/min/1.73 m² e UACR ≥ 200 e ≤ 5000 mg/g [34]. Tutti i pazienti avevano una ridotta funzionalità renale ed erano in trattamento con dose stabile di ACE inibitori o di sartani. Il 67.5% dei pazienti era affetto da DMT2, essendo la nefropatia diabetica la causa più frequente di MRC. Nei pazienti non diabetici, le cause più comuni di MRC erano glomerulonefrite e nefropatia ischemica o ipertensiva [34,35]. Rispetto ai pazienti con diabete, i pazienti non diabetici presentavano valori medi di eGFR e UACR più bassi [34,36]. I pazienti che al basale presentavano valori di eGFR inferiori a 60 mL/min/1.73m² erano l'89% circa e quelli con eGFR inferiore a

30 mL/min/1.73m² il 14%, ed erano numericamente maggiori rispetto alla popolazione dello studio CRENDENCE [32,34].

Dapagliflozin ha portato ad una riduzione significativa del rischio dell'endpoint primario rispetto al gruppo placebo (*Vedi Tabella 3*), anche in pazienti con eGFR < 45 mL/min/1.73m² e indipendentemente dalla compresenza di diabete (p interazione=0.24) [34,35,36]; anche questo studio è stato interrotto anticipatamente per i promettenti risultati di efficacia in favore degli effetti protettivi a livello renale [34].

In entrambi gli studi si è osservata, durante le prime settimane di trattamento, una maggiore riduzione del valore medio di eGFR nei pazienti trattati con canagliflozin o dapagliflozin rispetto a placebo, indipendentemente dal valore di eGFR al basale. Successivamente, durante il trattamento continuativo, il valore di eGFR medio è diminuito più lentamente nel gruppo trattato con un inibitore SGLT2 rispetto a placebo, con una differenza annua a favore del trattamento con gliflozine [32,34].

Attualmente è in corso un ulteriore studio clinico, EMPA-Kidney (NCT03594110), con lo scopo di investigare gli effetti di empagliflozin sulla progressione della malattia renale e morte cardiovascolare in pazienti con MRC. Lo studio include anche pazienti con eGFR compreso tra 25 e 45 mL/min/1.73m² che non presentano albuminuria; i risultati potranno quindi aiutarci a comprendere gli effetti degli inibitori SGLT2 in pazienti con ridotta eGFR ma con normoalbuminuria [36].

*Lo stadio finale della malattia renale è stato definito come inizio o mantenimento della dialisi per almeno un mese (30 giorni per lo studio CRENDENCE e 28 per lo studio DAPA-CKD), trapianto renale, oppure eGFR < 15 mL/min/1.73 m² mantenuto per almeno un mese (30 giorni per lo studio CRENDENCE e 28 per lo studio DAPA-CKD).

SICUREZZA

Il trattamento con gli inibitori SGLT2 canagliflozin e dapagliflozin, in pazienti con MRC, è risultato essere ben tollerato, con un'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi gravi simile al gruppo placebo [32,34]. In entrambi gli studi, l'incidenza di eventi avversi di particolare interesse, considerati caratteristici della classe degli inibitori SGLT2, era bilanciata tra il gruppo di trattamento e il rispettivo gruppo placebo (*Vedi Tabella 4*).

Da segnalare, a carico del gruppo trattato con canagliflozin, i casi di infezioni genitali micotiche, che si sono manifestate in un numero ridotto di pazienti, ma con frequenza maggiore rispetto al gruppo placebo [32]. Nello studio CREDENCE, il tasso di chetoacidosi diabetica era basso in entrambi i gruppi ma maggiore nei pazienti trattati con canagliflozin (11 pazienti, <1%) rispetto a placebo (1 paziente, <1%) [32]. Nello studio DAPA-CKD, invece, non sono stati riportati casi di chetoacidosi diabetica né di gangrena di Fournier in pazienti trattati con dapagliflozin; questi eventi sono stati riscontrati rispettivamente in uno (<1%) e due (<1%) pazienti nel gruppo placebo [34]. Non si sono manifestati eventi di ipoglicemia grave in pazienti non diabetici [31].

