



## IN QUESTO NUMERO

**Editoriale: proseguiamo...10 anni dopo**

PAG.2



**Linee guida per il trattamento ambulatoriale del COVID-19**

PAG.3



**Esenzione dalla vaccinazione contro il virus Covid 19: Indicazioni razionali per la certificazione**

PAG.7



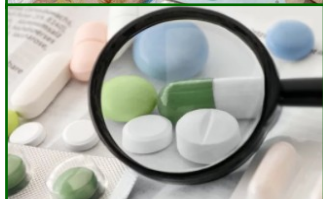
**Prospettive d'impiego delle glicoflozine nell'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata**

PAG.10



**Alcune considerazioni sul costo di terapie di elevata prevalenza d'uso**

PAG.19



**Report segnalazioni di farmacovigilanza AULSS9 Scaligera - Anno 2021 -**

PAG.24

### Attualità in terapia:

**Nuvaxovid (NVX-CoV2373<sup>®</sup>)**

PAG. 39

**Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld<sup>®</sup>)**

PAG. 41

**Remdesivir (Veklury<sup>®</sup>) -Nuova indicazione**

PAG. 43

**Nirmatrelvir/ritonavir (PAXLOVID<sup>®</sup>). Aggiornamento**

PAG. 45

**Nuove entità terapeutiche**

PAG. 48

dal 13 dicembre 2021 al 15 marzo 2022

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

PAG. 55

dal 16 dicembre 2021 al 15 marzo 2022

## PROSEGUIAMO...10 ANNI DOPO

Con il 2013 abbiamo iniziato la pubblicazione di InfoFarma, un bollettino in formato elettronico che voleva dare continuità all'attività d'informazione indipendente sui farmaci che l'ULSS 20 aveva condotto per più di 20 anni attraverso il bollettino Dialogo sui Farmaci (DsF). Ciò perché l'attività d'informazione era entrata a far parte dei compiti del Dipartimento Farmaceutico ben prima che una norma di legge<sup>1</sup> la rendesse obbligatoria, grazie all'impegno del dott. Gigi Bozzini, fondatore della rivista DsF e collaboratore regolare di InfoFarma.

Malgrado la limitatezza delle risorse, l'UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale e la rete di collaboratori creata attorno a DsF, hanno consentito di mantenere l'impegno di fornire, come ULSS 9 Scaligera, ai medici e agli altri operatori sanitari, un'informazione qualificata ed indipendente sui farmaci, al fine di orientare positivamente le scelte diagnostico-terapeutiche e promuovere prescrizioni appropriate.

In questi dieci anni il panorama dell'informazione indipendente sui farmaci è divenuto via, via sempre più precario. Lo testimonia il registro delle riviste indipendenti d'informazione sui farmaci associate alla Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti (ISDB), società alla quale Infofarma aderisce e che ha visto negli ultimi 15 anni un forte calo nel numero di bollettini che pubblicano regolarmente questo tipo d'informazione.

InfoFarma continua a mantenere l'impegno, richiesto dall'ISDB, di garantire una pubblicazione senza conflitti d'interessi da parte dei collaboratori regolari e degli autori esterni che pubblicano sul nostro bollettino. Infatti, la rivista richiede regolarmente la dichiarazione sul conflitto d'interessi degli autori e lo rende disponibile a chi volesse verificarne il contenuto.

Questo numero di InfoFarma, particolarmente corposo, contiene diversi articoli correlati al COVID-19, a partire dall'informazione sui recenti agenti terapeutici registrati per il COVID-19: il nuovo vaccino Nuvaxovid, l'associazione di due anticorpi monoclonali nella prevenzione dell'infezione e i diversi antivirali attualmente disponibili, fino ad una sintesi delle linee guida sull'utilizzo di tali agenti.

Inoltre, il nuovo numero del bollettino contiene un contributo della Commissione di aggiornamento e cultura dell'Ordine dei Medici della Provincia di Verona relativamente alle indicazioni razionali che consentono di ottenere la certificazione dell'esenzione dalla vaccinazione contro il virus COVID 19, un argomento particolarmente controverso che ha comportato una forte conflittualità per i MMG sottoposti a tali richieste.

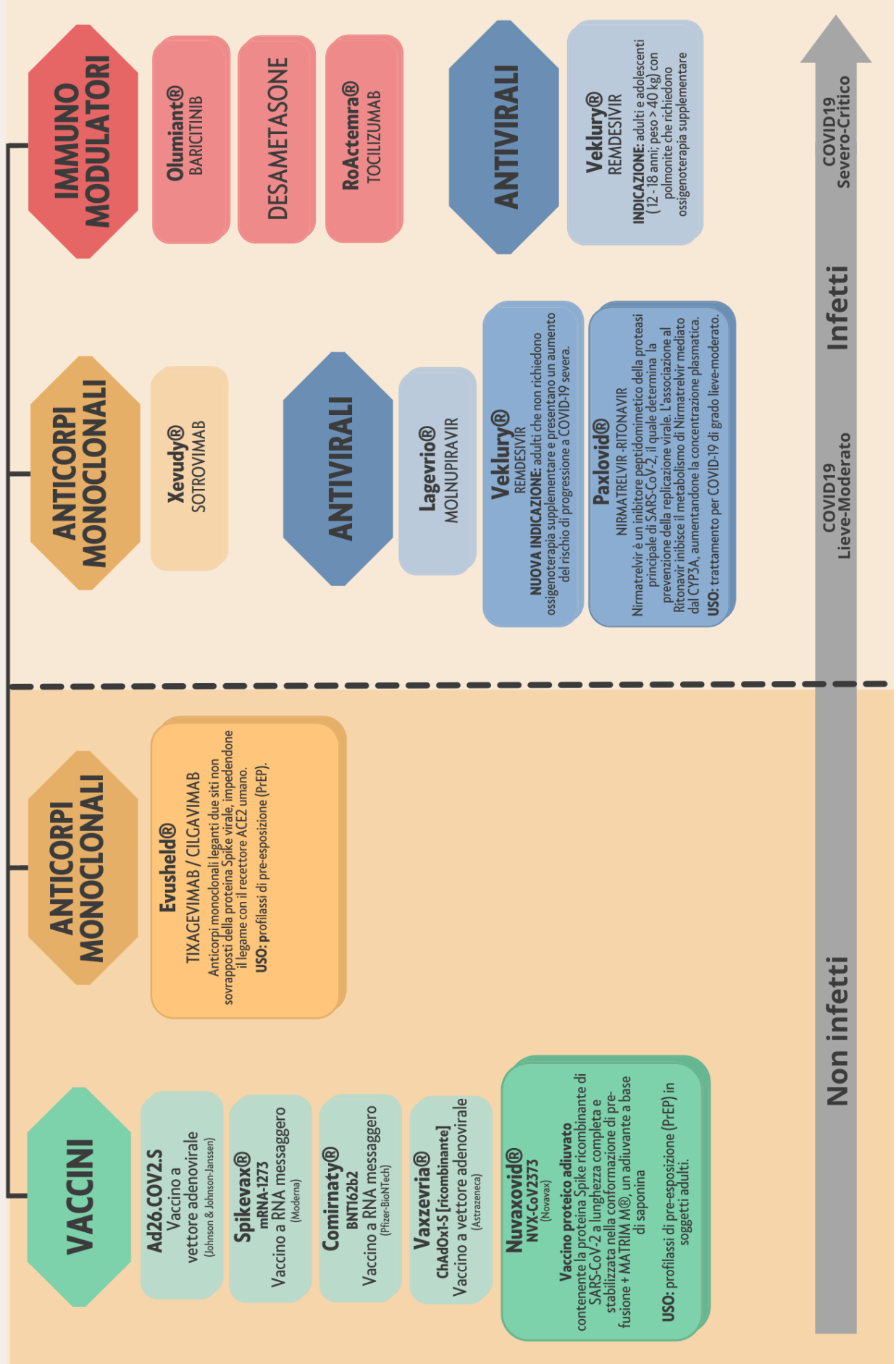
In parte correlato al COVID 19 è il report del 2021 sulle segnalazioni di farmacovigilanza dell'ULSS 9 Scaligera. Tale report presenta, oltre alle segnalazioni di eventi avversi a farmaci e a vaccini non-COVID, un'ampia informazione sulle segnalazioni ai vaccini COVID 19 effettuate nella nostra ULSS che sono risultate responsabili del forte aumento del numero di segnalazioni per milione di abitanti nel 2021 rispetto al 2020.

Completano questo numero, l'articolo sull'allargamento delle indicazioni delle gliflozine nello scompenso cardiaco e un aggiornamento sul prezzo di farmaci di ampio utilizzo.

Il numero 2 presenterà un focus sulla Nota AIFA n. 100, dedicata ai nuovi farmaci ipoglicemizzanti.

1. Art 1 comma 4 L 425/1996

# Trattamenti attuali per COVID-19



# Linee guida per il trattamento ambulatoriale del COVID-19

Laura Pivetta<sup>2</sup>, Michele Caeran<sup>1</sup>, Ilaria Andretta<sup>1</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova
2. Direzione farmaceutico-protetica-dispositivi medici. Regione Veneto

Relativamente all'utilizzo dei vari antivirali attualmente disponibili, il National Institutes of Health (NIH) ha recentemente pubblicato le seguenti raccomandazioni per il trattamento del COVID-19 lieve-moderato nei pazienti non ricoverati, ma che presentano un rischio incrementato di progredire verso la forma severa della malattia [1].

La terapia di **prima scelta** è rappresentata dalla combinazione **nirmatrelvir/ritonavir** (Paxlovid®), che presenta un'efficacia elevata nella riduzione del rischio di ospedalizzazione o decesso (riduzione relativa rispetto a placebo dell'88% [2]) e va assunto per via orale. Nirmatrelvir è attivo anche sulle varianti virali comparse successivamente, tra cui la variante Omicron [3], ma dall'associazione con ritonavir scaturiscono pericolose interazioni farmacologiche con numerosi medicinali (inclusi anche prodotti erboristici) che devono essere accertate prima di prescrivere questo farmaco. [2]

Nel caso in cui il paziente non possa essere trattato con nirmatrelvir/ritonavir, ad esempio a causa di insufficienza renale o epatica severa, oppure di terapie concomitanti controindicate [2], il trattamento di **seconda scelta** è rappresentato da **sotrovimab** (Xevudy®) [1], un anticorpo monoclonale che si lega ad un epitopo altamente conservato della proteina spike del SARS-CoV-2. Poiché il sotrovimab è una molecola troppo voluminosa per essere escreta per via renale, e poiché viene degradato da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti e non limitati al tessuto epatico, non è atteso che la compromissione renale o epatica abbia effetto sull'eliminazione del farmaco, che può essere somministrato senza necessità di aggiustamento della dose a pazienti con compromissione renale o epatica. Non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450, perciò le interazioni con medicinali che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi CYP sono improbabili. [4]

Anche il sotrovimab, nell'ambito del trial clinico di fase III, ha dimostrato di possedere un'elevata efficacia nella riduzione del rischio di ricovero o decesso (riduzione relativa rispetto a placebo del 79% [4]) e risulta attivo anche verso la variante Omicron del SARS-CoV-2, a differenza degli anticorpi monoclonali di precedente ap-

provazione bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab, non raccomandati attualmente dal NIH, poiché la variante Omicron è di fatto diventata la variante virale attualmente più comune. [1, 5] Il sotrovimab deve essere somministrato per via endovenosa e solo in strutture sanitarie, dove i pazienti possano essere monitorati durante e per almeno un'ora dopo la somministrazione, in quanto sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, e reazioni correlate all'infusione. [4]

Il **remdesivir** (Veklury®) viene indicato come **terza opzione terapeutica** dal NIH. [1] Presenta un'elevata efficacia nella prevenzione dell'ospedalizzazione e morte (riduzione relativa del rischio rispetto a placebo dell'87% [6], in linea dunque con l'efficacia mostrata dalla combinazione nirmatrelvir/ritonavir e dal sotrovimab) e risulta attivo nei confronti delle diverse varianti virali, inclusa Omicron. [3] Tuttavia, richiede una terapia per via endovenosa della durata di 3 giorni consecutivi (costituita da un dosaggio di 200 mg il primo giorno e di 100 mg il secondo e il terzo giorno) e viene, come per il sotrovimab, raccomandata la sorveglianza durante e dopo la somministrazione al fine di individuare eventuali reazioni di ipersensibilità. [7]

Le linee guida del NIH per il trattamento del COVID-19 pongono invece il **molnupiravir** (Lagevrio®) come **ultima opzione terapeutica** poiché è il farmaco con l'efficacia minore (riduzione relativa del 30% del rischio di ospedalizzazione e morte rispetto a placebo), [1, 8] pur rimanendo attivo nei confronti della variante Omicron. [3] Il rischio di genotossicità è basso, ma è controindicato in gravidanza per rischio teratogeno. Viene raccomandato l'utilizzo di metodi contraccettivi sicuri: **per le donne in età fertile**, durante il trattamento e fino a 4 giorni dopo; **per gli uomini**: durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo. [9]

Nella tabella di seguito vengono riassunti i principali criteri di identificazione dei pazienti eleggibili ai trattamenti antivirali. Le informazioni utili alla redazione della tabella sono state ricavate dai Registri di monitoraggio AIFA [10] e dalle schede tecniche dei vari medicinali [2, 4, 7]. Vedi pagine da 39-47.

		NIRMATRELVIR/ RITONAVIR (PAXLOVID®)	MOLNUIRAVIR (LAGEVRIO®)	REMDESIVIR (VEKLURY®)	SOTROVIMAB (XEVDY®)
<b>Popolazione target</b>	Pazienti ambulatoriali con COVID-19 ad alto rischio di progressione	si (età ≥18 anni)	si (età ≥18 anni)	si (età ≥18 anni)	si (età ≥12 anni e peso ≥40 kg)
<b>Eleggibilità vs Fattori di rischio</b>	Età > 65 anni	-	-	-	si
	Obesità (BMI≥30)	si	si	Si	si <sup>a</sup>
	Insufficienza renale cronica	si (esclusi pazienti in emodialisi o con eGFR<30)	si (esclusi pazienti in emodialisi o con eGFR<30)	si (esclusi pazienti in emodialisi o con eGFR<30)	si
	Diabete mellito non compensato	si	si	si	Si
	Immunodeficienza primitiva o secondaria	si	si	si	Si
	Malattia cardiovascolare	si (grave) <sup>b</sup>	si (grave) <sup>b</sup>	si (grave) <sup>b</sup>	si <sup>c</sup>
	Epatopatia cronica	-	-	si	si
	BPCO	si (grave)	si (grave)	si (grave)	si (e/o altra mal. respiratoria cronica)
	Emoglobinopatie	-	-	-	si
	Patologie del neurosviluppo o neurodegenerative	-	-	-	si
	Patologia oncologica o onco-ematologica in fase attiva	si	si	si	-
<b>Tempo alla somministrazione</b>	dalla comparsa dei sintomi	5 giorni	5 giorni	7 giorni	7 giorni <sup>d</sup>
<b>Documentazione richiesta</b>	Scheda di arruolamento	si	si	si	si
	Registro AIFA	si	si	si	si
	Consegna modulo informativo al paziente	si	si	si	-
	Consenso informato	-	si	-	-
	Follow-up terapia	si	si	si	si
<b>Modalità di somministrazione</b>	<b>Posologia</b>	orale: 300 mg nirmatrelvir (2 cpr)+ 100 mg ritonavir (1 cpr) ogni 12 ore per 5 giorni <sup>e</sup>	orale: 800 mg (4 cpr) ogni 12 ore per 5 giorni	EV: 200 mg/die giorno 1, 100 mg/die i giorni 2-3	EV: singola infusione da 500 mg
<b>Precauzioni e controindicazioni</b>	<b>Gravidanza</b>	non è raccomandato a meno che le condizioni cliniche rendano necessario il trattamento.	controindicato	non è raccomandato a meno che le condizioni cliniche rendano necessario il trattamento.	non è raccomandato a meno che le condizioni cliniche rendano necessario il trattamento.
	<b>Contracezione</b>	si (durante il trattamento e per 7 giorni dopo) <sup>f</sup>	si (durante il trattamento e per 4 giorni dopo nelle donne; almeno 3 mesi dopo per gli uomini)	si (durante il trattamento)	-
	<b>Interazioni: consultare l'RCP oppure il sito <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/checker">https://www.covid19-druginteractions.org/checker</a></b>	si (numerose interazioni, anche potenzialmente gravi)	-	si	-

<sup>a</sup> o ≥95° percentile per età e genere per pazienti di età < 18 anni

<sup>b</sup> scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia

<sup>c</sup> malattia cardio-cerebrovascolare, inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo

<sup>d</sup> ammesso >7 gg per pazienti ambulatoriali con immunodeficienza e sierologia anti-SARS-CoV-2 negativa

<sup>e</sup> riduzione della dose di nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg ogni 12 ore per 5 giorni se eGFR < 60 mL/min

## Riferimenti bibliografici:

1. [www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults-therapeutic-management/](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults-therapeutic-management/). Accesso 07/02/2022
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf). Accesso 01/02/2022
3. Vangeel L et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res.* 2022 Jan 24;198:105252. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105252.
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevedy-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevedy-epar-product-information_it.pdf). Accesso 04/02/2022
5. [https://www.iss.it/web/guest/comunicati-stampa/-/asset\\_publisher/fjTKmjJgSgdK/content/id/6608164](https://www.iss.it/web/guest/comunicati-stampa/-/asset_publisher/fjTKmjJgSgdK/content/id/6608164). Accesso 04/02/2022
6. Gottlieb RL et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoA2116846
7. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_it.pdf). Accesso 04/02/2022
8. Jayk Bernal A et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2021 Dec
9. 16:NEJMoA2116044. doi: 10.1056/NEJMoA2116044.
10. <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>. Accesso 08/02/2022

# Esenzione dalla vaccinazione contro il virus Covid 19: Indicazioni razionali per la certificazione

Commissione aggiornamento e cultura dell'Ordine dei Medici della Provincia di Verona

## Premessa:

la scelta governativa di limitare il movimento dei cittadini che non sono in grado di esibire la documentazione di avvenuta vaccinazione o di esenzione dalla vaccinazione per motivate ragioni sanitarie, sta incrementando il numero di chi avendo scelto di non vaccinarsi, chiede al suo medico curante di ottenere un certificato di esenzione anche in assenza di motivazioni razionali. Non infrequentemente la richiesta di tale certificazione viene effettuata con modalità inappropriate che giun-

gono fino alla minaccia di denunciare il curante che si rifiuti di rilasciare la certificazione richiesta.

L'Ordine dei Medici di Verona ha già invitato tutti gli iscritti a segnalare all'Ordine stesso questo tipo di atteggiamenti.

E' sembrato, in questo contesto, utile riassumere quali sono le evidenze scientifiche attuali che possono sensatamente consigliare o sconsigliare di rilasciare questa certificazione.

## Costituiscono controindicazioni alla vaccinazione<sup>1,2</sup>:

- **L'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti**, l'anamnesi di una pregressa reazione allergica grave scatenata da una qualsiasi componente contenuta nel vaccino rappresenta controindicazione alla somministrazione di quel vaccino: parimenti, una eventuale reazione allergica grave dopo una dose di vaccino anti SARS CoV-2 costituisce controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi dello stesso vaccino o di prodotti che contengano gli stessi componenti.
- In caso di **sindrome di Guillain-Barré** insorta entro 6 settimane dalla somministrazione del vaccino COVID-19, senza altra causa riconducibile, è prudente non eseguire ulteriori somministrazioni dello stesso tipo di vaccino. Non costituisce invece controindicazione alla vaccinazione l'anamnesi di una pregressa sindrome di Guillan-Barré.