Nello studio CREDENCE è stata riscontrata una maggiore incidenza di ipoglicemia grave rispetto allo studio DAPA-CKD, probabilmente a causa del fatto che tutti i pazienti inclusi nello studio erano affetti da DMT2, più a rischio di manifestare questo tipo di eventi. Il numero di pazienti che ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi e il numero di eventi avversi con esito fatale erano simili tra il gruppo sperimentale e il gruppo placebo. Da sottolineare, il numero di pazienti che ha abbandonato il trattamento a causa di eventi avversi era maggiore nello studio CREDENCE rispetto allo studio DAPA-CKD (Vedi Tabella 4) [32,34,37].

CONSIDERAZIONI FINALI

Gli inibitori SGLT2 sono stati inizialmente commercializzati come ipoglicemizzanti orali per il trattamento di pazienti affetti da DMT2. Recentemente, la loro indicazione è stata estesa anche a pazienti con SCrFE e a pazienti con MRC.

I principali studi a supporto di queste indicazioni hanno mostrato una riduzione delle ospedalizzazioni per SC e delle morti per causa cardiovascolare in pazienti con SC e un rallentamento del raggiungimento dello stadio terminale di malattia renale in pazienti affetti da MRC, portando ad una notevole estensione dell'indicazione di questi farmaci.

Attualmente, la scheda tecnica delle gliflozine ne limita l'utilizzo a pazienti con eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² e ne raccomanda l'interruzione quando il valore di eGFR è costantemente inferiore a 45 mL/min/1.73m²; gli studi in pazienti affetti da MRC trattati con canagliflozin e dapagliflozin hanno però mostrato un beneficio a livello renale anche con eGFR >25-30 mL/min/1.73m² e potrebbero portare ad un cambiamento nelle limitazioni d'uso di questi farmaci [31].

Il trattamento con gli inibitori SGLT2 è stato complessivamente ben tollerato: gli effetti collaterali gravi tipici di questa classe di farmaci si sono verificati in una percentuale ridotta di pazienti e, in generale, l'incidenza di eventi avversi e eventi avversi gravi si è verificata in maniera simile tra il gruppo sperimentale e il placebo.

Le raccomandazioni di uso degli inibitori SGLT2 (gliflozine) in pazienti adulti diabetici (DMT2), secondo recenti linee guida internazionali [38], sono state modulate in funzione della stratificazione del rischio nel seguente modo:

-in pazienti con \leq tre fattori di rischio cardiovascolare, senza patologia cardiovascolare o MRC accertata: **suggerimento a non utilizzare gli inibitori SGLT2.**

-in pazienti con \geq tre fattori di rischio cardiovascolare, senza patologia cardiovascolare o MRC accertata: **suggerimento ad utilizzare gli inibitori SGLT2.**

-in pazienti con patologia cardiovascolare o MRC accertata: **suggerimento ad utilizzare gli inibitori SGLT2.**

-in pazienti con patologia cardiovascolare e MRC accertate: **raccomandazione ad utilizzare gli inibitori SGLT2.**

-in pazienti per i quali si vuole ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e renali: **suggerimento ad utilizzare gli inibitori SGLT2.**

Il recente aggiornamento delle linee guida europee (ESC) per il trattamento dello SC, raccomanda l'utilizzo degli inibitori SGLT2 dapagliflozin e empagliflozin in tutti i pazienti con SCrFE, in aggiunta alla terapia con ACE inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina, β -bloccanti e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi indipendentemente dalla concomitante presenza di diabete³⁹.

Riferimenti Bibliografici

- [1]. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetol.* 2018; 61(10):2079-2086
- [2]. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E et al. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2965
- [3]. Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):623-642
- [4]. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128
- [5]. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657
- [6]. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357
- [7]. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425-1435.
- [8]. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/c_e_v_i_m_e_i_n_f_a_c_2_0_2_0/e_s_d_e_f/a_d_j_u_n_t_o_s/INFAC_Vol_28_4_castellano_def.pdf
- [9]. https://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=43&area=Malattie_cardiovascolari
- [10]. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200
- [11]. Murphy SP, Nasrien EI, Januzzi Jr JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2020;324(5):488–504
- [12]. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/c_e_v_i_m_e_i_n_f_a_c_2_0_2_0/e_s_d_e_f/a_d_j_u_n_t_o_s/INFAC_Vol_28_4_castellano_def.pdf
- [13]. Udell JA, Cavender MA, Deepak LB et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):356-66
- [14]. Agenzia Italiana del Farmaco. Banca dati. In https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000092_043443_RCP.pdf&sys=m0b1l3
- [15]. Agenzia Italiana del Farmaco. In https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfdownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_042494
- [16]. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995-2008
- [17]. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiac and renal outcomes with empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;383: 1413-24
- [18]. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-829
- [19]. García P, Goñi O, Irigoyen I et al. Glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Tratamiento hipoglucemiante en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca.* *Bol Inf Farmacoter Navar.* 2020;28(4):1-27
- [20]. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context.* 2020;8;9:2019-11-3
- [21]. Verma S, McGuire DK, Kosiborod MN. Two Tales: One Story. *Circulation.* 2020;142:2201–2204
- [22]. European Medicines Agency. In https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [23]. Nassif ME, Windsor SL, Tang F et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2019;140:1463–1476
- [24]. Clinical Trials.gov. In <https://www.clinicaltrials.gov>
- [25]. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure.* 2020; 22:1495-1503
- [26]. Bhatt DL, Szarek M, Steg G et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117-128
- [27]. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019;322(13):1294–1304

- [28]. Ministero della Salute. In https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf
- [29]. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2021;174:385-394
- [30]. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2): 255–323
- [31]. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_4_castellano_def.pdf
- [32]. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306
- [33]. Giorgino F, Vora J, Fenici P et al. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19:196.
- [34]. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46.
- [35]. Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC: Basic to Translational Science.* 2021;6(1):74-77.
- [36]. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:22-31.
- [37]. European Public Assessment Report — EMA. In https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/invokana-h-c-2649-ii-46-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [38]. Li S, Vandvik PO, Lytvyn L et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2021; 373:n1091.
- [39] McDonagh T, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 00,1-128

ATTUALITÀ IN TERAPIA

ANDEXANET ALFA

CODICE ATC: V03AB38: antidoti.

ONDEXXYA* 200 mg - polvere per soluzione per infusione - uso endovenoso– 4 flaconcini.

PREZZO: € 23.407,34 (al pubblico), € 14.182,08 (ex factory)

TITOLARE AIC: Alexion pharma Italy.

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: C (nn) - classe C non negoziata.

TIPO DI RICETTA: OSP1 (medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile).

Data di autorizzazione europea: 26 aprile 2019. In commercio in Italia dal 14/06/2021.

INDICAZIONE: per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate.

POSOLOGIA: andexanet alfa viene somministrato sotto forma di bolo endovenoso a una velocità target di circa 30 mg/min in 15 minuti (dose bassa) o 30 minuti (dose elevata), seguito da un'infusione continua di 4 mg/min (dose bassa) o 8 mg/min (dose elevata) per 120 minuti. I fattori discriminanti per la scelta del dosaggio (alto o basso), si basano sulla dose di apixaban o rivaroxaban somministrata al paziente al momento dell'inversione della terapia anticoagulante e sul tempo trascorso dall'ultima dose. Nello specifico, il dosaggio elevato è indicato se il NAO è stato assunto al dosaggio più alto (indipendentemente se apixaban o rivaroxaban), e meno di 8 ore prima dell'assunzione di Ondexxya. Inoltre, non è necessario adeguare il dosaggio in pazienti anziani e non si raccomanda alcun adattamento della dose in pazienti con compromissione epatica e/o renale. Per quanto riguarda i soggetti pediatrici, non ci sono dati in merito¹.

LIMITAZIONI D'USO: andexanet alfa non è indicato per il pretrattamento in chirurgia di urgenza. L'uso per l'inversione di edoxaban o enoxaparina non è raccomandato a causa della mancanza di dati. Andexanet alfa non inverte gli effetti degli inibitori non FXa.

BACKGROUND:

Andexanet alfa è una forma ricombinante della proteina FXa (fattore Xa delle coagulazione), ottenuta da cellule ovariche di criceto cinese, priva di attività enzimatica ma che mantiene l'abilità di legare gli inibitori di FXa, approvata per l'inversione degli effetti anticoagulanti di apixaban e rivaroxaban (nuovi anticoagulanti orali diretti [DOAC]), in pazienti con emorragie incontrollate o potenzialmente fatali^{1,2}.

Il primo antidoto per dabigatran (inibitore diretto della trombina; idarucizumab - Praxbind®) è stato introdotto nel 2017. A luglio 2019, l'EMA ha approvato andexanet alfa come primo antidoto per emorragie indotte da inibitori del fattore Xa, ma è arrivato in commercio in Italia a giugno 2021.

Il sanguinamento maggiore da anticoagulanti è associato ad un aumentato rischio di morte, indipendente dalla classe di anticoagulanti utilizzati. Pazienti che ricevono inibitori del FXa. Inoltre, hanno anche un aumentato rischio di sanguinamento nel caso in cui sia necessario un intervento chirurgico d'urgenza³⁻⁵.