## Non costituiscono controindicazioni alla vaccinazione<sup>1,2</sup>:

- **precedenti reazioni allergiche** a farmaci, lattice, cibi od allergeni vari che non siano quelli contenuti nel vaccino o la condizione di asma bronchiale. In caso di asma non controllata la somministrazione del vaccino va rinviata fino a quando la situazione clinica non sia tornata sotto controllo.
- **Malattie neurologiche degenerative e autoimmuni o malattie autoimmuni organo-specifiche.**
- La **mastocitosi** non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione ma per i soggetti che ne sono affetti si raccomanda la copertura anti-istaminica per via orale da 1 giorno prima a 5 giorni dopo la vaccinazione, e di rimanere sotto controllo medico per almeno 60 minuti dopo l'iniezione. Se la persona ha manifestato ripetute anafilassi da fattori scatenanti diversi o da cause sconosciute (anafilassi idiopatica) si raccomanda la vaccinazione in ambiente protetto.
- La presenza di **anticorpi anti-Covid 19**, indipendentemente dal titolo anticorpale, non costituisce una controindicazione alla vaccinazione; la loro ricerca è, di conseguenza, non consigliata.

### A) Soggetti affetti da immunopatologie di media e grave entità<sup>3</sup>:

Il CDC consiglia la vaccinazione anti Covid nella popolazione dei pazienti (di età superiore ai 5 anni) affetta da patologie immunitarie e consiglia, nei soggetti di età superiore ai 18 anni, di utilizzare vaccini a mRNA.

Fra i soggetti con patologie immunitarie o in terapia immunosoppressiva che possono essere vaccinati sono inclusi:

- Soggetti affetti da immunodeficienza primaria grave o moderata (ad es. DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome).
- Soggetti con infezione avanzata o non trattata da HIV
- Soggetti in trattamento per tumori solidi o neoplasie ematologiche
- Soggetti sottoposti a trapianto d'organo in terapia immunosoppressiva
- Soggetti sottoposti a terapie cellulari come trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe o allogene o trattamento con CAR-T cell.
- Soggetti trattati con dosi elevate di corticosteroidi (ad es.  $\geq 20$  mg prednisone o equivalenti/die anche se somministrati per più di due settimane), agenti alchilanti, antimetaboliti, farmaci immunosoppressivi in pazienti trapiantati, farmaci chemioterapici classificati come altamente immunosoppressivi nella terapia oncologica, inibitori del tumor necrosis factor (TNF).

### B) Soggetti infetti da Covid 19 che hanno ricevuto ANTICORPI MONOCLONALI O PLASMA<sup>4</sup>

Soggetti che sono in terapia con anticorpi monoclonali o con plasma di altri pazienti convalescenti per la cura o la prevenzione del Covid 19 non dovrebbero essere vaccinati. Si tratta di una precauzione limitata nel tempo da mantenere attiva fino a che non sia conclusa la terapia in corso, con una dilazione temporale da valutare. Un'esenzione medica può essere rilasciata solo con terapia in corso.

### C) Soggetti che hanno manifestato MIOCARDITI e/o PERICARDITI<sup>2</sup>

Dopo la vaccinazione con i vaccini COVID-19 a mRNA (Pfizer e Moderna) sono stati osservati casi molto rari di miocardite e pericardite. La decisione di somministrare la seconda dose di vaccino Pfizer o Moderna in persone che hanno sviluppato una miocardite/pericardite dopo la prima dose deve tenere conto delle condizioni cliniche dell'individuo e deve essere presa dopo consulenza cardiologica e un'attenta valutazione del rischio/beneficio.

### H) Soggetti con PIASTRINOPENIA IMMUNE (ITP)<sup>5</sup>:

L'ITP non costituisce di per sé una controindicazione alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2, anche in caso di conta piastrinica significativamente diminuita.

Nei pazienti con ITP la scelta di effettuare la vaccinazione e la tempistica con cui programmare l'avvio e il completamento della procedura vanno valutate caso per caso considerando sia la situazione pandemica sia i vari fattori individuali.

## I) Soggetti affetti da MUTAZIONI GENETICHE DI TIPO TROMBOFILICO<sup>6</sup> (ad esempio mutazione di MTHFR, Fattore II° Protrombina, Fattore V° Liden)?

Le persone con mutazioni genetiche di tipo trombofilico non devono essere esentate dalla vaccinazione in quanto a maggior rischio di complicanze trombotiche, anzi: la vaccinazione contro COVID-19 è raccomandata (e non controindicata) per tutti i pazienti con trombofilie ereditarie, indipendentemente dall'anamnesi di episodi di trombosi arteriose o venose. La vaccinazione deve essere effettuata il prima possibile, secondo il calendario vaccinale stabilito per la popolazione generale. Non ci sono indicazioni ad effettuare test di laboratorio per la ricerca di marcatori di trombofilia o dosaggi del D-dimero prima di effettuare la vaccinazione. Tali test in questo contesto sono inutili e possono comportare ritardi nella esecuzione della vaccinazione, con aumento del rischio di contrarre l'infezione, oltre a comportare un inutile spreco di risorse sanitarie.

Il rilievo casuale di elevati valori di D-dimero di per sé non controindica la vaccinazione.

## J) Soggetti portatori della MUTAZIONE MTHFR C677T IN OMOZIGOSI<sup>6</sup>

La mutazione MTHFR C677T è un difetto genetico che causa iperomocisteinemia, ovvero alti livelli di omocisteina nel plasma. Questa alterazione è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di trombosi, malattie coronariche, aborti spontanei e difetti nel tubo neurale. Tuttavia, non ci sono controindicazioni per queste persone nel ricevere un vaccino. Nessun trattamento con eparina è consigliato prima o dopo la somministrazione. Si consiglia di rimanere comunque in contatto con il proprio medico curante per riferire eventuali sintomi tardivi.

## K) Pazienti in trattamento Anticoagulante<sup>6</sup>

La vaccinazione contro il COVID-19 è RACCOMANDATA per tutti i pazienti in trattamento anticoagulante. Tutti i vaccini attualmente disponibili sono efficaci e sicuri, il tipo di vaccino per ogni singolo individuo viene scelto dalle autorità preposte alla vaccinazione sulla base delle evidenze scientifiche.

## Riferimenti bibliografici

1. circolare della Direzione generale del Ministero, 2021\08\04, con oggetto: Certificazioni di esenzione alla vaccinazione anti-COVID-19, a firma del Dott. Giovanni Rezza.

2. AIFA: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/domande-e-risposte-su-vaccini-covid-19>

3. CDC: Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/>

[clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#considerations-covid19-vax-immunocompromised](https://www.clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#considerations-covid19-vax-immunocompromised)

4. Ministry of Health Medical Exemptions to COVID-19 Vaccination Version 3.0, January 12, 2022 Medical Exemption Guidance - English (gov.on.ca)  
2. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/domande-e-risposte-su-vaccini-covid-19>

5. RACCOMANDAZIONI GIMEMA – SIE – Siset 22 dicembre 2021.

[https://www.siset.org/raccomandazioni\\_intersocietarie/Piastropenia-immune-e-vaccinazione-anti-COVID-19-Raccomandazioni-GIMEMA-SIE-Siset-20-gen-22.pdf](https://www.siset.org/raccomandazioni_intersocietarie/Piastropenia-immune-e-vaccinazione-anti-COVID-19-Raccomandazioni-GIMEMA-SIE-Siset-20-gen-22.pdf)

6. Comunicato della Federazione dei Centri per la diagnosi delle trombosi. <https://www.fcfsa.it/assets/files/Comunicato-vaccinazioneCovid-19.pdf>

# PROSPETTIVE D'IMPIEGO DELLE GLIFLOZINE NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CON FRAZIONE D'EIEZIONE CONSERVATA

Giovanni Santostasi<sup>1</sup>, Maria Font<sup>2</sup>

1. Cardiologo, specialista ambulatoriale interno, AULSS 6 Euganea, Padova.

2. Farmacista. ULSS 9 Scaligera. Verona

## 1. Introduzione

L'insufficienza cardiaca viene comunemente classificata in base ai valori di frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), parametro che esprime la funzione sistolica globale del ventricolo e corrisponde al rapporto percentuale fra gittata sistolica (ovvero la differenza fra volume telediastolico e volume telesistolico) e volume telediastolico.<sup>1</sup>

In base a questo criterio, si riconoscono forme di insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta (HFrEF: con FEVS uguale o inferiore a 40%), forme con frazione d'eiezione preservata (HFpEF: con FEVS uguale o superiore a 50%) e forme con frazione d'eiezione lievemente ridotta (HFmrEF: con FEVS compresa fra 41% e 49%) (TABELLA 1).

Nel corso degli anni, la terapia farmacologica dell'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta (HFrEF) è continuamente progredita, con l'aggiunta di numerose nuove classi di farmaci, per le quali è stata dimostrata un'apprezzabile efficacia, sia in termini di sintomatologia che di decorso e prognosi della malattia (TABELLA 2).

I farmaci che hanno dimostrato efficacia nella cura dell'insufficienza HFrEF agiscono prevalentemente modulando il sistema nervoso simpatico e inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone.<sup>2</sup>

**Tabella 1: Definizione di insufficienza cardiaca secondo la frazione d'eiezione ventricolare sinistra<sup>1</sup>**

Tipo di insufficienza cardiaca	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Criteri	sintomi ± segni	sintomi ± segni	sintomi ± segni
	FEVS ≤ 40%	FEVS 41-49%	FEVS ≥ 50%
	---	---	evidenza obiettiva di anomalie cardiache strutturali e/ o funzionali; anomalie compatibili con disfunzione diastolica del ventricolo sinistro o aumentate pressioni di riempimento, incluso un aumento dei peptidi natriuretici

**FEVS:** frazione d'eiezione sistolica del ventricolo sinistro.

**HFmrEF:** insufficienza cardiaca con FEVS lievemente ridotta (il riscontro di altre evidenze di cardiopatia strutturale, ad es. aumentate dimensioni dell'atro sinistro, rendono la diagnosi più probabile).

**HFpEF:** insufficienza cardiaca con FEVS conservata; la probabilità diagnostica di HFpEF aumenta con l'aumentare del numero di anomalie.

**HFrEF:** insufficienza cardiaca con ridotta FEVS.

**TABELLA 2. Terapia farmacologica in pazienti con insufficienza cardiaca HFReF (frazione d'eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ ), sintomatici (NYHA II-IV)<sup>1</sup>**

Classe Farmacologica	Principio attivo	Grado di raccomandazione e livello di evidenza (ESC 2021)	Note
Beta-bloccanti	metoprololo, carvedilolo, ...	I A	per ridurre ospedalizzazioni e mortalità
Antagonisti dell'aldosterone	spironolattone, eplerenone	I A	per ridurre ospedalizzazioni e mortalità
ACE-inibitori	enalapril, ramipril, ...	I A	per ridurre ospedalizzazioni e mortalità
Gliflozine	dapaglifozin, empaglifozin	I A	per ridurre ospedalizzazioni e mortalità
Digitale	digossina	IIb B	può venire considerata in pazienti sintomatici, in terapia con ACE-inibitore o ARNI, un beta-bloccante ed un ARM
Diuretici dell'ansa	furosemide, torasemide, ...	I C	in pazienti con segni o sintomi di congestione
Antagonisti del recettore dell'angiotensina	losartan, valsartan, ...	I B	in pazienti che non tollerano un ACE-inibitore o ARNI
Vasodilatori diretti	idralazina + isosorbide dinitrato	IIa B	in pazienti di razza nera, con FEVS $\leq 35\%$ (o FEVS $\leq 45\%$ e dilatazione ventricolare sinistra), sintomatici ed in terapia con ACE-inibitore (o ARNI), un beta-bloccante ed un ARM in pazienti che non tollerano alcun ACE-inibitore, ARB e ARNI o che presentano controindicazioni a questi farmaci
		IIb B	
Bloccante del canale I <sub>f</sub>	Ivabradina	IIa B	in pazienti sintomatici, con FEVS $\leq 35\%$ , ritmo sinusale, frequenza cardiaca $\geq 70$ /min ed in terapia con betabloccante, ACE-inibitore (o ARNI) ed un ARM
		Ia C	in pazienti sintomatici, con FEVS $\leq 35\%$ , ritmo sinusale, frequenza cardiaca $\geq 70$ /min e che non tollerano o presentano controindicazioni ad un beta-bloccante
Supplementi di ferro	carbossalattosio ferrico	IIa A	in pazienti sintomatici, con FEVS $< 45\%$ e deficit di ferro (definito come ferritina sierica $< 100$ ng/mL; o ferritina sierica 100-299 ng/mL e saturazione della transferrina $< 20\%$ )
ARNI	sacubitril + valsartan	I B	in sostituzione di un ACE-inibitore, per ridurre ospedalizzazioni e mortalità

**ACE:** enzima di conversione dell'angiotensina.

**ARB:** antagonista del recettore dell'angiotensina (sartano).

**ARM:** antagonista del recettore mineralcorticoide.

**ARNI:** associazione antagonista dell'angiotensina + inibitore della neprilisin.

**FEVS:** frazione d'eiezione sistolica del ventricolo sinistro.

**NYHA:** classe di sintomatologia secondo New York Heart Association.

Tuttavia, sebbene questi sistemi neuroormonali svolgano un ruolo patogenetico anche nell'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione preservata (HFpEF), i farmaci attivi nell'insufficienza HFReF si sono dimostrati per lo più inefficaci quando indagati nell'insufficienza cardiaca HFpEF (TABELLA 3).

**TABELLA 3. Sperimentazioni cliniche con farmaci nell'insufficienza cardiaca con frazione d'ieiezione ventricolare sinistra conservata o lievemente ridotta**

Studio	Interventi	Criteri d'inclusione	Risultati (obiettivo primario)
<b>PEP-CHF<sup>3</sup></b>	Perindopril vs. Placebo	wall motion index 1,4-1,6 (corrispondente a FEVS 40-50%); disfunzione diastolica (ecocardio); età ≥ 70	nessuna differenza nell'obiettivo combinato (mortalità totale o ricovero per causa CV)
<b>CHARM-Preserved<sup>4</sup></b>	Candesartan vs. Placebo	FEVS > 40%, classe NYHA II-IV, pregresso ricovero per IC	trend di riduzione dell'obiettivo combinato (mortalità CV o ricovero per IC) (p corretta = 0,051)
<b>I-PRESERVE<sup>5</sup></b>	Irbesartan vs. Placebo	FEVS ≥ 45%, NYHA II-IV, età ≥ 60	nessuna differenza nell'obiettivo combinato (mortalità totale o ricovero per IC)
<b>TOPCAT<sup>6</sup></b>	Spironolattone vs. Placebo	FEVS ≥ 45%, uno o più segni di IC, ricovero per IC negli ultimi 12 mesi o BNP ≥ 100 pg/ml (NT-proBNP ≥ 360 pg/ml), età ≥ 50	nessuna differenza nell'obiettivo combinato (mortalità CV, arresto cardiaco abortito, ricovero per IC)
<b>DIG-PEF<sup>7</sup></b>	Digossina vs. Placebo	FEVS > 45%	nessuna differenza nell'obiettivo combinato (mortalità per IC, ricovero per IC)
<b>PARAGON-HF<sup>8</sup></b>	Sacubitril/Valsartan vs. Valsartan	FEVS ≥ 45%; NYHA II-IV; dilatazione atriale sinistra o IVS e BNP ≥ 300 pg/ml (NT-proBNP ≥ 900 pg/ml) o ricovero per IC negli ultimi 9 mesi	trend di riduzione dei ricoveri per IC o mortalità CV (p = 0,056)
<b>PARAMOUNT<sup>9</sup></b>	Sacubitril/Valsartan vs. Valsartan	FEVS ≥ 45% NYHA II-III, NT-proBNP ≥ 400 pg/ml	riduzione dei livelli di NT-proBNP; miglioramento del punteggio di QOL
<b>RELAX<sup>10</sup></b>	Sildenafil vs. placebo	FEVS ≥ 45%; NYHA II-IV, VO <sub>2p</sub> < 60% del previsto, NT-proBNP ≥ 400 pg/ml o aumentate pressioni di riempimento ventricolare sinistro	assenza di miglioramento di VO <sub>2p</sub>

**BNP:** peptide natriuretico cerebrale.

**CV:** cardiovascolare.

**FEVS:** frazione d'ieiezione sistolica del ventricolo sinistro.

**IC:** insufficienza cardiaca.

**VS:** ipertrofia ventricolare sinistra.

**NT-proBNP:** propeptide natriuretico cerebrale N-terminale.

**NYHA:** classe di sintomatologia secondo New York Heart Association.

**QOL:** qualità della vita.

**VO<sub>2p</sub>:** consumo massimo di ossigeno mediante prova da sforzo cardiopolmonare

Questo ritardo risulta tanto più disturbante se si considera come l'insufficienza cardiaca HFpEF sia una causa frequente di insufficienza cardiaca: risulta infatti come la funzione sistolica del ventricolo sinistro sia normale o solo lievemente ridotta in circa la metà dei pazienti con insufficienza cardiaca e che tale proporzione sia progressivamente aumentata in anni recenti. Inoltre, nei pazienti con HFpEF, la prognosi (intesa come ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco e mortalità) non è meno grave rispetto ai paziente con HFREF<sup>11,12</sup>.

Più recentemente, una nuova classe di farmaci, le

gliflozine (inizialmente introdotte come farmaci antidiabetici), ha dimostrato di esercitare effetti benefici nei pazienti con insufficienza cardiaca HFREF.<sup>13</sup> Ulteriori studi sembrano inoltre dimostrare una certa efficacia da parte delle gliflozine anche nei pazienti con HFpEF, ciò che ha suscitato molte aspettative.<sup>14</sup>

Qui di seguito, descriveremo brevemente le caratteristiche diagnostiche e cliniche dell'insufficienza cardiaca HFpEF, nonché le ipotesi e le evidenze relative alla possibile efficacia delle gliflozine in questo contesto clinico.

## 2. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

Individuata come entità nosologica distinta negli anni '80 del secolo scorso, l'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione preservata (HFpEF) fu inizialmente definita come insufficienza cardiaca di tipo diastolico.<sup>15</sup> Ad oggi, tuttavia, i meccanismi fisiopatologici della HFpEF, nonché i criteri diagnostici, restano controversi. L'insufficienza cardiaca HFpEF costituisce un disordine eterogeneo, che si presenta comunemente in associazione a varie patologie, quali ad esempio l'ipertensione arteriosa, l'obesità, il diabete mellito, ecc. Rappresenta circa la metà dei ricoveri per insufficienza cardiaca e comporta morbilità e mortalità elevate, paragonabili a quelle della più nota insufficienza cardiaca con frazione ridotta.<sup>11, 12</sup>

Si ritiene che il meccanismo fisiopatologico comune alle varie forme di HFpEF sia costituito da un difetto della fase di rilasciamento e di riempimento diastolico del ventricolo sinistro.<sup>16, 17</sup>

Le alterazioni della funzione diastolica possono consistere in una riduzione del rilasciamento diastolico del miocardio ventricolare ed in un aumento della rigidità del tessuto miocardico.

Il rilasciamento diastolico costituisce una fase attiva e comporta un consumo di energia da parte del miocardio: per questo motivo, l'alterato rilasciamento viene anche indicato come "rigidità attiva" e può essere dovuto ad una difettosa dissociazione dei ponti actina-miosina in fase diastolica, secondaria ad un'alterata omeostasi del calcio intracellulare.

Un aumento della rigidità ventricolare è invece la conseguenza di alterazioni strutturali del tessuto miocardico, quali ad esempio l'ipertrofia dei miocardiociti o l'aumento della componente fibrosa intercellulare.