A tal proposito, le strategie terapeutiche preesistenti comprendevano agenti antifibrinolitici (acido tranexamico) e terapie con fattori della coagulazione (concentrati del complesso pro-trombinico (PCC), e Fattore VIIa ricombinante (r-FVIIa), utilizzati come off label^{6,7}.

EFFICACIA

Andexanet alfa è stato approvato sulla base dei risultati di due studi di fase 3, ANNEXA-A e ANNEXA-R, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di andexanet alfa nell'invertire rispettivamente l'effetto di apixaban e rivaroxaban in volontari sani.³ Sono stati inoltre valutati i risultati ad interim di uno studio completato a settembre 2020, ANNEXA-4, che ha analizzato l'inversione di apixaban, rivaroxaban, edoxaban ed enoxaparina in pazienti che presentavano un

sanguinamento acuto maggiore entro 18 ore dall'ultima dose di un inibitore del fattore Xa^{6,8,9}.

ANNEXA-A e ANNEXA-R³ sono due trials randomizzati, in doppio cieco vs placebo. I soggetti arruolati assumevano apixaban (5 mg due volte al giorno per 3,5 giorni), rivaroxaban (20 mg al giorno per 4 giorni) assegnati casualmente per ricevere andexanet o placebo. (vedi tabella 1).

Ogni studio è stato eseguito in due fasi che hanno valutato la somministrazione di andexanet alfa prima in bolo endovenoso singolarmente (400 mg in ANNEXA-A e 800 mg in ANNEXA-R) poi in bolo endovenoso seguito da infusione continua per 120 minuti (4 mg/min in ANNEXA-A e 8 mg/min in ANNEXA-R).

Lo studio ANNEXA-4 (14-505, NCT02329327) invece, è uno studio di fase III, multicentrico, prospettico, open-label che ha valutato 352 pazienti con sanguinamento acuto maggiore nelle 18 ore successive alla somministrazione dei DOAC [apixaban (10 mg/die, N=194), rivaroxaban (20 mg/die N=128), edoxaban (30 mg/die, N=5; 10 mg/die, N=5) ed enoxaparina (1mg/kg, N=20)]. Tutti i pazienti hanno ricevuto un bolo di andexanet alfa seguito da due ore di infusione del farmaco e sono stati seguiti per 30 giorni dopo la somministrazione.

Il sottogruppo di pazienti di ANNEXA-4 con emorragia intracranica (ICrH) spontanea o traumatica è stato valutato in una recente pubblicazione⁶. Questi pazienti erano sottoposti ad una TC o RMN due ore prima, un'ora e 12 ore dopo la somministrazione di andexanet alfa per valutare anatomicamente l'evoluzione dell'emorragia.

Tabella I: Risultati di efficacia studio ANNEXA-A, ANNEXA-R³, ANNEXA-4 e sottogruppo (ICrH spontanee e traumatiche)^{6,9}

Studio	Popolazione	N	Trattamento	Controllo	Endpoint primari	Risultati dopo bolo	Risultati dopo bolo+infusione
ANNEXA-A	volontari sani di età compresa tra i 50 ed i 75 anni	65	apixaban + andexanet alfa (N=48)	apixaban + placebo (N=17)	% di riduzione di attività del DOAC dal basale* al nadir**	94±2% vs 21±9%; p<0.001	92±3% vs 33±6%; p<0.001
ANNEXA-R		80	rivaroxaban + andexanet alfa (N=53)	rivaroxaban + placebo (N=27)	DOAC dal basale* al nadir**	92±11% vs 18±15%; p<0.001	97±2% vs 45±12%; p<0.001
ANNEXA-4	pazienti età media di 75 anni, con sanguinamento acuto entro 18 ore da DOAC	352	apixaban + andexanet alfa (N=134); rivaroxaban + andexanet alfa (N=100); enoxaparina + andexanet alfa (N=16)	% di riduzione di attività del DOAC dal basale* al nadir**	apixaban: 92% (CI 95%; 91-93); rivaroxaban: 92% (CI 95%; 88-94); enoxaparina: 75% (CI 95%, 66-79)		
				% di pazienti con buona o eccellente efficacia emostatica nelle 12 ore dopo l'infusione	204/249 pazienti (82%; CI 95%, 78-87)		

Tra i 227 pazienti con emorragia intracranica (CrHm) in 99 casi l'emorragia era spontanea e in 72 traumatica. I risultati per il primo end point mostrano una riduzione di attività del DOAC per apixaban del 93,8% e del 92,6% per rivaroxaban.