Altre anomalie che possono determinare una disfunzione diastolica sono uno stato infiammatorio o una disfunzione endoteliale, quali si osservano nel corso di determinati stati patologici.<sup>16, 17</sup>

La diagnosi di insufficienza HFpEF richiede, oltre ad una frazione d'eiezione ventricolare sinistra uguale o superiore a 50%, la presenza di sintomi (quali, ad esempio, difficoltà di respiro, astenia, gonfiore delle caviglie, ridotta capacità funzionale) e di segni clinici (quali turgo-

re giugulare, terzo tono cardiaco, rumori umidi polmonari, edemi periferici). Per la diagnosi, è inoltre necessario il riscontro di alterazioni strutturali del cuore e/o di anomalie indicative di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro o di aumentate pressioni di riempimento ventricolare (fra queste ultime, anche un eventuale aumento dei livelli ematici dei peptidi natriuretici cerebrali, BNP o NT-proBNP).<sup>1, 18</sup>

La metodica diagnostica di riferimento, che permette un'accurata e riproducibile stima della funzione diastolica, è costituita dal cateterismo cardiaco con misurazione invasiva delle pressioni intracardiache e l'uso di test provocativi. Il parametro *gold standard* è rappresentato dalla velocità di riduzione della pressione intraventricolare durante il rilasciamento isovolumetrico ( $\tau$ ), misurata mediante trasduttori di pressione ad alta precisione. Tuttavia, il cateterismo cardiaco non viene comunemente impiegato in questo contesto clinico, a causa dei rischi inerenti la metodica e degli elevati costi di gestione.<sup>16</sup>

Per questi motivi, la tecnica d'indagine di prima scelta nella pratica clinica è costituita dall'ecocardiografia transtoracica, sebbene quest'ultima non sia scevra da limiti e problemi interpretativi. Le anomalie morfologiche che si possono associare all'insufficienza cardiaca di tipo diastolico sono rappresentate da ipertrofia della parete ventricolare sinistra e dilatazione dell'atrio sinistro. L'esame doppler, inoltre, può rilevare segni indiretti di alterato rilasciamento diastolico del ventricolo sinistro, la rigidità della camera ventricolare, un aumento delle pressioni atriali sinistre ed un aumento delle pressioni arteriose polmonari. L'accuratezza e la predittività della diagnosi di insufficienza HFpEF aumentano con l'aumentare del numero di anomalie riscontrate. Per una trattazione approfondita dei parametri ecocardiografici impiegati per lo studio della funzione diastolica si rimanda alle pubblicazioni di settore.<sup>1, 18</sup>

Come si è detto, l'insufficienza cardiaca HFpEF presenta importanti analogie cliniche e prognostiche rispetto all'insufficienza HFrEF. Tuttavia, diversamente da quanto si osserva nell'insufficienza cardiaca HFrEF, nessun

trattamento ha dimostrato in maniera convincente la capacità di modificare il corso della malattia nei pazienti con HFpEF, riducendo la morbilità e la mortalità (TABELLA 3).

Poichè l'attivazione del sistema nervoso adrenergico e dell'asse renina-angiotensina-aldosterone caratterizza la fisiopatologia e condiziona il decorso clinico dell'insufficienza cardiaca, sia essa HFrEF che HFpEF, può sorprendere come i farmaci che modulano questi sistemi (ovvero beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina e dell'aldosterone) siano risultati inefficaci negli studi clinici sull'insufficienza cardiaca HFpEF. A parziale spiegazione di questo paradosso, è stato osservato che la gran parte dei pazienti con

HFpEF assumeva farmaci appartenenti a queste classi già prima di venire inclusa in queste sperimentazioni.<sup>1</sup>

In assenza di terapie che possano modificare favorevolmente il corso della malattia, il trattamento dell'insufficienza cardiaca HFpEF si pone l'obiettivo di ridurre i sintomi di congestione, principalmente attraverso l'impiego di diuretici. Inoltre, un ruolo centrale è rivestito da uno stretto controllo di quelle patologie che possono generare una disfunzione ventricolare diastolica, quali ad esempio l'ipertensione arteriosa, l'obesità, le aritmie atriali, il diabete mellito, le apnee ostruttive del sonno e l'insufficienza renale.<sup>1</sup>

### 3. Ruolo delle gliflozine nello scompenso cardiaco.

Come si è detto, una nuova classe di farmaci, le gliflozine, ha recentemente dimostrato efficacia nel trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Inizialmente, le gliflozine sono state studiate nel trattamento del diabete mellito, per la loro capacità di inibire il trasportatore SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) a livello del tubulo renale prossimale, riducendo il riassorbimento del glucosio. Attraverso questo meccanismo, le gliflozine sono risultate efficaci nel controllo della glicemia e nella riduzione dell'emoglobina A1C, nonché nella prevenzione delle complicanze del diabete, quale la nefropatia.<sup>19</sup>

#### 3.1 Le gliflozine nello scompenso a frazione di eiezione ridotta

Nel corso di queste sperimentazioni, si è osservato come le gliflozine possano ridurre l'incidenza di insufficienza cardiaca e, nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca HFrEF, prevenirne le complicanze, quali i ricoveri per scompenso congestizio e la mortalità per cause cardiovascolari.<sup>13</sup> Sulla base di queste evidenze, sono stati condotti studi clinici dedicati specificamente al trattamento dell'insufficienza cardiaca, i cui risultati hanno confermato gli effetti positivi delle gliflozine. Inoltre, si è osservato come l'efficacia di questi farmaci nell'insufficienza cardiaca HFrEF si eserciti anche nei pazienti non affetti da diabete mellito (TABELLA 4). Queste evidenze hanno promosso l'introduzione delle gliflozine nel trattamento dell'insufficienza cardiaca,

consentendo l'approvazione da parte degli enti regolatori europeo (EMA) e statunitense (FDA) dell'indicazione per Dapagliflozin ed Empagliflozin nel trattamento dell'insufficienza cardiaca HFrEF, anche in assenza di diabete mellito.

#### 3.2 Le gliflozine nello scompenso a frazione di eiezione conservata

Prevedibilmente, i risultati ottenuti nei pazienti con insufficienza HFrEF hanno stimolato lo studio delle gliflozine anche nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione d'eiezione ventricolare sinistra conservata ed i primi risultati sembrano confermare l'effetto benefico di questi farmaci nell'insufficienza HFpEF (TABELLA 5).

Nello studio clinico EMPEROR-Preserved, Empagliflozin è stato confrontato con placebo in pazienti con insufficienza cardiaca e FEVS superiore a 40% (corrispondente alle categorie HFmrEF e HFpEF delle linee guida europee); quasi la metà dei pazienti era affetta anche da diabete mellito. In questo contesto, Empagliflozin ha determinato una riduzione del rischio combinato di morte cardiovascolare e ricovero per insufficienza cardiaca, risultato che era in larga parte determinato da una riduzione degli episodi di scompenso. Tale effetto si osservava indipendentemente dalla presenza di diabete mellito.<sup>23</sup>

**TABELLA 4. Sperimentazioni cliniche con farmaci inibitori di SGLT-2 nell'insufficienza cardiaca HFrEF (frazione d'ieiezione ventricolare sinistra ridotta)**

Studio	DAPA-HF <sup>20</sup>	EMPEROR-Reduced <sup>21</sup>
Disegno dello studio	fase 3, multicentrico, controllato, doppio cieco	fase 3, multicentrico, controllato, doppio cieco
Numero di pazienti	4.744	3.730
Criteri d'inclusione	classe NYHA II-IV; FEVS ≤ 40%	classe NYHA II-IV; FEVS ≤ 40%
Pazienti con diabete mellito	45%	50%
Funzione renale	41% con VFG <60	48% con VFG <60
Trattamento	Dapagliflozin 10 mg vs placebo	Empagliflozin 10 mg vs placebo
Obiettivo primario	ricovero o visita urgente per aggravamento dell'insufficienza cardiaca o morte CV	ricovero per aggravamento dell'insufficienza cardiaca o morte CV
Risultati vs placebo, RR (IC):		
obiettivo primario	0,74 (0,65, 0,85)	0,75 (0,65, 0,86)
aggravamento di SC	0,70 (0,59, 0,83)	
ricovero per SC		0,70 (0,58, 0,85)
morte cardiovascolare	0,82 (0,69, 0,98)	non significativo
morte per tutte le cause	0,83 (0,71, 0,97)	non significativo

CV: cardiovascolare.

FEVS: frazione d'ieiezione sistolica del ventricolo sinistro;

IC: intervallo di confidenza.

NYHA: classe di sintomatologia secondo New York Heart Association.

RR: rapporto di rischio.

SC: scompenso cardiaco.

SGLT-2: cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 del tubulo renale prossimale.

VFG: velocità di filtrazione glomerulare stimata (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Nello studio EMPEROR-Preserved è stata inoltre riscontrata una riduzione dei sintomi di insufficienza cardiaca, valutati per mezzo del questionario KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).<sup>24</sup>

In un'altra sperimentazione, Dapagliflozin è stato valutato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con FEVS mediana del 60%. Il 56% dei pazienti era affetto da diabete mellito.

Rispetto al placebo, Dapagliflozin ha determinato una riduzione dei sintomi di insufficienza cardiaca ed un

miglioramento della capacità funzionale, valutati per mezzo del questionario KCCQ-CS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score) e del test del cammino dei 6 minuti (6MWT).<sup>25</sup>

Nell'insieme, questi primi risultati lasciano sperare che, dopo lunghe ricerche, si sia individuata una classe di farmaci che possa esercitare un'azione benefica non soltanto nell'insufficienza cardiaca HFrEF, bensì anche nei pazienti con HFpEF.

**TABELLA 5. Sperimentazioni cliniche con farmaci inibitori di SGLT-2 nell'insufficienza cardiaca HFpEF (frazione d'ieiezione ventricolare sinistra conservata)**

Studio	EMPERIAL-Preserved <sup>22</sup>	EMPEROR-Preserved <sup>23,24</sup>	PRESERVED-HF <sup>25</sup>	DELIVER <sup>26</sup>
<b>Disegno dello studio</b>	fase 3, multicentrico, controllato, doppio cieco	fase 3, multicentrico, controllato, doppio cieco	fase 3, multicentrico, controllato, doppio cieco	fase 3, multicentrico, controllato, doppio cieco
<b>Numero di pazienti</b>	315	5.988	324	<b>studio in corso di effettuazione</b>
<b>Criteri d'inclusione</b>	FEVS > 40%; classe NYHA II-IV; 6MWT >100m e <350m	FEVS > 40%; proBNP >300 pg/ml (> 900 se associato a fibrillazione atriale); alterazioni cardiache strutturali o precedente ricovero per insufficienza cardiaca	FEVS > 45%; NT-proBNP >225 pg/ml (più alto se associato a fibrillazione atriale); uno o più indicatori di insufficienza cardiaca*	FEVS > 40%; NT-proBNP ≥300 pg/ml (≥ 600 se associato a fibrillazione atriale); presenza di alterazioni cardiache strutturali
<b>Diabete mellito</b>	51%	49%	56%	
<b>Funzione renale (media)</b>	VFG 57,0	VFG 60,6	VFG 55,0	
<b>Trattamento</b>	Empagliflozin 10 mg vs placebo	Empagliflozin 10 mg vs placebo	Dapagliflozin 10 mg vs placebo	Dapagliflozin 10 mg vs placebo
<b>Obiettivo primario</b>	capacità funzionale (6MWT)	ricovero per SC o mortalità per tutte le cause	capacità funzionale (6MWT) e sintomatologia (KCCQ)	tempo alla comparsa di morte CV o aggravamento di SC
<b>Risultati vs placebo:</b>				
ricovero per SC o mortalità per tutte le cause, RR		0,79 (IC 0,69, 0,90)		
punteggio KCCQ	2,08 (IC -2,08, 6,25) <sup>§</sup>	1,60 (IC 0,76, 2,44) <sup>#</sup>	5,8 (IC 2,3, 9,2)	
6MWT, metri	4,0 (IC -5,0, 13,0) <sup>§</sup>		20,1 (IC 5,6, 34,7)	

**6MWT:** test del cammino di 6 minuti.

**BMI:** indice di massa corporea.

**CV:** cardiovascolare.

**FEVS:** frazione d'ieiezione sistolica del ventricolo sinistro.

**IC:** intervallo di confidenza.

**KCCQ:** Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

**NT-proBNP:** propeptide natriuretico cerebrale N-terminale.

**NYHA:** classe di sintomatologia secondo New York Heart Association.

**RR:** rapporto di rischio.

**SC:** scompenso cardiaco.

**SGLT-2:** cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 del tubulo renale prossimale.

**VFG:** velocità di filtrazione glomerulare stimata (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

\* uno fra: recente ospedalizzazione o visita urgente per insufficienza cardiaca con somministrazione endovena di diuretico, pressione di riempimento ventricolare elevata, riscontro ecocardiografico di alterazioni strutturali;

# in 5.942 pazienti;

§ differenza non significativa

## 4. Considerazioni finali

Sebbene i primi risultati degli studi con gliflozine nell'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata o lievemente ridotta siano promettenti, le evidenze non sono ancora conclusive.

In primo luogo, il meccanismo d'azione delle gliflozine nell'insufficienza cardiaca non è stato chiarito. Un'azione diretta da parte di questi farmaci sul miocardio può essere esclusa, in quanto il trasportatore SGLT2 non viene espresso nel tessuto cardiaco.

Si ritiene pertanto che le gliflozine possano agire sul cuore attraverso meccanismi d'azione indiretti: fra questi potrebbe avere un ruolo l'inibizione di determinate proteine, quali la corrente tardiva del sodio ( $I_{NaL}$ ), lo scambiatore sodio/idrogeno (NHE1) e la proteinchinasi II dipendente da  $Ca^{2+}$ /calmodulin (CaMKII), che svolgono un ruolo centrale nell'omeostasi miocardica del sodio e che risultano alterate in presenza di insufficienza cardiaca. Inoltre, un miglioramento della funzione diastolica del miocardio può risultare da una riduzione della rigidità passiva, quale si osserva con Empagliflozin *in vitro* e che viene attribuita ad un'aumentata fosforilazione della titina e di altre proteine dei miofilamenti, nonché ad una riduzione dell'infiammazione, dello stress ossidativo e dell'apoptosi.<sup>27</sup>

Riguardo l'efficacia clinica delle gliflozine nell'insufficienza HFpEF, è stato osservato come il risultato favorevole dello studio EMPEROR-Preserved fosse determinato in larga parte da una riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco, mentre la mortalità cardiovascolare e totale dei pazienti trattati con Empagliflozin non era differente rispetto al gruppo che riceveva placebo. La terapia con Empagliflozin non ha peraltro determinato una riduzione dei ricoveri per tutte le cause, ciò che sottrae rilevanza alla riduzione dei ricoveri per scompenso, soprattutto se si considera che la mortalità non veniva modificata.<sup>28</sup> Inoltre, **l'analisi per sottogruppi ha dimostrato un beneficio significativo fino a valori di frazione d'eiezione del ventricolo sinistro del 60%, al di sopra dei quali si perdeva la significatività statistica.**<sup>23</sup>

Anche l'effetto favorevole sulla sintomatologia è risultato di incerta rilevanza pratica: infatti, nello studio EMPEROR-Preserved (di gran lunga il più ampio per numero di pazienti), l'aumento del punteggio KCCQ è risultato modesto (1-2 punti) se confrontato con una variazione di 5 punti, quale viene comunemente considerata necessaria per tradursi in un effetto clinicamente rilevante.<sup>24</sup>

Si deve peraltro constatare che i pazienti reclutati in queste sperimentazioni erano in tutti i casi sovrappeso e spesso obesi, con indice di massa corporea mediamente superiore a 29.<sup>22-25</sup> Pertanto, se si considera anche l'elevata percentuale di diabete mellito fra i pazienti reclutati (49-56%), è ragionevole chiedersi se i risultati di questi studi siano applicabili anche alle altre, molteplici categorie di pazienti che possono essere colpiti da insufficienza cardiaca HFpEF in assenza di diabete, sindrome metabolica o obesità.

In conclusione i risultati favorevoli delle prime sperimentazioni cliniche con inibitori di SGLT2 nell'insufficienza cardiaca HFpEF possono essere accolti con soddisfazione, considerando la rilevanza epidemiologica e clinica di questa sindrome, nonché l'esiguità delle opzioni terapeutiche. Tuttavia, le evidenze sin qui raccolte possono essere considerate soltanto preliminari e richiedono ulteriori approfondimenti. In particolare, risultati clinicamente rilevanti e riproducibili sono necessari riguardo gli effetti di questa classe di farmaci sulla qualità della vita e sulla mortalità. Queste informazioni sono attese anche in considerazione dell'elevato costo di questi nuovi farmaci, per poter definire il reale rapporto costo-beneficio della terapia con gliflozine nell'insufficienza cardiaca HFpEF.

A fine gennaio l'EMA ha approvato l'allargamento dell'indicazione di Empagliflozin al trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica (indipendentemente dal valore della frazione di eiezione ventricolare sx)<sup>29</sup>.

## Riferimenti bibliografici:

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021, 42: 3599-3726
2. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019, 393: 1034-1044
3. Cleland JGF, Tendera M, Adamus A, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur. Heart J.* 2006, 27: 2338-2346
4. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003, 362: 777-781
5. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359: 2456-2467
6. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl. J. Med.* 2014, 370: 1383-1392
7. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure. The ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006, 114: 397-403
8. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Nephrilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl. J. Med.* 2019, 381: 1609-1620
9. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012, 380: 1387-1395
10. Wang H, Anstrom K, Ilkayeva O, et al. Sildenafil treatment in heart failure with preserved ejection fraction: targeted metabolomic profiling in the RELAX trial. *JAMA Cardiol.* 2017, 2(8): 896-901.
11. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 242–252
12. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020, 21 (4): 531–540
13. Schmid F, Pivetta L, Ossato A, et al. Le nuove indicazioni delle glicoflozine nello scompenso e nell'insufficienza renale. *Infofarma* 2021, 3: 19-27
14. Drazner MH. SGLT2 inhibition in heart failure with a preserved ejection fraction - a win against a formidable foe. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385: 1522-1524
15. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007, 28: 2539-2550
16. Nagueh SF. Heart failure with preserved ejection fraction: insights into diagnosis and pathophysiology. *Cardiovasc. Res.* 2021, 117: 999-1014
17. Pagel PS, Tawil JN, Boettcher BT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a comprehensive review and update of diagnosis, pathophysiology, treatment and perioperative implication. *J. Cardiothor. Vascul. Anesth.* 2021, 35: 1839-1859
18. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2019, 40: 3297-3317
19. American Diabetes Association (ADA). Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021, 44 (suppl. 1): S111–S124
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF trial committees and investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381: 1995-2008
21. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New Engl. J. Med.* 2020, 383: 1413-1424
22. Abraham WT, Lindenfeld JA, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur. Heart J.* 2021, 42: 700-710
23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385: 1451-1461
24. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The EMPEROR-Preserved trial. *Circulation* 2022, 145: 184-193
25. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine* 2021, 27: 1954–1960
26. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2021, 23: 1217-1225
27. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, et al. SGLT2 inhibitors and their mode of action in heart failure - has the mystery been unravelled? *Curr. Heart Fail. Rep.* 2021, 18: 315–328
28. Mandrola JM. Incremental, not monumental, win for Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *Medscape*, Aug 28, 2021
29. CHMP extension of indication variation assessment report. 27 January 2022 EMA/102340/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). In: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

## ALCUNE CONSIDERAZIONI SUL COSTO DI TERAPIE DI ELEVATA PREVALENZA DI USO

Ilaria Andretta<sup>1</sup>, Laura Pivetta<sup>2</sup>, Michele Caeran<sup>1</sup>, Maria Font<sup>3</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova; 2. Direzione farmaceutico-protetica-dispositivi medici. Regione Veneto. 3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale. ULSS 9 Scaligera

Con Decreto n.108 del 14.Ottobre 2021 sono stati modificati i limiti di costo 2021 per beni sanitari nella Regione Veneto, di conseguenza, è stato fissato anche il tetto di spesa per la farmaceutica convenzionata., corrispondente ad un costo netto per assistito di 100 euro.

Per il 2022, il tetto stabilito determinerà un ulteriore calo del costo netto per assistito di **97 euro**. Premesso che non ci sono attualmente farmaci di largo utilizzo e/ o costo per i quali si attenda la scadenza brevettuale, l'adeguamento a questi tetti, progressivamente in calo, rende difficile il loro raggiungimento. Le dinamiche del

mercato farmaceutico sono spesso complesse e seguirne i cambiamenti richiede un monitoraggio attento, per poterne sfruttare le opportunità allo scopo di garantire i trattamenti necessari con il miglior rapporto di costo all'interno di una determinata classe terapeutica e/o principio attivo.

Obiettivo di questo contributo è quello di mostrare rilevanti differenze di costo all'interno di tre aree terapeutiche di largo utilizzo: i medicinali a base di colecalciferolo, i vari prodotti commerciali a base di fentanil a breve durata di azione per il trattamento dei picchi di dolore e gli antiipertensivi.

### COLECALCIFEROLO – VITAMINA D

L'introduzione della Nota 96, ha calmierato l'uso diffuso che precedentemente si faceva delle specialità a base di colecalciferolo. Esiste in commercio una ampia varietà di specialità a diversi dosaggi di colecalciferolo, come rappresentato in tabella 1. Nell'analisi dei costi, di seguito presentata, sono stati inclusi i medicinali di classe A disponibili in commercio in Italia contenenti il principio attivo **colecalciferolo** (Fonte: GALLERY® Farmadati Italia).

Le diverse specialità sono state raggruppate in base a dosaggio e regime posologico, in riferimento alla posologia indicata per il trattamento e la prevenzione dell'ipovitaminosi nell'adulto.

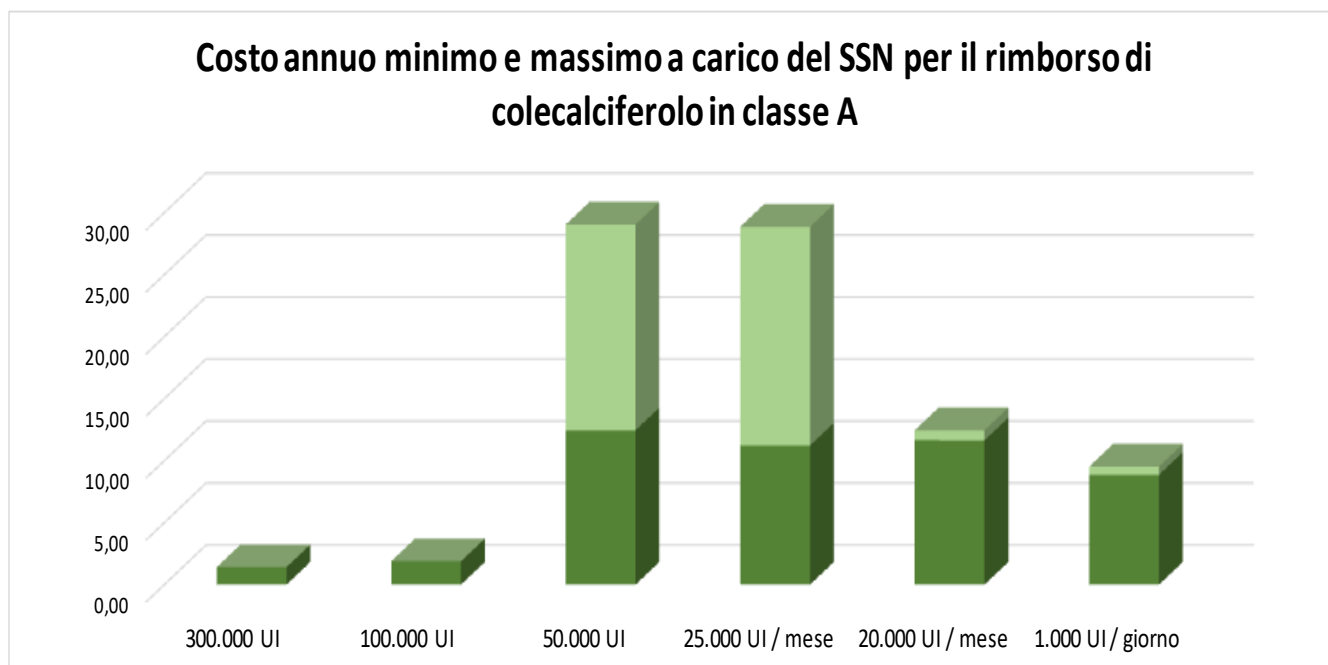
Nella tabella 1 vengono elencati i diversi regimi posologici e vengono descritte le formulazioni (in classe di rimborsabilità A) disponibili sul mercato per ciascuno. Il costo considerato nell'analisi corrisponde al **costo annuo a carico del SSN**, vale a dire il prezzo di riferimento riportato in lista di trasparenza (oppure, ove assente, il prezzo di vendita al pubblico), decurtato delle scontistiche previste dalle normative vigenti, rapportato su un anno di terapia per soggetti senza esenzione del ticket.

Ove non specificato, le specialità sono indicate sia per il trattamento che per la prevenzione della carenza di vit D

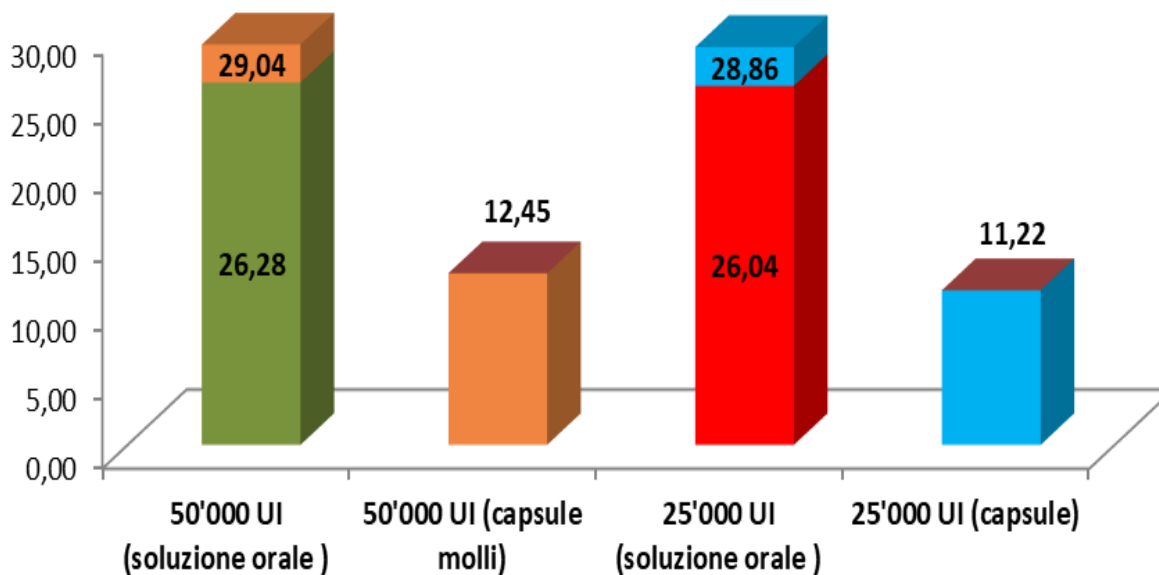
**Tabella 1. Regime posologico e formulazioni di colecalciferolo**

REGIME POSOLOGICO	FORMULAZIONI DISPONIBILI IN COMMERCIO IN ITALIA
300.000 UI: una volta all'anno	soluzione iniettabile/orale (trattamento carenza vit D)
100.000 UI: una volta al mese	soluzione iniettabile/orale (trattamento carenza vit D)
50.000 UI: una volta ogni 2 mesi (prevenzione:cps); una volta alla settimana (trattamento)	soluzione orale monodose (trattamento carenza vit D) capsule molli
25.000 UI: una volta al mese (prevenzione); una volta alla settimana (trattamento)	soluzione orale monodose o multidose capsule
20.000 UI: una volta al mese (prevenzione); una volta alla settimana (trattamento)	capsule molli
1.000 UI: una volta al giorno	soluzione orale multidose (gocce)

**Grafico 1.** Costo annuo a carico del SSN delle varie formulazioni di colecalciferolo



**Grafico 2.** Costo annuo delle formulazioni di 50.000 UI e 25.000 UI



Come è possibile osservare, le specialità medicinali a minor costo sono quelle destinate ad un regime posologico di 300.000 UI una volta all'anno e di 100.000 UI in fiala somministrabili per via intramuscolare oppure orale. In generale, gli alti dosaggi di vitamina D in unica dose, come quello di 300.000 UI, non sono consigliabili e sono preferibili dosaggi minori. Per la profilassi, il regime posologico più conveniente è quello di 1.000 UI/giorno, corrispondente alle formulazioni orali multidoso in gocce.

Per contro, i prezzi più elevati, nonché la maggior variabilità di prezzo, si riscontrano per i dosaggi intermedi (50.000 UI e 25.000 UI). Come si può osservare nel grafico 2, il prezzo risulta particolarmente elevato per le formulazioni in soluzione orale, mentre le capsule rappresentano un'alternativa terapeutica ad un prezzo

circa dimezzato.

La leggera variabilità osservabile per la soluzione orale monodose da 25.000 e 50.000 UI è attribuibile all'esistenza, sia di diverse specialità medicinali, sia di confezioni contenenti un diverso numero di unità posologiche (per entrambi i dosaggi sono disponibili, in classe A, confezioni da 1 o 2 contenitori monodose).

Il colecalciferolo in formulazione di capsule (rigide o molli) è relativamente nuovo sul mercato e, alla luce di questa analisi dei costi, laddove il medico ritenga utile ricorrere allo schema posologico di 50.000UI oppure 25.000UI, il ricorso a queste formulazione consente un risparmio per l'SSN facilitando allo stesso tempo uno schema posologico più comodo per il paziente.

## Fentanil short-acting, a breve durata di azione

Le formulazioni a breve durata di azione di fentanil sono indicate nel trattamento del dolore episodico intenso in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro.

Per dolore episodico intenso si intende una esacerbazione transitoria del dolore che si ha in aggiunta al dolore persistente controllato. I pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide sono quei pazienti che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno oppure una dose di un altro oppioide di pari efficacia analgesica per almeno una settimana o più a lungo.

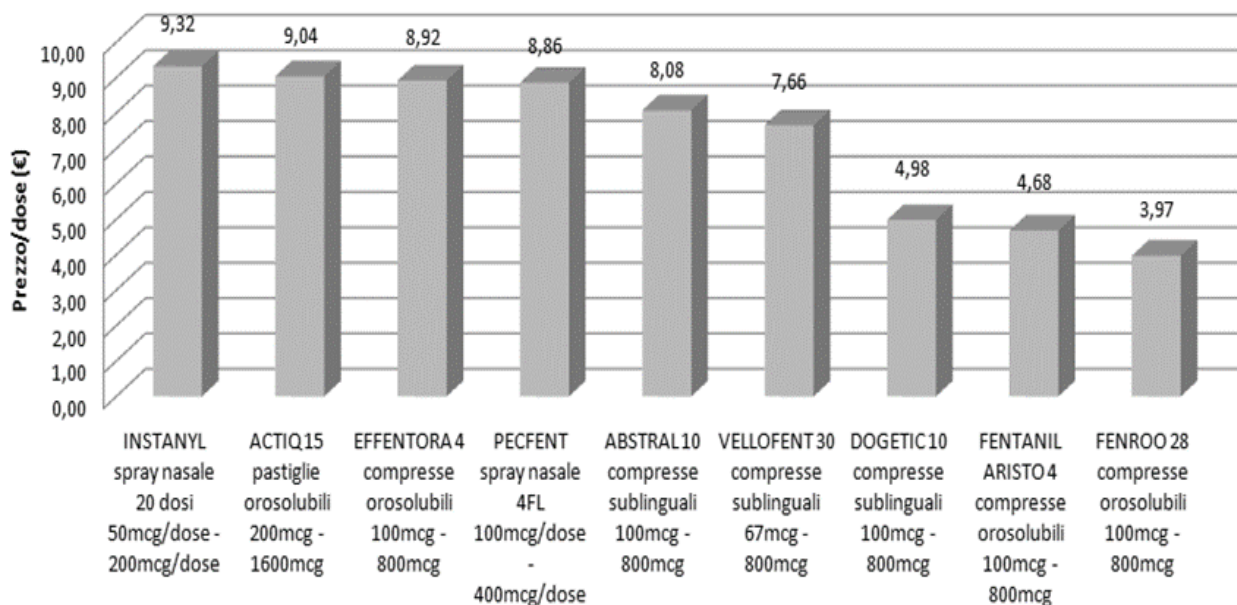
**La dose massima non deve superare un consumo di quattro unità die.**

Va in ogni caso sottolineato che **un consumo eccessivo di queste formulazioni denota un insufficiente controllo del dolore** e pertanto è necessario procedere a un adeguamento della terapia di fondo.

Anche in questo caso esiste una forte variabilità di costo per unità posologica (la maggior parte delle specialità hanno uno stesso prezzo per i diversi dosaggi).

Da notare che le ultime tre specialità arrivate sul mercato (Dogestic, Fentanil Aristo e Fenroo) rappresentano una diminuzione notevole del prezzo.

Grafico 3. Costo per dose delle varie specialità di fentanil short-acting



## ANTIIPERTENSIVI

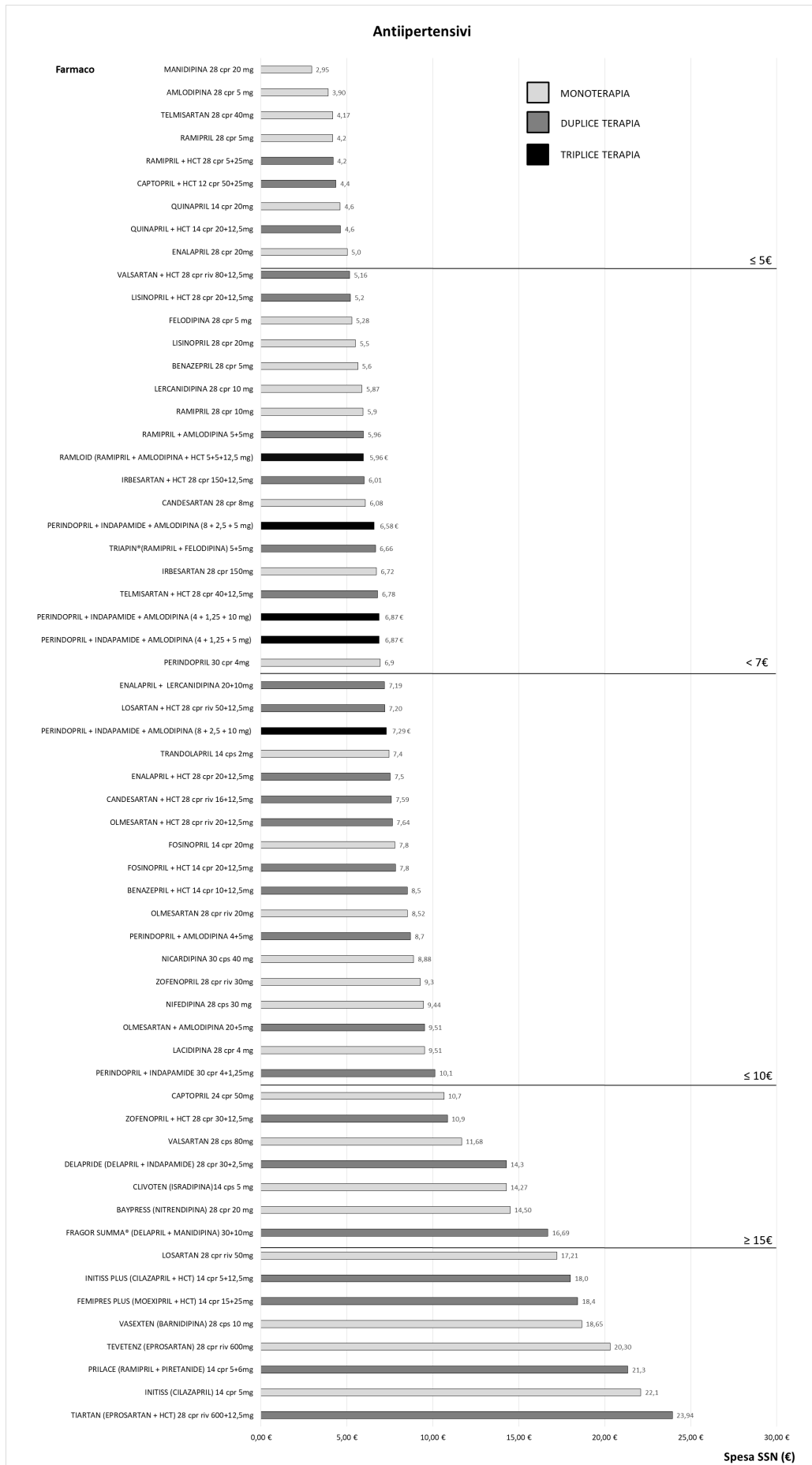
Tra le varie classi di antiipertensivi, gli ACE-inibitori, da soli o associati a diuretici oppure a calcio antagonisti, i sartani, con le relative associazioni e i calcio antagonisti, sono le classi di maggior impiego nel trattamento dell'ipertensione.

All'interno di ciascuna classe e tra di loro, esistono ampie differenze di costo per mese di terapia, calcolato alla dose di mantenimento. Il grafico 4 mostra la ampissima variabilità del costo/mese di tali trattamenti. Da notare che, all'interno del range di costo  $\leq 5$  euro/mese si trovano vari ACE-inibitori in monoterapia e associati a idroclorotiazide, due calcio antagonisti e un sartano.

Di particolare rilevanza il fatto che, sotto i 7 euro/mese si trova praticamente la maggior parte di antiipertensivi delle tre classi e addirittura le duplici e le triplici terapie, quindi è possibile trattare gli ipertesi con un ampio ventaglio di principi attivi e associazioni con dimostrata efficacia nella prevenzione cardiovascolare ad un costo minimale.

Viceversa, nel range di maggior costo ( $\geq 10$  euro/mese) si trovano specialità senza alcun valore aggiunto dimostrato rispetto ai principi attivi e associazioni di costo inferiore. Per maggiore dettaglio vedi grafico 4

Grafico 4. Costo degli antiipertensivi da soli o in associazione



# REPORT SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA AULSS 9 SCALIGERA - ANNO 2021

Michele Caeran<sup>1</sup>, Maria Rosa Luppino<sup>2</sup>

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova

2. Responsabile di Farmacovigilanza AULSS 9 Scaligera, UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale (fino al 16.01.2022).

## PREMESSA

Nel 2021 le segnalazioni da sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (ADR) pervenute dalle strutture afferenti alla AULSS 9 Scaligera sono state 4.153, pari ad un tasso di segnalazione/milione di abitanti di 4.503. Sul totale delle 4.153 segnalazioni, il 96% si riferisce a segnalazioni da vaccini (n= 3.985) rispetto a solo il 4% (n=168) di segnalazioni da farmaci, queste ultime corrispondenti ad un tasso di segnalazione/milione di abitanti di 182.