Per il secondo end point, il 78,6% dei pazienti con emorragia spontanea mostra una efficacia emostatica buona o eccellente nelle 12 ore successive all'infusione, del 83% nei pazienti con emorragia traumatica.

SICUREZZA

Negli studi ANNEXA-A ed ANNEXA-R non sono stati riportati eventi avversi severi e/o trombotici, ma solo eventi avversi di entità moderata correlati alla somministrazione di andexanet alfa, riscontrati entro poche ore dalla somministrazione.

Nello studio ANNEXA-4, sono stati riscontrati in 42 pazienti (11,93%) eventi trombotici entro i 30 giorni di follow up dopo iniezione di andexanet alfa.

Nei pazienti con emorragia intracranica con buona/ eccellente attività emostatica la mortalità è stata del 12,7% rispetto al 26,3% dei pazienti con poca/nessuna attività emostatica.

141 pazienti (62.1%) hanno ripreso la terapia anticoagulante con una mediana di 3 giorni dopo il trattamento con andexanet alfa.

In nessuno degli studi sono stati riscontrati anticorpi per il fattore X o Xa o anticorpi neutralizzanti contro andexanet alfa.

Anticorpi non neutralizzanti contro andexanet alfa invece, sono stati riscontrati nel 10% dei pazienti dello studio ANNEXA-4. Tali anticorpi erano a basso titolo e senza conseguenze cliniche rilevanti.¹¹

Tabella II: Eventi avversi totali correlati alla somministrazione di andexanet alfa in ANNEXA-A e ANNEXA-R ^{3,10,11}

Evento	Apixaban (N=48)		Rivaroxaban (N=53)		Placebo (N=44)
	Bolo (N=24)	Bolo+infusione (N=24)	Bolo (N=27)	Bolo+infusione (N=26)	
N. Eventi Totali	7	9	5	5	7

Tabella III: Risultati di sicurezza studio ANNEXA-4 e sottogruppo ICrH spontanee e traumatiche ^{6,9}

Evento	n. di pazienti (%)	
	ANNEXA-4 (pop. tot. 352)	Sottogruppo ICrH (pop. tot. 227)
Eventi trombotici totali entro 30 giorni	42 (11,93%)	21 (9,3%)
Mortalità totale entro i 30 giorni	54 (15,4%)	37 (16,3%)

*Alcuni pazienti hanno avuto più di un evento trombotico.

VISTO DAGLI ALTRI (AGENZIE DI HTA)

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)

L'uso di andexanet alfa in Scozia, è provvisoriamente accettato (sarà oggetto di rivalutazione), per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto FXa (apixaban o rivaroxaban) quando è necessaria l'inversione dell'anticoagulazione a causa di sanguinamento incontrollato o potenzialmente fatale.

Applicato solo nel contesto di uno schema approvato per singolo paziente basato su un'analisi di costo-efficacia, valutando il prezzo di eventuali equivalenti¹³.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)

Andexanet alfa è raccomandato come opzione per invertire l'anticoagulazione da apixaban o rivaroxaban negli adulti con rischio di vita o sanguinamento incontrollato, solo se c'è un'emorragia gastrointestinale e secondo uno specifico accordo commerciale.

L'utilizzo nelle emorragie intracraniche, è raccomandato solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche randomizzate¹⁴.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG)