Il 96% (n=4.000) delle schede pervenute sono segnalazioni spontanee, mentre il 4% (n=153) sono segnalazioni da studio. Delle 153 segnalazioni da studio, 148 sono da “studio non interventistico” e si riferiscono allo studio europeo “Covid- Vaccine-Monitor” sul monitoraggio delle reazioni avverse da vaccino contro il COVID-19, coordinato per l'Italia dall'Università di Verona, alle quali si aggiungono 5 schede da “studio da usi individuali (uso compassionevole, name patient based)” nelle quali il medicinale sospetto è il vaccino contro il COVID-19 Comirnaty, somministrato come seconda dose in soggetti di età inferiore ai 60 anni che avevano già effettuato una prima dose con il vaccino Vaxzevria, come da indicazioni del Ministero della Salute del 11.06.2021 (vaccinazione eterologa).

Relativamente alla modalità di invio delle segnalazioni, sul totale delle 4.153 schede, il 95% (n=3.954) è stato online attraverso la piattaforma AIFA VigiFarmaco rispetto al 5% (n=199) di schede cartacee.

Per quanto attiene alle segnalazioni da farmaci, nel 2021 è stata rilevata una diminuzione del 31% delle schede rispetto all'anno 2020. Considerando, invece, le 3.985 segnalazioni totali da vaccini, il 90% di queste (n=3.595) si riferiscono a schede da vaccini contro il COVID-19. Come intuibile, tale sbilanciamento tra le segnalazioni da farmaci rispetto a quelle da vaccini è riconducibile all'attivazione della campagna vaccinale contro il COVID-19, iniziata il 27.12.2020 con la somministrazione delle prime dosi del vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech), seguito da Spikevax (Moderna), Vaxzevria (Astra Zeneca) ed infine dal vaccino Janssen (Janssen Cilag).

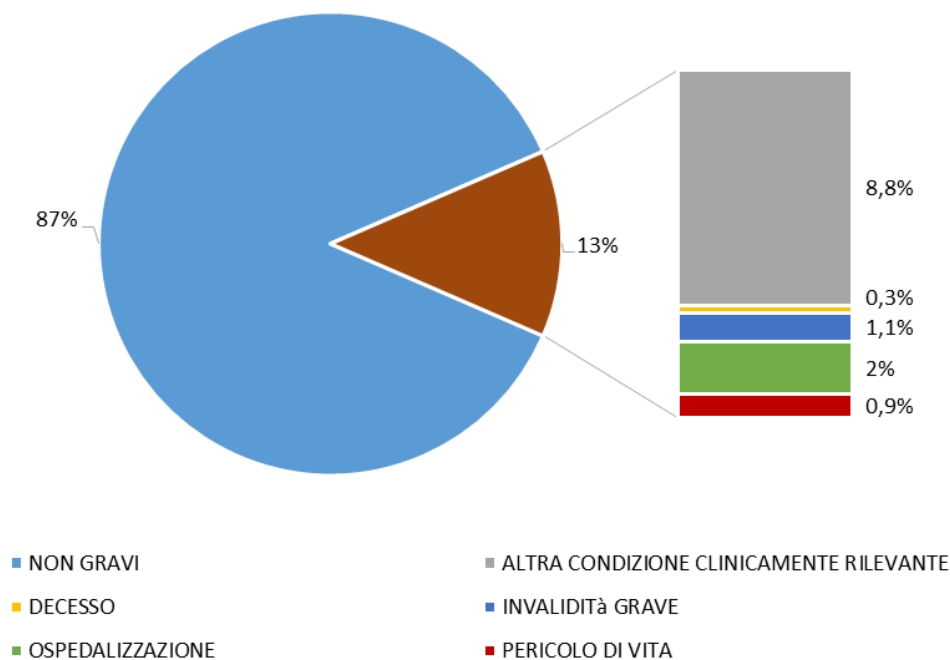
Per tale motivo, nel seguente report di Farmacovigilanza, oltre all'analisi e approfondimento sulle reazioni avverse da farmaci e da vaccini inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo 01.01.2021 – 31.12.2021 dall'Azienda ULSS 9 Scaligera, si è voluto effettuare un focus mirato sulle schede di segnalazione relative ai vaccini contro il COVID-19, che stanno caratterizzando questo periodo storico a livello mondiale. A tal proposito, è stata effettuata un'analisi comparativa tra i diversi vaccini contro il COVID-19, tenendo conto del numero delle dosi somministrate nell'anno 2021 di ciascun vaccino, differenziato per numero di dosi somministrata (occorrenza del ciclo vaccinale), in modo da rendere il confronto tra i vaccini maggiormente contestualizzato.

## Distribuzione delle segnalazioni in funzione della gravità.

Sulla totale delle 4.153 segnalazioni di sospette reazioni avverse, l'87% (n=3.612) è risultata "non grave". Il rimanente 13% delle schede (n=541) sono state classificate come reazioni "gravi", così suddivise in funzione del criterio di gravità: l'8.8% (n=367) "altra condizione clini-

camente rilevante", il 2% (n=81) "ospedalizzazione", l'1.1% (n=45) "invalidità grave o permanente", lo 0.9% (n=37) "pericolo di vita". Infine, i decessi totali si sono verificati nello 0.3% delle schede pervenute (n=11) [Figura 1].

Figura 1: Distribuzione delle segnalazioni in funzione della gravità.

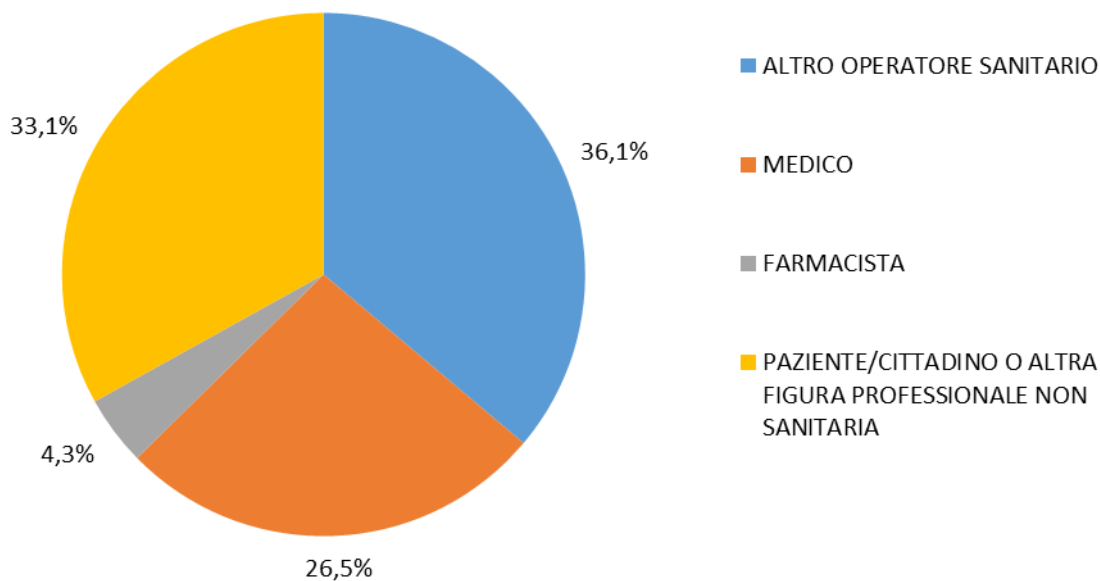


## Distribuzione delle segnalazioni in funzione della fonte del segnalatore.

Nel 2021, la fonte di provenienza delle segnalazioni è stata fortemente influenzata dalla prevalenza di schede da vaccini contro il COVID-19. Infatti, la categoria professionale che ha segnalato con maggiore frequenza è quella di "altro operatore sanitario" (36.1%, n=1501), sostanzialmente rappresentata dal personale distrettuale coinvolto attivamente nell'attività di vaccinazione rivolta ai sanitari, soprattutto nei primi mesi dell'anno, e successivamente alla popolazione generale, seguita dal "paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria" (33,1%; n=1373), per il 26,5%

(n=1.100) dal "medico" ed, infine, per il 4,3% (n=179) dal "farmacista" [Figura 2]. Nel 2021, preme evidenziare come le fonti delle segnalazioni si siano completamente ribaltate rispetto all'anno precedente proprio in funzione delle segnalazioni di ADR da vaccini contro il COVID-19, e ciò appare evidente soprattutto in riferimento alla figura del "paziente/cittadino", fortemente sensibilizzato all'attività di segnalazione spontanea durante la campagna vaccinale (33,1% delle schede pervenute nel 2021 vs 4% nel 2020).

**Figura2: Fonte delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse.**

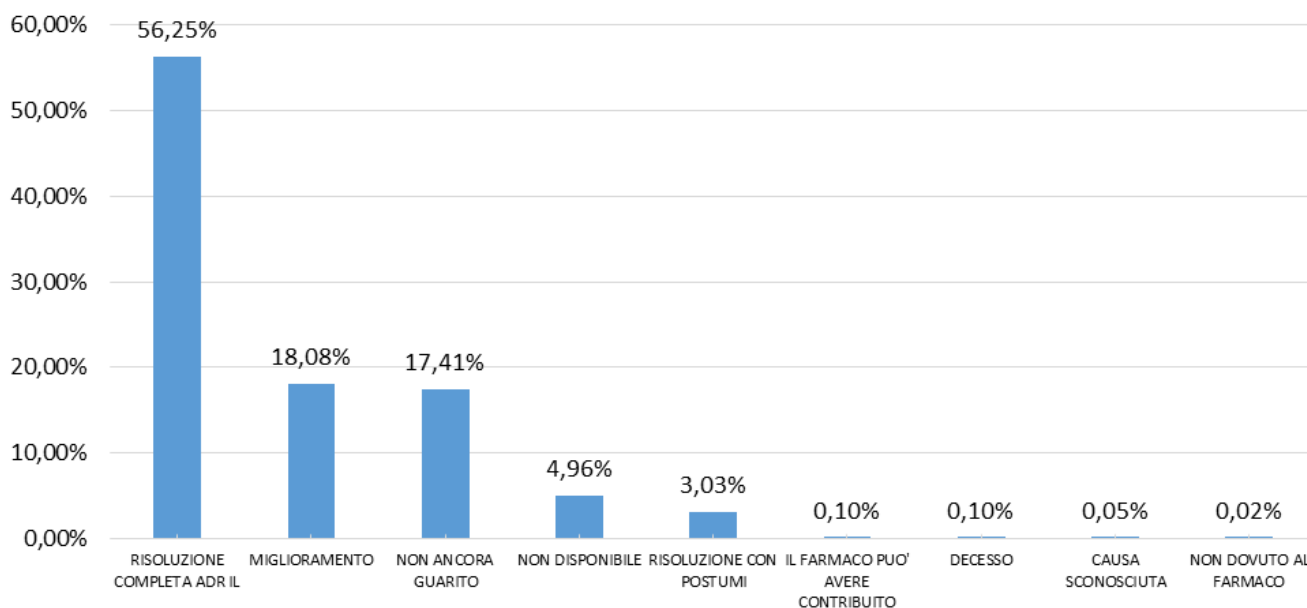


**Distribuzione delle segnalazioni in funzione dell'esito.**

Complessivamente, l'esito delle 4.153 segnalazioni pervenute ha visto la "risoluzione completa" dei sintomi nel 56,25% dei casi (n=2.336), il "miglioramento" nel 18,08% dei casi (n=751), mentre nel 17,41% delle schede

(n=723) l'esito indicato è stato "non ancora guarito" e nel 3,03% (n=126) "risoluzione con postumi"; per il 4,96% delle segnalazioni (n=206) l'esito è stato "non disponibile" [Figura 3].

**Figura 3: Distribuzione delle segnalazioni totali in funzione dell'esito.**

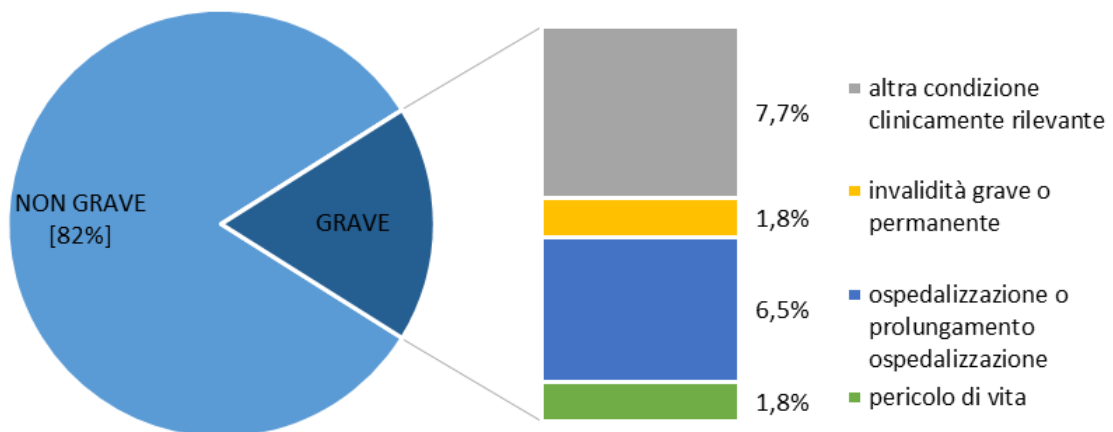


## SEGNALAZIONI DA FARMACI

Le segnalazioni da farmaci pervenute nel 2021 sono state 168, delle quali l'82% (n=138) è stato classificato come "non grave", rispetto al 18% (n=30) di segnalazioni "gravi". Come si evince dalla **Figura 4**, tra le segnalazioni gravi, il criterio di gravità "altra condizione clinica-

mente rilevante" (n=13) è il più rappresentato, seguito da "ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" (n=11), ed infine da "invalidità grave o permanente" e da "pericolo di vita" (n=2 segnalazioni per entrambi gli ultimi due criteri).

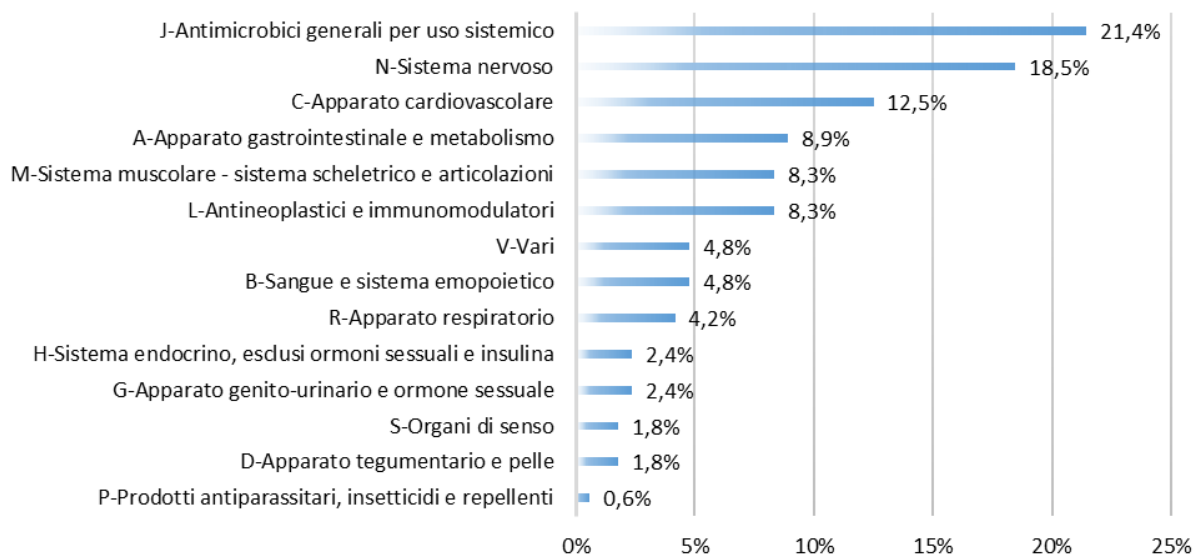
**Figura 4: Suddivisione delle segnalazioni da farmaco per gravità.**



Al 31.12.2021, l'esito delle segnalazioni da farmaci risulta in prevalenza "risoluzione completa dell'ADR" (40%; n=67) e "miglioramento" (25%; n=42). In 38 schede (23%) l'esito non era disponibile e infine, in 17 casi (10%) l'esito indicato è stato "non ancora guarito" ed in 4 (2%) "risoluzione con postumi".

La valutazione delle segnalazioni da farmaci in funzione della categoria terapeutica di appartenenza dei farmaci sospetti, secondo l'ATC di primo livello, ha evidenziato che la classe terapeutica maggiormente rappresentata è quella degli antibiotici (J) 21,4%, seguita dai farmaci che agiscono sul sistema nervoso (N) 18,5% e da quelli attivi sul sistema cardiovascolare (C) 12,5% (**Figura 5**).

**Figura 5: Distribuzione per ATC di I livello delle segnalazioni da farmaco.**



Tra gli antibiotici, il principio attivo maggiormente segnalato è l'amoxicillina/ac.clavulanico (n=13 schede) caratterizzato soprattutto da reazioni cutanee (eritema, prurito, eruzione cutanea), seguito da ciprofloxacina (n=6 schede) per la quale sono stati segnalati eventi quali dolore/infiemmazione articolare, astenia, tendinite.

Tra i farmaci attivi sul sistema nervoso, i principi attivi più frequentemente segnalati comprendono il pregabalin (n=3 schede) con reazioni quali cefalea, vomito, seguito da eletriptan (n=2 schede) per il quale sono

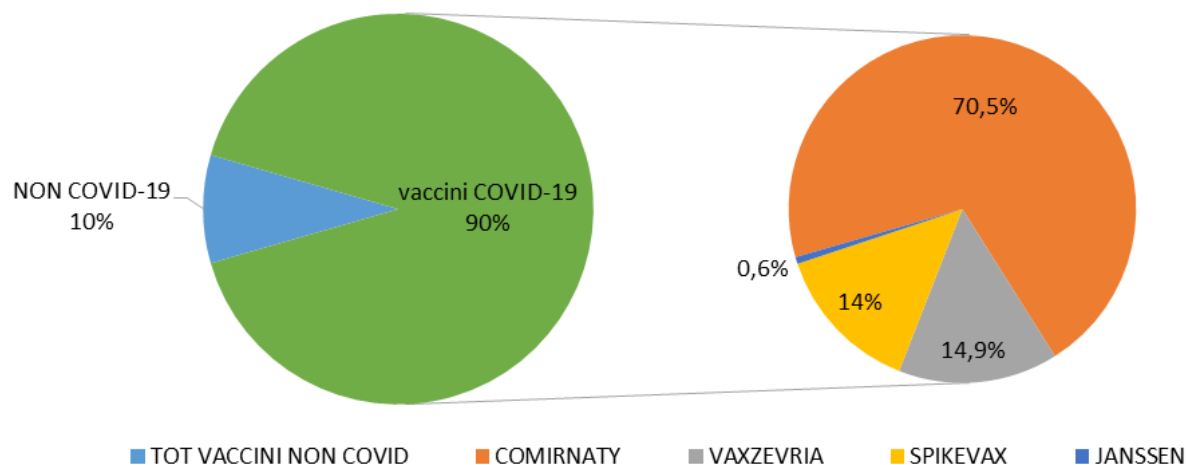
stati segnalati dispnea e reflusso gastrointestinale e da paracetamolo e paracetamolo/codeina (n=2 schede) con ADR quali difficoltà respiratorie e reazione allergica.

Infine, tra i farmaci appartenenti al sistema cardiovascolare, amlodipina e simvastatina si trovano ai primi posti per numero di segnalazioni, con 3 schede per ciascun principio attivo, evidenziando l'insorgenza di edemi per l'amlodipina e di spasmi muscolari per la simvastatina.

## SEGNALAZIONI DA VACCINI “NON COVID-19”

Come già evidenziato, nell'anno 2021, sul totale delle 3.985 segnalazioni da vaccini, solo il 10% (n=390) sono state da vaccini diversi da quelli contro il COVID-19 (vaccini “non COVID-19”) [Figura 6]

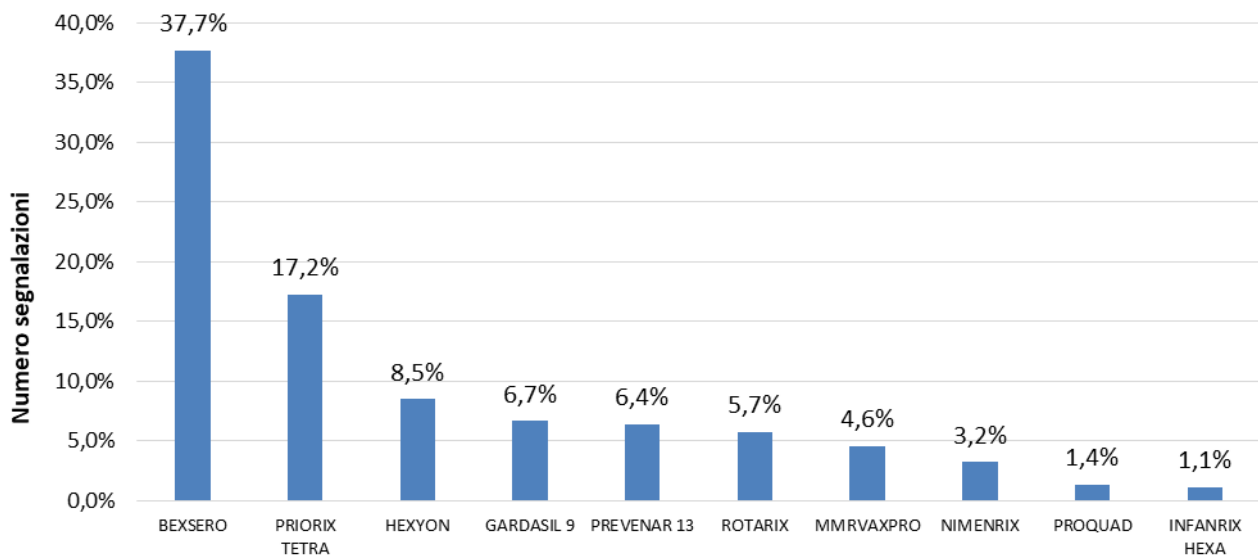
**Figura 6: Distribuzione delle segnalazioni da vaccini – vaccini “COVID-19” vs vaccini “non COVID-19”**



I vaccini “non COVID-19” per i quali sono pervenute un numero ≥5 segnalazioni sono riportati in Figura 7. I primi tre vaccini con il maggior numero di segnalazioni comprendono: l'antimeningococcico di tipo B (Bexsero, n=164) per il quale gli eventi più segnalati sono stati piressia, iperpiressia, irrequietezza, reazioni in sede di iniezione; il vaccino contro il morbillo/parotite/rosolia/varicella (Priorix Tetra, n=75) le cui ADR

più frequenti sono state piressia, eruzioni cutanee, iperpiressia e irrequietezza; il vaccino contro Difterite, Tetano, Pertosse, Epatite B, Poliomielite, Haemophilus Influenzae (Hexyon, n=37) le cui segnalazioni hanno riportato con maggiore frequenza piressia, iperpiressia e diarrea.

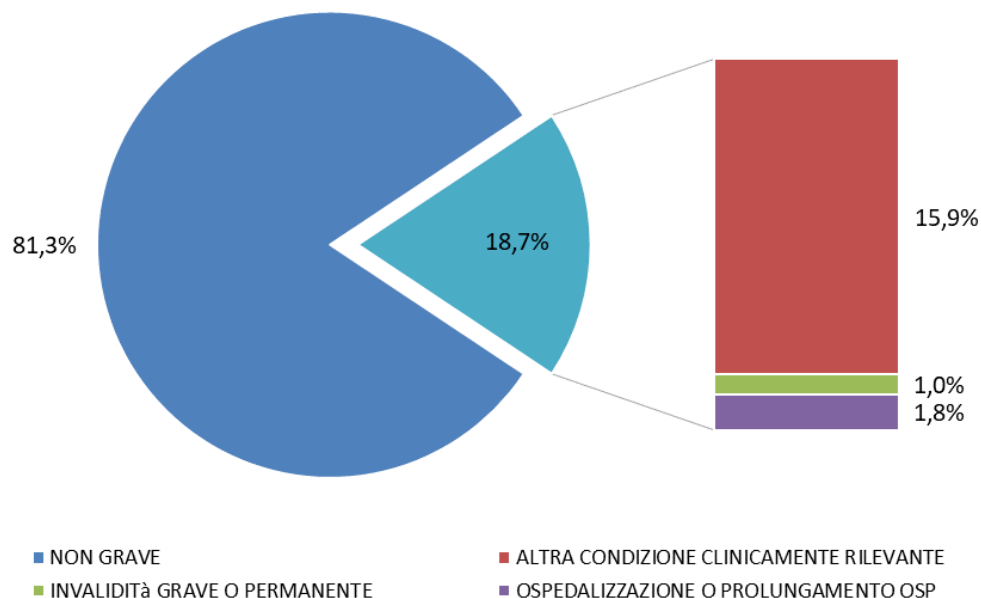
**Figura 7. Tipologia di vaccini maggiormente segnalati nel 2021.**



Sul totale delle 390 segnalazioni da vaccini “non COVID-19”, l’81,3% è stato classificato come “non grave” rispetto al 18,7% di schede “gravi”, delle quali per il 15,9% il criterio di gravità è stato “altra condizione clinica-

mente rilevante”, per l’1,8% “ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” e per l’1% “invalidità grave o permanente” (Figura 8).

**Figura 8: Gravità ADR vaccini “non COVID-19”**



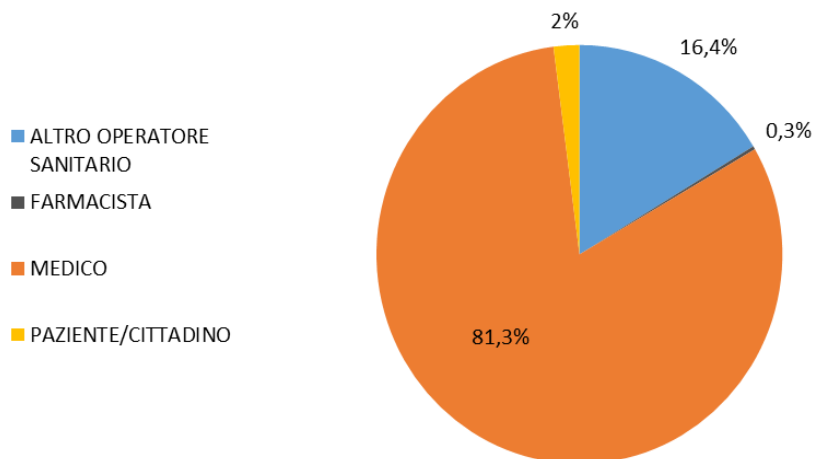
Per quanto attiene l’esito delle ADR, delle 390 schede da vaccini “non COVID-19”, in 350 (89,8%) al momento dell’inizio della segnalazione è stata rilevata la “risoluzione completa” della sintomatologia, in 22 (5,6%) il “miglioramento” delle ADR, in 8 casi (2,0%)

l’esito è stato “non ancora guarito” e in 2 casi (0,5%) è stata indicata una “risoluzione con postumi”. Per 8 segnalazioni (2%) l’esito degli eventi avversi non è disponibile.

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni da vaccini “non COVID-19”, le figure che hanno segnalato con maggiore frequenza sono state il “medico” (81,3%; n=317), seguito da “altro operatore sanitario” (16,4%; n=64), dal “paziente/

cittadino” (2%; n=8), ed infine dal “farmacista” con una sola segnalazione (0,3%) [Figura 9].

**Figura 9: Fonte segnalazioni vaccini “non COVID-19”.**

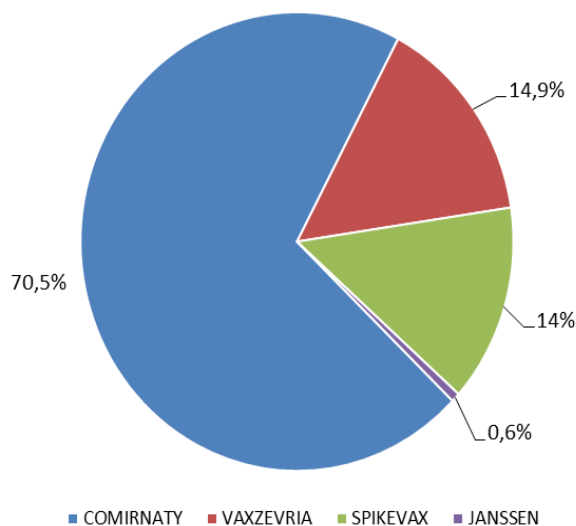


## SEGNALAZIONI DA VACCINI CONTRO IL COVID-19

Le schede di segnalazione di sospette ADR da vaccini contro il COVID-19 ricevute dall’Azienda ULSS 9 Scaligera sono state 3.595 in totale, corrispondenti a 10.657 sospette reazioni avverse insorte in seguito alla somministrazione di uno tra i quattro vaccini resi disponibili nel corso del 2021 (Figura 10).

Si ricorda che per ogni singola scheda di segnalazione possono essere presenti più ADR, e per questo motivo il numero totale di reazioni avverse (n=10.657) è maggiore rispetto al numero totale delle schede di segnalazione pervenute per questa tipologia di vaccini (n=3.595).

**Figura 10: Segnalazioni da vaccini contro il COVID-19 in funzione della specialità somministrata.**



Sul totale delle 3.595 schede di segnalazione, il 70,5% (n=2.535) è riferito al vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech), il 14,9% (n=535) a Vaxzevria (Astra Zeneca), il 14% (n=502) a Spikevax (Moderna) ed, infine, lo 0,6% (n=23) al vaccino Janssen (Janssen Cilag).

Tali dati devono, però, essere interpretati tenendo conto del tasso di segnalazione, ossia il rapporto tra il nu-

mero di segnalazioni pervenute ed il numero di dosi di vaccino somministrate per ciascuna specialità. Pertanto, la Tabella 1 riporta la distribuzione delle segnalazioni, incluse le segnalazioni “gravi”, in funzione del tasso di segnalazione per singola tipologia di vaccino utilizzato.

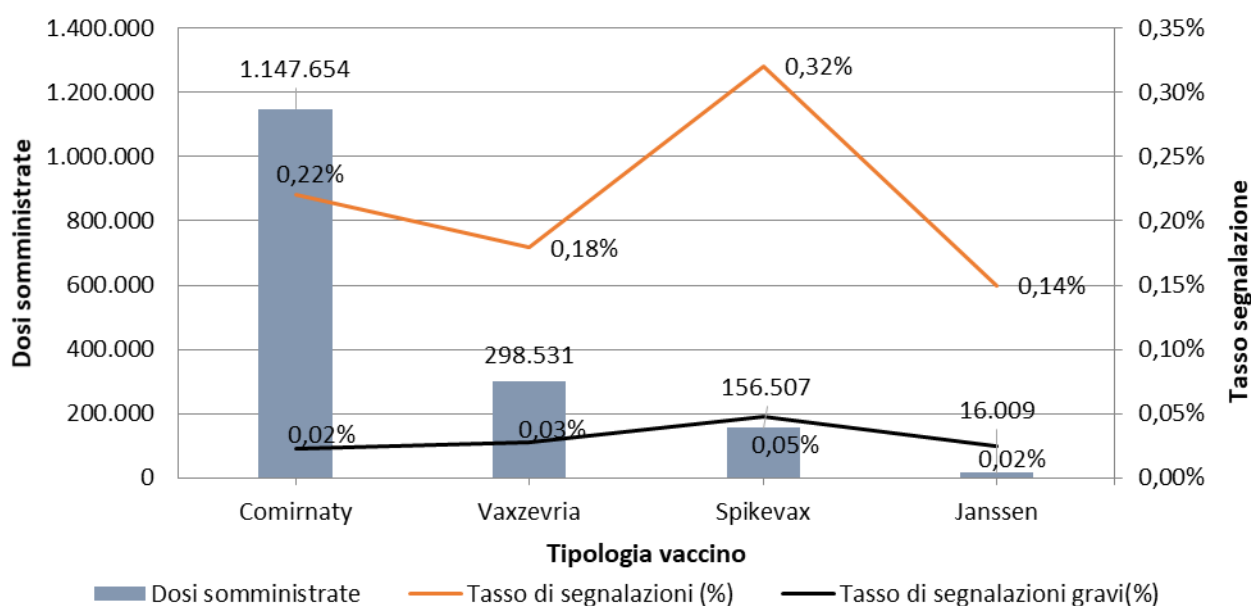
**Tabella 1: Numero di segnalazioni totali e gravi e relativi tassi di segnalazione per i vaccini COVID-19**

VACCINO	Dosi somministrate	Segnalazioni totali	Segnalazioni Gravi	Gravi/tot (%)	Tasso segnalazioni (%)	Tasso segnalazioni gravi (%)
Comirnaty	1.147.654	2.535	275	10,8%	0,22%	0,02%
Vaxzevria	298.531	535	82	15,3%	0,18%	0,03%
Spikevax	156.507	502	75	14,9%	0,32%	0,05%
Janssen	16.009	23	4	17,4%	0,14%	0,02%
<b>Totale</b>	<b>1.618.701</b>	<b>3595</b>	<b>436</b>	<b>12,1%</b>	<b>0,22%</b>	<b>0,03%</b>

In **Figura 11** è possibile visualizzare i dati riportati nella Tabella 1. Si rileva che, rispetto ai vaccini maggiormente somministrati (Comirnaty e Vaxzevria), per il vaccino Spikevax il valore corrispondente ai tassi di segnalazio-

ne (sia totali che per le segnalazioni gravi) sia superiore, discostando di poche unità la curva del tasso degli eventi gravi, ma maggiormente quella del tasso di segnalazioni totali.

**Figura 11: Rappresentazione dei tassi di segnalazione in funzione del numero di dosi somministrate.**



In **Tabella 2** è riportata la distribuzione delle segnalazioni in funzione del numero di dose somministrata per ciascuna specialità di vaccino con i relativi tassi di segnalazione.

**Tabella 2: Distribuzione delle segnalazioni per numero di dose di vaccino COVID-19 e relativi tassi di segnalazione (%).**

Vaccino	1 dose	2 dose	3 dose	Segnalazioni 1 dose	Segnalazioni 2 dose	Segnalazioni 3 dose	Dose richiamo non nota	% tasso segnalazioni 1 dose	% tasso segnalazioni 2 dose	% tasso segnalazioni 3 dose
Comirnaty	500.980	490.900	155.774	1.634	688	154	59	0,33%	0,14%	0,10%
Vaxzevria	84.371	72.136	0	481	30	0	24	0,57%	0,04%	/
Spikevax	100.607	93.460	104.464	291	167	36	8	0,29%	0,18%	0,03%
Janssen	16009	0	0	23	0	0	0	0,14%	/	/
<b>Totale</b>	<b>701.967</b>	<b>656.496</b>	<b>260.238</b>	<b>2.429</b>	<b>885</b>	<b>190</b>	<b>91</b>	<b>0,35%</b>	<b>0,13%</b>	<b>0,07%</b>

Il 67,6% delle segnalazioni (2.429 sulle 3.595 totali) è riferito alle segnalazioni da sospetta reazione avversa in seguito alla prima dose inoculata, senza tener conto del vaccino utilizzato. Per 91 schede, invece, non è stato possibile imputare l'ADR alla dose somministrata in quanto mancante del dato.

Si può notare che per i vaccini Comirnaty e Spikevax il tasso di segnalazione tra la prima e la seconda somministrazione è quasi dimezzato. Nel caso specifico di Vaxzevria, il tasso di segnalazione diminuisce significativamente tra la prima e la seconda dose (da 0,57% a 0,04%). Questo può essere giustificato dalla minor quantità di dosi somministrate come seconda dose.

Sul totale delle segnalazioni dei vaccini contro il COVID-19, l'87,8% (n=3156) è stato classificato come "non grave" e il 12,2% (n=438) come "grave".

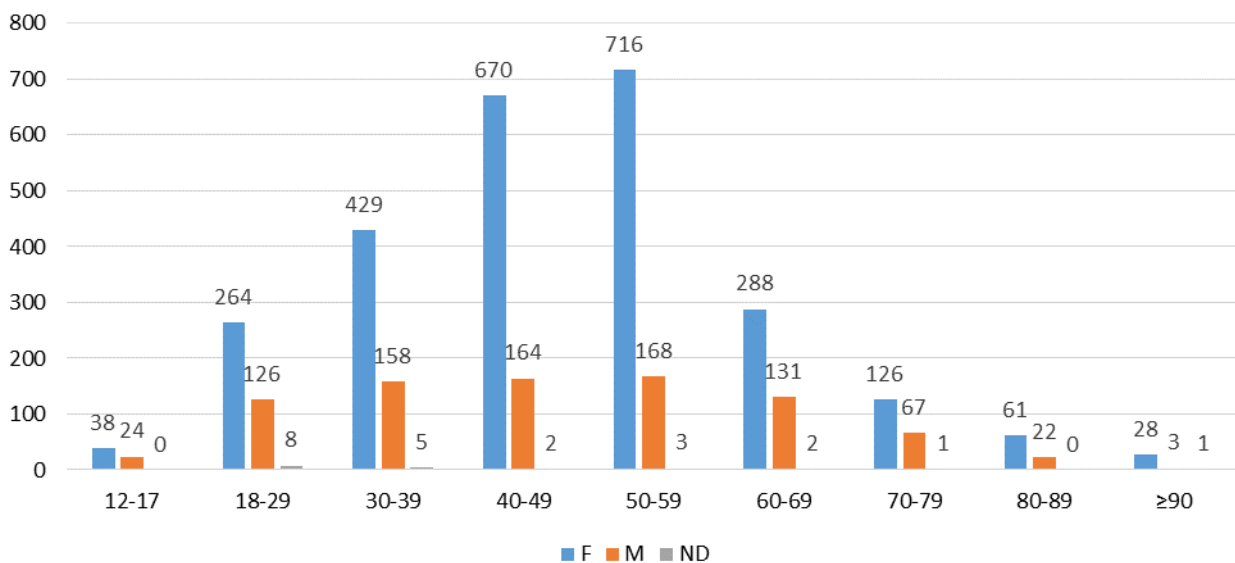
Tra le segnalazioni "gravi", il criterio di gravità è stato nel 66,7% delle schede (n=292) "altra condizione clinicamente rilevante", nel 14,4% (n=63) ha provocato "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione", nell' 8,7% (n=38) "invalidità

grave o permanente", nel 7,8% (n=34) "pericolo di vita" e nel 2,5% (n=11) esito fatale.

Analizzando la distribuzione delle segnalazioni per genere del paziente, si evince che il 74,8% delle schede (n=2.690) è riferito a pazienti di sesso femminile rispetto al 24,6% (n=883) dei soggetti di sesso maschile. Per 22 soggetti (0,6%) non è stato indicato il genere di appartenenza.

Di seguito (**Figura 12**) viene riportata la distribuzione delle segnalazioni in funzione della popolazione oggetto delle schede da vaccini contro il COVID-19, suddivisa per fasce d'età e per sesso. Si può facilmente evincere come la maggior parte delle segnalazioni si concentri tra le due fasce di età 40-49 anni e 50-59 anni e la popolazione coinvolta sia prevalentemente di sesso femminile.