Andexanet alfa è stato approvato "in condizioni speciali" per il trattamento di pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del FXa (apixaban o rivaroxaban) con emorragie pericolose per la vita o incontrollabili¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Ondexxya https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005100_047822_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3 (ultimo accesso 4 agosto 2021).
2. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Emerg Med.* 2016 Nov;34(11S):3-8. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.046. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27697439.
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015 Dec 17;373(25):2413-24.
4. Sovereign PC, HA van den Ham, Huerta C, et al. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:988–1000.
5. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Botalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017 Nov 28;359:j5058.
6. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, Nakamya J, Xu L, Milling TJ Jr, Ohara T, Goldstein JN, Middeldorp S, Verhamme P, Lopez-Sendon JL, Conley PB, Curnutte JT, Eikelboom JW, Crowther M, Connolly SJ; ANNEXA-4 Investigators. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke.* 2021 Jun;52(6):2096-2105.
7. Sobolewski KA, Brophy A, Choi SC, Opsha Y. Real-World Observational Review of Andexanet Alfa Prescribing and Utilization Outcomes at a Community Teaching Hospital. *Crit Care Explor.* 2021 Apr 2;3(4):e0356.
8. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M., ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016 Sep 22;375(12):1131-41.
9. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1326-1335.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02207725?term=NCT02207725&draw=2&rank=1> (ultimo accesso 11 agosto 2021).
11. Ondexxya. Epar. EMA. In: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0220725?cond=NCT0220725&draw=2&rank=1> (ultimo accesso 11 agosto 2021).
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf (ultimo accesso 13 agosto 2021).
13. Andexanet alfa. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5372/andexanet-alfa-ondexxya-final-august-2020-amended-180820-for-website.pdf> (ultimo accesso 5 agosto 2021).
14. Andexanet alfa. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta697/resources/andexanet-alfa-for-reversing-anticoagulation-from-apixaban-or-rivaroxaban-pdf-82609445558725>. (ultimo accesso il 5 agosto 2021).
15. Andexanet alfa. IQWiG. https://www.iqwig.de/download/a20-02_andexanet-alfa_addendum-to-commission-a19-76_v1-0.pdf?rev=184423 (ultimo accesso 5 agosto 2021).

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 16 Giugno al 31 Agosto 2021

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

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Cannabidiolo	<p>Epidyolex® GW Pharma Italy os soluz 100 mg/ml 100 ml (€ 1.045,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A PT PHT Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pediatra, neurologo, neuropsichiatra infantile)</p> <p><i>Innovazione terapeutica condizionata</i> In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Il farmaco è indicato, come terapia aggiuntiva in associazione con clobazam per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.</p> <p>La rimborsabilità è limitata al trattamento dei pazienti che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due diversi farmaci antiepilettici e inoltre sia fallito il trattamento con almeno uno dei seguenti farmaci: rufinamide, stiripentolo o topiramato</p>
Fluorouracile	<p>Tolerak® Pierre Fabre Crema 40 mg/g 20 g (€ 72,99)</p> <p>Classe: A Nota Aifa 95 Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)</p>	<p>Trattamento topico della cheratosi attinica non ipercheratosica, non ipertrofica (grado I e II della scala di Olsen) del viso, delle orecchie e/o del cuoio capelluto negli adulti.</p> <p>Secondo la Nota AIFA 95 la prescrizione è limitata a pazienti adulti immunocompetenti con lesioni multiple in numero ≥ 6</p>
Semaglutide	<p>Rybelsus® Novo Nordisk 30 cpr 3 mg (€ 197,73) 30 cpr 7 mg (€ 197,73) 30 cpr 14 mg (€ 197,73)</p> <p>Classe: A Ricetta: PHT PT AIFA RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, diabetologo, geriatra)</p> <p>In commercio precedentemente esisteva solo la formulazione sottocutanea</p>	<p>Trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato, per migliorare il controllo glicemico in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:</p> <p>come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del diabete.</p> <p>La rimborsabilità è limitata in associazione duplice o tripla ad altri ipoglicemizzanti o insulina basale alle seguenti condizioni:</p> <p>In pazienti senza pregresso evento cardiovascolare, l'ultimo valore di HbA_{1c} deve risultare ≥ 7% (53 mmol/mol).</p>

<p>Semaglutide (cont)</p>	<p>Rybelsus® Novo Nordisk 30 cpr 3 mg (€ 197,73) 30 cpr 7 mg (€ 197,73) 30 cpr 14 mg (€ 197,73)</p> <p>Classe: A Ricetta: PHT PT AIFA RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, diabetologo, geriatra)</p> <p>In commercio precedentemente esisteva solo la formulazione sottocutanea</p>	<p>In pazienti con pregresso evento cardiovascolare o ad alto* rischio cardiovascolare, con prescrizione non vincolata dai valori di HbA_{1c}.</p> <p>In aggiunta ai punti precedenti, il paziente deve presentare un rischio aumentato di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.</p> <p>I farmaci che si possono associare sono i seguenti: metformina, pioglitazone, sulfonilurea, <u>glifozina</u>, insulina basale, metformina e pioglitazone, metformina e sulfanilurea, <u>metformina e glifozina</u>, metformina e insulina basale (semaglutide somministrata per via sottocutanea non può essere associata ad una glifozina)</p> <p>*Si definiscono soggetti ad alto rischio cardiovascolare coloro che presentano una probabilità, calcolata mediante le carte italiane del rischio cardiovascolare, ≥ 20% di presentare un evento CV fatale o non fatale nei successivi 10 anni (http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp).</p>
----------------------------------	--	--