**Figura 12: Distribuzione delle segnalazioni per fasce di età e sesso.**

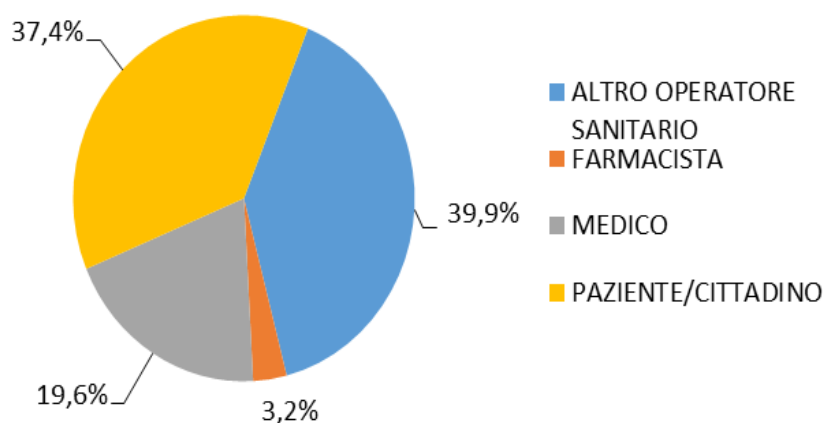


Per quanto riguarda l'esito delle ADR segnalate, sul totale delle 3.595 schede da vaccini contro il COVID-19, nel 53,4% dei casi è stata rilevata la risoluzione completa della sintomatologia, nel 19,4% gli eventi non si erano ancora risolti al momento della segnalazione, nel 19,1% l'esito riporta il miglioramento, mentre nel 4,5% non era disponibile, per il 3,3% l'esito indicato è stato "risoluzione con postumi" e nello 0,3% il decesso.

La fonte di segnalazione delle sospette ADR da vaccini contro il COVID-19 (Figura 13) ha visto in prevalenza la

figura di "altro operatore sanitario" (39,9%; n=1.433) e del "paziente/cittadino" (37,4%; n=1.345) seguiti per il 19,6% (n=703) dal "medico" e per il 3,2% (n=114) dal "farmacista". Tale distribuzione delle fonti di segnalazione delle ADR da vaccini contro il COVID-19 riflette la forte sensibilizzazione alla segnalazione durante la campagna vaccinale sia da parte del personale aziendale distrettuale coinvolto attivamente nell'attività di vaccinazione che della popolazione generale.

**Figura 13: Distribuzione segnalazioni vaccini COVID19 per fonte.**



## Distribuzione delle segnalazioni in funzione del vaccino contro il COVID-19 somministrato

Indipendentemente dal numero della dose somministrata e dalla tipologia di vaccino utilizzata, sul totale delle 10.657 reazioni avverse riportate nelle 3.595 schede di segnalazione, le sospette reazioni avverse maggiormente segnalate (42% delle segnalazioni) sono riferibili alla classe organo-sistemica “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (ADR più frequenti: piressia, dolore in sede di iniezione, astenia, stanchezza e malessere), seguita dalla classe

“Patologie del sistema nervoso” con il 17% degli eventi (ADR più frequenti: cefalea, parestesia, capogiro, sonnolenza e tremore) e, quale terza classe organo-sistemica in ordine decrescente per numero di eventi avversi (12%) “Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo” (ADR più frequenti: mialgia, artralgia, dolore a un arto, dolore dorsale e dolore osseo).

### Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

Sul totale delle 3.595 schede di segnalazione da vaccini contro il COVID-19, 2.535 (70,5%) sono relative al vaccino Comirnaty, corrispondenti a 7.136 sospette ADR. La maggior parte delle reazioni avverse segnalate sono riferibili alla classe organo-sistemica “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (43% di tutti gli eventi segnalati) delle quali le più frequenti sono state piressia (17,8%), astenia (16,1%), dolore in sede di iniezione (15,8%), malessere (11,3%) e stanchezza (10,6%).

A seguire, il 18% degli eventi segnalati appartengono alla classe organo-sistemica “Patologie del sistema nervoso”, nell’ambito della quale le prime 5 ADR maggiormente segnalate sono state cefalea (59,8%), parestesia (12,7%), capogiro (3,6%), sonnolenza (3,4%), anestesia (2,5%). Infine, il 12% delle reazioni avverse più segnalate

sono riconducibili alla classe “Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo”; le reazioni più frequenti sono state mialgia (43,7%), artralgia (23,9%), dolore ad un arto (14,1%), dolore dorsale (3,9%) e debolezza muscolare (1,9%).

Con minor frequenza sono stati riportati eventi correlati a “Patologie gastrointestinali” (8%) ed a “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (4%).

Sul totale delle 2.535 segnalazioni da Comirnaty, il 10,8% riporta le sospette ADR come “gravi”. Di queste, il 65,5% era classificata come “altra condizione clinicamente rilevante”, il 13,8% come “ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”, il 9,8% come “invalidità grave o permanente”, il 7,6% come “pericolo di vita” ed infine, il 3,3% (n=9) è riferito al “decesso”.

### Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

Per quanto riguarda il vaccino Vaxzevria, le segnalazioni inserite in RNF sono 535 (14,9% del totale delle segnalazioni da vaccini contro COVID-19), corrispondenti a 1.799 sospette ADR. La maggior parte delle 1.799 reazioni avverse sono riferite alla classe organo sistemica “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (38% di tutti gli eventi segnalati); gli eventi più frequentemente segnalati sono stati piressia (37,5%), stanchezza (13%), brividi (8,7%), malessere (7,8%) e dolore in sede di iniezione (6,2%).

Le reazioni avverse appartenenti alla classe “Patologie del sistema nervoso” sono state il 18% del totale, tra cui le prime 5 più frequenti sono state cefalea (54,4%), parestesia

(6,7%), tremore (6,1%), capogiro (5,5%), sonnolenza (3,6%). Infine, a seguire, con una frequenza inferiore (13%), gli eventi più segnalati correlati alla classe “Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo” sono stati mialgia (29,2%), artralgia (27%), dolore ad un arto (18%), dolore osseo (9%) e dolore dorsale (5,2%).

Sul totale delle 535 segnalazioni da Vaxzevria, le segnalazioni “gravi” sono state il 15,3%, di queste, il 67,1% riporta il criterio di gravità “altra condizione clinicamente rilevante”, il 19,5% “ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”, il 7,3% “pericolo di vita”, e il 6,1% “invalidità grave o permanente”.

## Vaccino Spikevax (Moderna)

Per il vaccino Spikevax, sono state inserite in RNF 502 segnalazioni (14% del totale delle segnalazioni da vaccini COVID-19), corrispondenti a 1.660 sospette ADR. Anche per questo vaccino, la maggior parte (43%) delle 1.660 ADR è riferita alla classe organo-sistemica “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”; gli eventi più frequenti sono stati piressia (25,1%), dolore in sede di iniezione (14,3%), stanchezza (10,3%), astenia (6,4%) e malessere (5,9%). A seguire, il 14% delle reazioni avverse è da ricondurre alla classe “Patologie del sistema nervoso”, sostanzialmente rappresentata da cefalea (46,1%), capogiro (9,5%), parestesia (9,1%), sonnolenza (4,3%), tremore (3,4%).

## Vaccino Janssen (Janssen Cilag)

Per il vaccino Janssen sono state inserite in RNF 23 segnalazioni (0,64% del totale delle segnalazioni da vaccini contro COVID-19), corrispondenti a 62 sospette ADR. La maggior parte delle ADR sono riconducibili alle “Patologie del sistema nervoso” (23% di tutti gli eventi segnalati); le reazioni più frequenti sono state cefalea (42,9%) e anestesia (14,3%), seguite da un caso di neurite ottica, uno di sindrome di Guillan-Barré e uno di poliradiculoneuropatia demielinizzante. Il 21% degli eventi avversi sono correlati alla classe “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, tra i quali quelli più frequenti sono stati piressia (30,8%), seguita da un caso di malessere, uno di stanchezza e uno di alterazione dell'andatura.

Infine, l'11% degli eventi più frequentemente segnalati appartengono alla classe “Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo”, e sono stati artralgia (29,8%), mialgia (28,2%), dolore ad un arto (14,9%), dolore dorsale (8,0%) e dolore osseo (4,8%).

Sul totale delle 502 segnalazioni da Spikevax, le segnalazioni “gravi” sono state il 14,9%, delle quali nel 72% dei casi il criterio di gravità indicato è stato “altra condizione clinicamente rilevante”, nel 10,7% “ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”, nel 9,3% “pericolo di vita”, nel 6,7% “invalidità grave o permanente” e nel 1,3% (n=1) l'esito fatale.

Infine, il 13% delle ADR segnalate è ricompresa nella classe organo-sistemica “Patologie gastrointestinali” e le reazioni più frequenti sono state nausea (3%; n=3), diarrea, dolore addominale, distensione dell'addome, conati di vomito (n=1 per ciascun evento).

Sul totale delle 23 segnalazioni da vaccino Janssen, il 17,4% (n=4) è riportato come “grave”, ossia 1 caso di insorgenza di Herpes zoster ed 1 di sindrome mielodisplastica e pancitopenia (criterio di gravità: “altra condizione clinicamente rilevante”), 1 caso di Sindrome di Guillan-Barré (criterio di gravità: “ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”), 1 caso di neurite ottica (criterio di gravità: “invalidità grave o permanente”).

## Rappresentazione grafica delle ADR più frequentemente segnalate

Tenendo conto delle reazioni avverse più frequentemente segnalate, è stato analizzato quale fosse il contributo di ciascun vaccino per ogni evento rilevato. Per eseguire questa analisi, è stato calcolato il rapporto tra il numero di eventi segnalati e il totale delle ADR pervenute per ognuno dei quattro vaccini in esame (Tabella 3 e Figura 14). Per esempio, l'evento “cefalea”

È stato rilevato con una frequenza quasi omogenea per i vaccini Comirnaty, Vaxzevria e Janssen (~10%) mentre risulta molto meno segnalato per il vaccino Moderna (~6%). Così di seguito, l'evento “piressia” risulta essere maggiormente segnalato con Vaxzevria (~14%) e Moderna (~11%) e meno con Comirnaty (~8%) e Janssen (~6%).

**Tabella 3: Rapporto tra gli eventi maggiormente segnalati e totale ADR per ciascun vaccino**

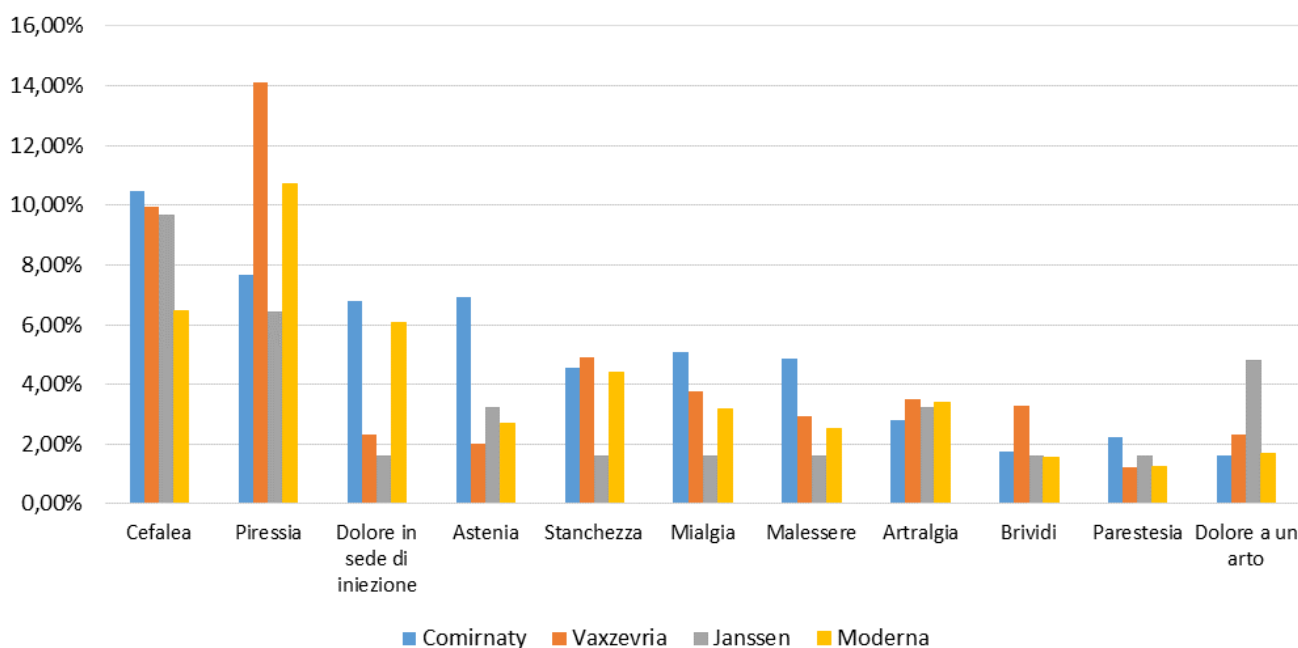
MedDRA PT	Comirnaty	Vaxzevria	Janssen	Moderna
Cefalea	10,5%	9,9%	9,7%	6,4%
Piressia	7,7%	14,1%	6,5%	10,7%
Dolore in sede di iniezione	6,8%	2,3%	1,6%	6,1%
Astenia	6,9%	2,0%	3,2%	2,7%
Stanchezza	4,6%	4,9%	1,6%	4,4%
Mialgia	5,1%	3,8%	1,6%	3,2%
Malessere	4,9%	2,9%	1,6%	2,5%
Artralgia	2,8%	3,5%	3,2%	3,4%
Brividi	1,8%	3,3%	1,6%	1,6%
Parestesia	2,2%	1,2%	1,6%	1,3%
Dolore a un arto	1,6%	2,3%	4,8%	1,7%

### Alcuni segnali di sicurezza valutati dalle Agenzie regolatorie

Si riportano di seguito i dati pervenuti alla Ulss 9 nel 2021 relativi a tre tipologie di eventi avversi che sono stati oggetto di approfondimenti specifici da parte delle Agenzie regolatorie, ossia il rischio di pericardite/miocardite associata ai vaccini a m-RNA,

la trombocitopenia trombotica immunitaria (VITT) osservata con i vaccini a vettore virale e l'insorgenza di disturbi mestruali attualmente in discussione per i vaccini a m-RNA

**Figura 14: Eventi più frequentemente segnalati in funzione del tasso di ADR per singolo vaccino.**



## Rischio di pericardite e di miocardite

L'ultimo aggiornamento da parte del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dell'EMA<sup>1</sup> sugli eventi di miocardite e di pericardite emersi in seguito alla somministrazione dei vaccini Comirnaty e Spikevax si basa sulla revisione di due ampi studi epidemiologici europei che ha confermato un rischio molto raro per queste ADR (1/10.000), maggiore nei soggetti di sesso maschile giovani (12-29 anni), con insorgenza entro pochi giorni dalla vaccinazione o comunque entro 14 giorni dalla somministrazione, più spesso dopo la seconda dose del vaccino.

Per quanto attiene alla miocardite in particolare, studi su database sanitari hanno confermato un segnale molto debole per questo tipo di reazione avversa, raro, ma più frequente con Spikevax rispetto a Comirnaty, soprattutto dopo la somministrazione della seconda dose. Non sono ancora disponibili dati sulla terza dose<sup>2</sup>.

Il rapporto annuale di AIFA sulla sicurezza dei vaccini contro il COVID-19 (periodo 27.12.2020-26.12.2021) riporta un totale di 256 segnalazioni di miocardite, nella maggior parte dei casi (70%) con insorgenza dei sintomi entro 7 giorni dalla vaccinazione, soprattutto nei maschi tra i 12 ed i 29 anni<sup>3</sup>.

Per quanto attiene alle pericarditi, le segnalazioni presenti in RNF di AIFA sono 443, anche in questo caso con insorgenza entro 7 giorni dalla vaccinazione, ma prevalentemente nella fascia di età 17-49 anni, senza distinzioni significative tra maschi e femmine<sup>3</sup>.

Al 31.12.2021, l'Ulss 9 ha ricevuto n. 8 segnalazioni di pericarditi/miocarditi di cui n. 6 pericarditi e n. 2 di perimiocarditi; la sintomatologia prevalentemente riportata è stata dolore toracico, spossatezza, difficoltà respiratoria, senso di oppressione toracica.

I vaccini coinvolti sono stati Spikevax per n. 5 casi (7% delle segnalazioni classificate come "gravi"), Comirnaty per n. 2 segnalazioni (0,7% delle segnalazioni "gravi") e, in controtendenza rispetto alle evidenze finora disponibili, Vaxzevria per n. 1 caso in una paziente di sesso femminile di 77 anni (1% delle segnalazioni "gravi"). I

Il genere del paziente è stato per metà dei casi maschile. Sul totale delle 8 segnalazioni, per 4 casi l'età dei pazienti era tra i 12 (n=1) ai 30 anni mentre nei rimanenti 4 casi i soggetti coinvolti erano tra 51 e i 77 anni. Al momento della segnalazione, per la metà dei casi l'esito è stato il miglioramento (n=3) o la risoluzione completa

## Trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino (VITT)

Nel marzo 2021, in seguito alla segnalazione da parte dell'Austria dei primi casi di trombosi trombotica in soggetti che avevano ricevuto la prima dose del vaccino Vaxzevria, sia l'EMA che la FDA (relativamente all'altro vaccino a vettore virale disponibile, Janssen) hanno avviato delle analisi specifiche su questi rari eventi trombotici in sedi atipiche (trombosi dei seni venosi cerebrali e/o del distretto splancnico), più raramente con trombosi venosa profonda ed embolia polmonare o con eventi arteriosi, associati a piastrinopenia e talvolta a coagulazione intravascolare disseminata (CID)<sup>3</sup>. Tali eventi sono stati osservati prevalentemente entro circa tre settimane dalla vaccinazione in soggetti sani con età inferiore ai 60 anni, soprattutto donne<sup>3</sup>.

La definizione di VITT (Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia) è stata suggerita da ricercatori tedeschi che in 11 soggetti vaccinati con Vaxzevria che hanno sviluppato il grave evento

avverso hanno rilevato una positività per gli anticorpi contro il fattore piastrinico 4 (PF4), ed hanno individuato una strategia terapeutica basata sulla somministrazione per via endovenosa di immunoglobuline ad alte dosi, in grado di inibire l'attivazione piastrinica causata dagli autoanticorpi contro il fattore piastrinico 4 (PF4), e su anticoagulanti non eparinici<sup>4</sup>.

Il rapporto annuale di AIFA riporta un totale di 104 casi di trombocitopenia trombotica, di cui 92 dopo la somministrazione di Vaxzevria e 12 dopo il vaccino Janssen, con un'insorgenza mediana dei sintomi di 10 giorni dalla vaccinazione, e con una frequenza significativamente maggiore dopo la prima dose<sup>3</sup>. L'esito fatale si è verificato in 10 soggetti con età mediana di 45 anni (in 9 casi dopo Vaxzevria ed i 1 dopo il vaccino Janssen)<sup>3</sup>.

## Trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino (VITT)

Per quanto attiene alla Ulss 9, si rileva n. 1 segnalazione relativa ad una paziente di sesso femminile di 61 anni, con una anamnesi di emicrania e tachicardia parossistica, in terapia domiciliare con atenololo. La paziente, a 3 giorni dalla somministrazione della prima dose di Vaxzevria, è giunta in ospedale con cefalea periorbitale molto intensa non responsiva ai FANS, ed ha ricevuto la diagnosi di trombosi cerebrale del seno trasverso sini-

stro e sigmoideo, emorragia subaracnoidea e intraparenchimale T-P sinistra, e piastrinopenia (PLT 41.000 u/L) di sospetta origine autoimmune (presenza di anticorpi anti PF4). La paziente è stata trattata con immunoglobuline 1g/kg, trasfusione di piastrine, fondaparinux 2,5 mg, desametasone 8 mg ev. L'esito al momento della segnalazione non era disponibile.