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Avapritinib</p>	<p>Ayvakit® Blueprint Medicines 30 cpr riv 100 mg (€ 64.000) 30 cpr riv 200 mg (€ 64.000) 30 cpr riv 300 mg (€ 64.000)</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 reseccabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V.</p>
<p>Belantamab mafodotin</p>	<p>Blenrep® Glaxosmithkline ev 1 fl polv 100 mg (€ 14.441,11)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>In monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione di malattia all'ultima terapia.</p>

Principi attivi	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazione terapeutica
Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ codificante per il gene umano aril-sulfatasi A (ARSA)	Libmeldy® Orchard Therapeutics ev 2-10 x 10 ⁶ cellule/ml dispersion per infusione (€ 4.282.304,95) Classe: CNN Ricetta: OSP	Tattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: - nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia, - nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo.
Risdiplam	Evryrdi® Roche sol orale 0,75mg/ml +2 siringhe da 6 ml + 2 sir da 12 ml (€ 18.227,00) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri autorizzati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da atrofia muscolare spinale)	Tattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2.
Selpercatinib	Retsevmo® Eli Lilly 60 cps 40 mg (€ 4.231,83) 60 cps 80 mg (€ 8.463,66) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	Come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con: cancro del <u>p polmone non a piccole cellule (NSCLC)</u> avanzato RET fusione-positivo che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino; cancro della <u>tiroide avanzato</u> RET fusione-positivo che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con sorafenib e/o lenvatinib Il farmaco come monoterapia è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti di età ≥ 12anni con <u>cancro midollare della tiroide</u> (MTC) avanzato con mutazione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con cabozantinib e/o vandetanib.
Sotrovimab	Sotrovimab® Glaxosmithkline ev 500 mg/8 ml (prezzo a discrezione) Classe: NC Scheda di monitoraggio AIFA La prescrivibilità è limitata ai medici operanti nelle strutture identificate a livello locale per la somministrazione	Tattamento 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 (unica infusione); Il farmaco ha un'attività antivirale nei confronti della variante alfa e beta

Nuovi farmaci equivalenti:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
CABAZITAXEL Taxani L01CD04	Cabazitaxel Accord [®] e Dr Reddys [®] ev 60 mg Classe H OSP	€ 2.712,19 (- 32% rispetto a Jevtana [®] il cui costo è di € 3.971,00)	In associazione con prednisone o prednisolone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione precedentemente trattato con un regime contenente docetaxel.
EZETIMIBE/ATORVASTATINA Sostanze modificatrici dei lipidi C10BA05	Ezetimibe/ Atorvastatina Doc [®] e Ancilleg Sandoz [®] 30 cps 10 + 10 mg 30 cps 10 + 20 mg 30 cps 10 + 40 mg Classe A RR Nota AIFA 13	€ 10,30 € 11,83 € 12,50 Le altre specialità Atozet, Kexrolt e Orvatex (10 – 40 mg) sono in Classe C ed il costo è di € 86,04	Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria, in aggiunta alla dieta, come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati insieme con lo stesso dosaggio dell'associazione a dose fissa, ma come medicinali diversi.
SORAFENIB Inibitori della proteina chinasi L01EX02	Sorafenib EG [®] , Medac [®] , Mylan [®] , Teva [®] , Zentiva [®] 112 cpr riv 200 mg Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, epatologo, gastroenterologo, internista)	€ 2.195,66 (- 32% rispetto a Nexavar [®] il cui costo è di € 3.214,71)	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento dell'epatocarcinoma; • trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.

Nuovo dosaggi o di farmaco equivalente

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
TACROLIMUS Immunosoppressori L04AD02	Conferoport Sandoz [®] 30 cps 2 mg RP Classe A RNR PT PHT	€ 88,36	<ul style="list-style-type: none"> • Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti adulti riceventi trapianto allogenico di fegato o rene; • Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressori nei pazienti adulti.

Equivalenti a minor costo

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p>DICLOFENAC</p> <p>Antinfiammatori S01BC03</p>	<p>Dicloftil Farmigea®</p> <p>Coll 1 mg/ml 10 ml</p> <p>Classe C RR</p>	<p>€ 16,50 (il costo di Voltaren Oftabak® è di 18,45)</p>	<p>Trattamento degli stati infiammatori eventualmente dolorosi, e non su base infettiva, a carico del segmento anteriore dell'occhio, in particolare per interventi di cataratta</p>
<p>FENTANIL</p> <p>Opioidi N02AB03</p>	<p>Dogetic® Sandoz 10 cpr sublinguali 100 mcg 200 mcg 300 mcg 400 mcg</p> <p>Classe A RNR (utilizzabile nella terapia del dolore)</p>	<p>€ 53,25 (-37% rispetto a Abstral® il cui costo è di € 85,05)</p>	<p>Gestione del dolore episodico intenso nei pazienti adulti già in terapia a base di oppiacei per il dolore cronico da cancro. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore cronico persistente diversamente controllato.</p>
<p>RIVASTIGMINA</p> <p>Anticolinesterasici N06AD03</p>	<p>Rivastigmina Zentiva®</p> <p>30 cerotti 13,3 mg</p> <p>Classe A PT PHT Nota Aifa 85 RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, geriatra e psichiatra)</p>	<p>€ 56,53 (il costo di Rivastigmina Doc® è di € 79,14, mentre il costo di Exelon® è di € 102,78)</p>	<p>Trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave</p>

Riclassificazione dalla classe CNN:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
AVATROMBO-PAG Antiemorragici B02BX08	Doptelet® Swedish Orphan Biovitrum 10 cpr riv 20 mg 15 cpr riv 20 mg Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo, internista, gastroenterologo)	€ 822,19 € 1.233,27	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva; trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) primaria cronica nei pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).
CEFIDEROCOL Antibatterici per uso sistemico J01DI04	Fetroja® Shionogi ev 1 g polv 10 fl Classe H OSP Scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva <i>Innovazione terapeutica condizionata</i>	€ 1.353,75	Trattamento delle infezioni dovute a organismi aerobi gram-negativi negli adulti con opzioni terapeutiche limitate. La rimborsabilità è limitata al trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi
CITICOLINA Psicoanalettici N06BX06	Trausan® Piam Farmaceutici 10 buste 1 g 30 buste 1 g Classe C RR	€ 25,50 € 72,50	Trattamento di disturbi neurologici e cognitivi associati a: <ul style="list-style-type: none"> accidenti cerebrovascolari; lesioni cerebrali traumatiche.

NUOVI FARMACI off-label INCLUSI NELLA L.648/96 Dal 18 Giugno al 31 Agosto 2021

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

Medicinale	Indicazione L. 648/96	Tipo di modifica Entrata in vigore	Riferimento nor- mativo
Peginterferone alfa 2 a (Pegasis®)	Trattamento della leucemia a cellule capellute	Inserimento nell'Allegato 3 (farmaci per il trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche) 19/06/2021	Determina del 09.06.21 pubblicata in G.U. n. 144 del 18.06.21
Triptorelina sc	Pubertà precoce centrale nei pazienti che presentano un sospetto	Inserimento nell'Allegato P7 (farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni) 02/07/2021	Determina del 23.06.21 pubblicata in G.U. n. 156 del 01.07.21
Oxaliplatino in associazione a fluoropirimidina	Trattamento neoadiuvante del tumore del retto localmente avanzato	Inserimento 02/07/2021	Determina del 23.06.21 pubblicata in G.U. n. 156 del 01.07.21
Irinotecan in associazione a fluoropirimidina e oxaliplatino	Trattamento neoadiuvante del tumore del retto localmente avanzato	Inserimento 02/07/2021	Determina del 23.06.21 pubblicata in G.U. n. 156 del 01.07.21
Paclitaxel	Trattamento del carcinoma ovarico recidivante (terza linea e successive)	Inserimento 02/07/2021	Determina del 23.06.21 pubblicata in G.U. n. 156 del 01.07.21
Lenalidomide 10 mg/die nei giorni 1-21 (cicli di 28 giorni)	Terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali	Inserimento 05/08/2021	Determina del 30.07.21 pubblicata in G.U. n. 185 del 04.08.21
Teriparatide	Terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave	Modifica inserimento (studi clinici e dati post marketing sulla sicurezza) 28/08/2021	Determina del 24.08.21 pubblicata in G.U. n. 205 del 27.08.21