## Disturbi mestruali

Recentemente, il PRAC dell'EMA<sup>5</sup> ha comunicato di avere avviato una revisione sui dati provenienti dalle segnalazioni spontanee, dati di letteratura e studi clinici in merito ai disturbi mestruali (aumento del flusso mestruale, amenorrea) emersi in seguito alla vaccinazione con Comirnaty e Spikevax. Relativamente a questo tipo di reazioni avverse, nel 2021 la Ulss 9 ha ricevuto n. 7 segnalazioni che hanno riportato disturbi

mestruali, ossia aumento del flusso mestruale associato ad una durata del ciclo mestruale maggiore rispetto al consueto (n=2 casi), ma non amenorrea, in vaccinate di età compresa tra i 29 ed i 45 anni. In sei casi su 7 il vaccino coinvolto è stato il Comirnaty mentre nell'ultimo caso il vaccino sospetto era, in controtendenza, Vaxzevria.

## Riferimenti bibliografici:

1. Highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) 29 novembre-2 dicembre 2021. Aggiornamento sul rischio di miocardite e pericardite con vaccini mRNA. [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).
2. Myocarditis linked to the covid-19 messenger RNA vaccines tozinameran (Comirnaty<sup>o</sup>) and

- elasomeran (Spikevax<sup>o</sup>): an update. *Prescrire International* 2022; 31(234): 44-45.
3. AIFA. Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19. [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).
4. Greinacher A et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: *N Engl J Med* 2021; 384: 2092-101.

5. PRAC reviewing cases of period irregularities with mRNA COVID-19 vaccines. [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022).

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## NUVAXOVID® (NVX-CoV2373)

**Codice ATC:** J07BX03 vaccini COVID-19

**Titolare AIC:** Novavax CZ a.s

**Indicazione:** immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

**Autorizzazione:** Nel dicembre 2021, Nuvaxovid ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia con procedura centralizzata.

**Via di somministrazione:** IM

**Posologia:** Nuvaxovid viene somministrato per via intramuscolare come ciclo di 2 dosi da 0,5 mL ciascuna. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose.

### Riferimenti:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_it.pdf)
- Gallery Farmadati, disponibile al link: <https://gallery.farmadati.it/>

Nuvaxovid è il quinto vaccino COVID-19 ad essere approvato dall'EMA ma il primo vaccino COVID-19 a base di **proteina virale purificata**.

A differenza dei 4 precedenti: due ad RNA: (Pfizer/Biontech e Moderna) e due a vettore virale non replicante (Astra-Zeneca e Johnson&Johnson). Nuvaxovid è un **vaccino** composto dalla **proteina Spike (S) ricombinante di SARS-CoV-2** purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione.

L'aggiunta **dell'adiuvante Matrix-M**, a base di saponina, facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina S. I due componenti del vaccino inducono le risposte immunitarie dei linfociti B e dei linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19

Non ci sono dati disponibili sull'**intercambiabilità** di Nuvaxovid con altri vaccini anti-COVID-19 per il completamento del ciclo di vaccinazione primario.

I soggetti che hanno ricevuto una prima dose di Nuvaxovid devono ricevere la seconda dose di Nuvaxovid per completare il ciclo di vaccinazione.

**Popolazione pediatrica:** La sicurezza e l'efficacia di Nuvaxovid nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

**Popolazione anziana:** Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Per la registrazione del vaccino sono stati finora effettuati i seguenti studi:

-Due studi sono di fase I/II, con una popolazione totale arruolata di 2061 soggetti;

-Tre studi sono di fase II, con 7360 soggetti arruolati;  
-Uno studio è di fase II/III con 2520 soggetti arruolati;  
-Due studi sono di fase III, per un totale di 48.000 soggetti arruolati.

Nella pagina successiva sono riassunte le principali caratteristiche e i risultati in termini di efficacia e sicurezza dei due studi di Fase III finora pubblicati per Nuvaxovid.

# Nuvaxovid

(NVX-CoV2373-Novavax)

Vaccino composto dalla proteina Spike ricombinante di SARS-CoV a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione + adiuvante Matrix M a base di saponina.

## 1. PREVENT-19 Trial

Valutazione dell'efficacia, della risposta immunitaria e della sicurezza del vaccino NVX-CoV2373 nella profilassi da Covid-19.

## 2. NCT04583995 Trial

Valutazione dell'efficacia, della risposta immunitaria e della sicurezza del vaccino NVX-CoV2373 nella profilassi da Covid-19.

### Criteri di inclusione



1. età ≥ 18 anni  
2. 18 ≥ 84 anni



Negatività a test RT-PCR SARS-CoV-2.

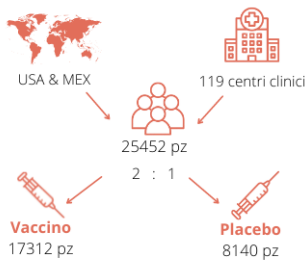


Soggetti sani  
Patologie croniche stabili  
Infezione da HIV controllata



Immunocompetenza

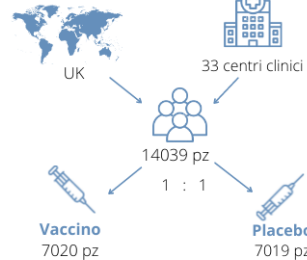
### Materiale & Metodi



**Intervento**  
Somministrazione di due dosi di vaccino o due di PBO, a distanza di 21 giorni ciascuna.

**Trial design**  
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, di fase 3, in cieco per l'osservatore.

Circa il 47% della popolazione presentava comorbidità



**Intervento**  
Somministrazione di due dosi di vaccino o due di PBO, a distanza di 21 giorni ciascuna.

**Trial design**  
Studio clinico randomizzato, controllato con placebo, di fase 3, in cieco per l'osservatore.

Circa il 45% della popolazione presentava comorbidità

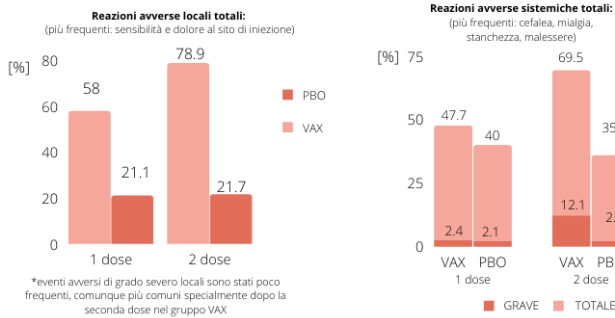
### Risultati

**1° End-point:** casi di positività a SARS-CoV-2 virologicamente confermati da test RT-PCR dopo 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose, con COVID-19 di qualsiasi entità.

#### Efficacia



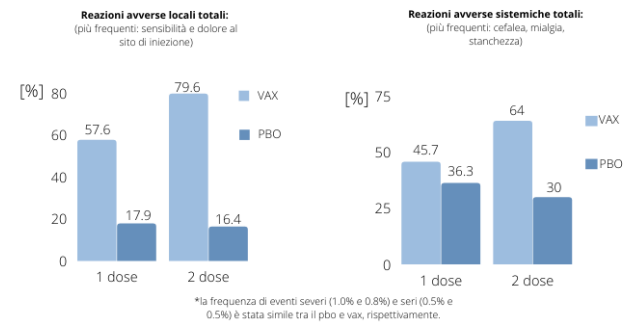
#### Sicurezza



#### Efficacia



#### Sicurezza



### Osservazioni



Solo il 12% della popolazione era ≥ 65 anni



Previsto il monitoraggio della sicurezza per 24 mesi



Stoccaggio tra 2°-8°C per 6 mesi



Il 28% della popolazione era ≥ 65 anni



Reazioni avverse più frequentemente riportate nei giovani



Non è possibile escludere l'insorgenza di eventi avversi rari a causa del breve periodo di osservazione e del numero di soggetti a cui è stato somministrato il vaccino



Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2116185.

#### REFERENZE

Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659.

Realizzato da: Caeran M., Specializzando in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova per conto di InfoFarma, Bollettino di Informazione Indipendente, AULSS9 Scaligera, Servizio Farmaceutico Territoriale.

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB

**Codice ATC:** Jo6BD anticorpi monoclonali antivirali

**Nome commerciale:** EVUSHELD

**Titolare AIC:** Astrazeneca SpA

**Indicazione autorizzata e rimborsata SSN:** Evusheld (tixagevimab + cilgavimab) è indicato per la profilassi pre-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40kg, con un controllo sierologico completamente negativo (anticorpi IgG anti-Spike negativi) e che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio :

- Pazienti che abbiano assunto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- Pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton
- Pazienti trattati con Car-T
- Pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia di rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori
- Pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva
- Pazienti trapiantati di polmone
- Pazienti trapiantati di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto
- Pazienti trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B
- Pazienti con immunodeficienze combinate gravi
- Pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm<sup>3</sup>
- Pazienti con altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione

**Autorizzazione:** Il 25/03/2022 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato il rilascio dell'AIC per Evusheld. Nel frattempo, lo scorso gennaio, in Italia è stata autorizzata la temporanea distribuzione di Evusheld dato il contesto emergenziale.

**Via di somministrazione:** IM

**Posologia:** 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, somministrati in due iniezioni intramuscolari consecutive separate. Il giorno 24/02/2022 FDA ha autorizzato una modifica del dosaggio iniziale del farmaco (150 mg + 150 mg) poiché i dati disponibili indicano che una dose più elevata (300 mg + 300 mg) di Evusheld può avere maggiori probabilità di prevenire l'infezione da parte delle sottovarianti Omicron rispetto alla dose di Evusheld originariamente autorizzata.

## BACKGROUND

Da un punto di vista farmacocinetico, il farmaco è catabolizzato lentamente, e la lunga emivita consente di mantenere una protezione nei confronti del virus fino a 6 mesi.

Per quanto concerne la Regione Veneto, le Aziende sanitarie dovranno coordinare al proprio interno le modalità e le tempistiche di richiamo dei soggetti eleggibili al trattamento con Evusheld per la successiva somministrazione della dose booster, fornendo le necessarie informazioni a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella campagna vaccinale, inclusi i MMG e i PLS. Con riferimento al test sierologico necessario per avviare il paziente alla terapia con Evusheld, si specifica che

la prestazione, prescrivibile esclusivamente dai medici operanti presso le strutture Ospedaliere ed eseguibile presso le stesse, va tracciata con il seguente codice: 90.68.4\_7 ANTI-CORPI ANTI-PROTEINA SPIKE (IgG).

### Riferimenti:

- Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) for Pre-Exposure Prophylaxis of COVID-19. JAMA. 2022;327(4):384–385. doi: 10.1001/jama.2021.24931
- FDA FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS, disponibile al link: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-evusheld-tixagevimab-cilgavimab>
- GU Serie Generale n.22 del 28-01-2022, disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/01/28/22/sg/pdf>
- Nota trasmessa dalla Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici della Regione Veneto. prot. 99779 del 03-03-2022

# Studio PROVENT

Utilizzo di tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) nella profilassi pre-esposizione da COVID-19

## Background

Tixagevimab e cilgavimab sono anticorpi monoclonali che agiscono come inibitori diretti del legame tra la proteina spike e il recettore umano del virus SARS-CoV-2.



## Criteri di inclusione

**≥ 60 anni con comorbidità e non vaccinati** contro il COVID-19

Fattori di rischio:

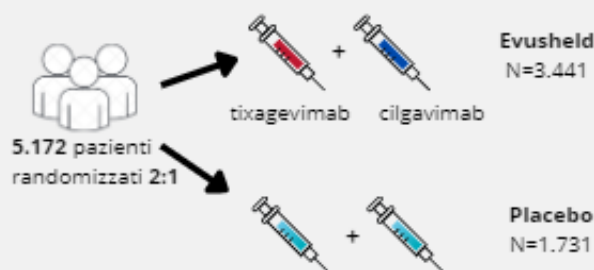
- Obesità
- Insufficienza cardiaca congestizia
- BPCO
- Malattia renale cronica
- Malattia epatica cronica
- Immunocompromissione



A maggior rischio di infezione da SARS-CoV-2 a causa della loro situazione abitativa o occupazionale.

## Metodologia

STUDIO RANDOMIZZATO, in DOPPIO CIECO, CONTROLLATO CON PLACEBO



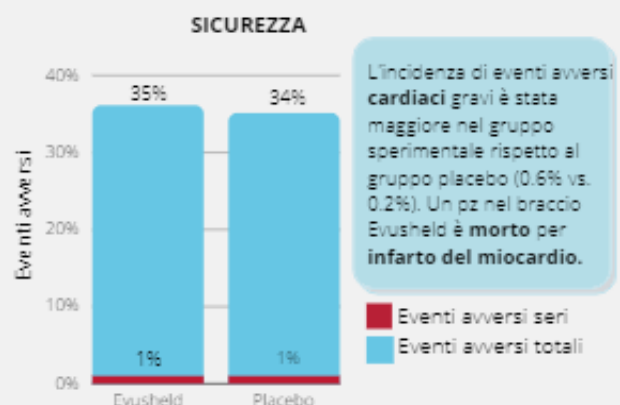
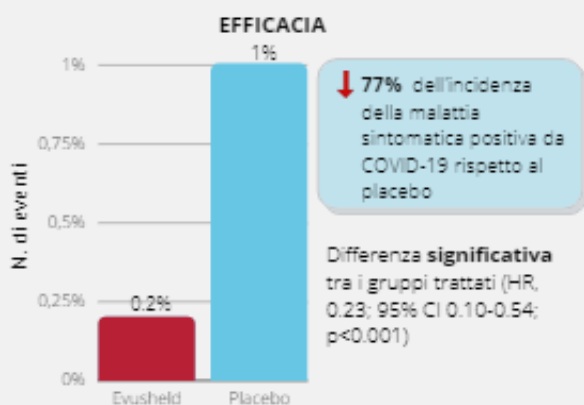
### PROCEDURA

- **Evusheld** 300 mg per via intramuscolare (150 mg tixagevimab + 150 mg cilgavimab). L'iniezione può essere ripetuta dopo sei mesi.
- **Placebo** per via intramuscolare

### ENDPOINT PRIMARIO

Incidenza di **malattia sintomatica** da SARS-CoV-2 RT-PCR, con il **primo sintomo** verificatosi **dopo la somministrazione** del farmaco e prima del giorno 183.

## Risultati



## Discussione

Primo farmaco per la **profilassi pre-espositiva** da COVID-19

Maggiore incidenza di **eventi cardiovascolari** a carico dei soggetti trattati con Evusheld

Attività contro la variante **Omicron** del virus

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## REMDESIVIR

**Codice ATC:** J05A Antivirali ad azione diretta

**Nome commerciale:** VEKLURY

**Titolare AIC:** Gilead Sciences Srl

**Nuova indicazione:** adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa

**Autorizzazione:** nel dicembre 2021 è stata autorizzata, a livello europeo, l'estensione di indicazione per il remdesivir

**Via di somministrazione:** EV

**Posologia:** Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi. La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.

**Dosaggio raccomandato:**

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione EV;
- giorni 2 e 3: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione EV.

## BACKGROUND

Si tratta della **seconda indicazione di remdesivir**. In questo caso, il farmaco è proposto nel paziente ambulatoriale con COVID-19 lieve-moderato. Lo studio alla base di questa indicazione è il PINETREE (NCT04501952), riassunto a pagina 8.

Per quanto concerne la *safety*, il farmaco sembra mostrare una buona tollerabilità. Gli effetti avversi comuni risultano nausea, cefalea e tosse. Eventi avversi considerati correlati al trattamento si sono verificati nel 12.2% dei pazienti nel braccio sperimentale vs. 8.8% nel braccio placebo. Anormalità nei parametri di laboratorio di grado  $\geq 3$  si sono verificate maggiormente nei pazienti che hanno ricevuto remdesivir.

### Riferimenti:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, disponibile al link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_it.pdf)
- Gallery Farmadati, disponibile al link: <https://gallery.farmadati.it/>
- [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2200591?query=recirc\\_curatedRelated\\_article](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2200591?query=recirc_curatedRelated_article)

# Studio PINETREE

Utilizzo precoce di **remdesivir** per prevenire la progressione del Covid-19 in forma grave nei pazienti non ospedalizzati

## BACKGROUND



**Luglio 2020**

EMA: uso di remdesivir in adulti e adolescenti ospedalizzati con polmonite da Covid-19 e che richiedono **ossigenoterapia supplementare**



**Dicembre 2021**

EMA: uso di remdesivir in adulti e adolescenti positivi al COVID-19 che **non richiedono ossigenoterapia supplementare** e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa

## POPOLAZIONE ARRUOLATA



Adulti e adolescenti **≥ 12 anni**  
NON VACCINATI



Almeno un fattore di rischio per sviluppo di Covid in forma grave o età **≥ 60 anni**



Almeno un **sintomo** in corso di COVID-19 nei 7 giorni precedenti



**Tampone molecolare positivo** di conferma della malattia

### Fattori di rischio:

- Ipertensione
- Malattie cardiovascolari o cerebrovascolari
- Diabete mellito
- Obesità (BMI  $\geq 30$ )
- Immunocompromissione
- Malattia renale cronica lieve o moderata
- Malattia epatica cronica
- Malattia polmonare cronica
- Cancro
- Anemia falciforme

## METODO

Studio **RANDOMIZZATO**, in **DOPIO-CIECO**, **CONTROLLATO CON PLACEBO**



**584 pazienti** randomizzati  
1:1

### REMDESIVIR

N = 292



### PLACEBO

N = 292



### PROCEDURA:

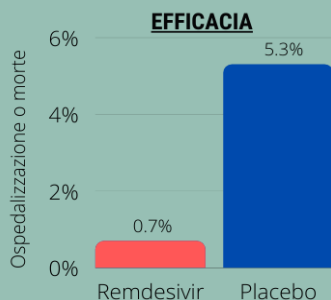
- **Remdesivir** 200 mg per endovena al giorno 1 e 100 mg nei giorni 2 e 3
- **Placebo**



### PRIMARY ENDPOINT:

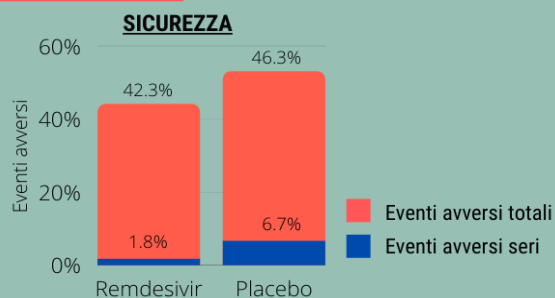
Ospedalizzazione per Covid-19 o morte (per qualsiasi causa) entro il 28esimo giorno.

## RISULTATI



**↓ 87% del rischio di ospedalizzazione o morte**

Differenza **SIGNIFICATIVA** tra i gruppi trattati (HR, 0.13; 95% CI, 0.03-0.59; **p=0.008**)



## LIMITI



Non è nota l'efficacia nella popolazione vaccinata



Non efficace sulla riduzione della carica virale SARS-CoV-2



Scarsa praticità di somministrazione (terapia di tre giorni tramite infusione endovenosa)

### Referenze:

Gottlieb R.L. et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>  
Realizzato da Pivetta L. - Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici della Regione Veneto per conto di InfoFarma, Bollettino di Informazione Indipendente, AULSS 9 Scaligera, Servizio Farmaceutico Territoriale

## Nirmatrelvir/ritonavir (PAXLOVID®): UPDATE sul nuovo farmaco per il trattamento del COVID-19

Dopo la pubblicazione sul precedente InfoFarma (n° 4/2021), Paxlovid® ha ricevuto, lo scorso gennaio, l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata da parte dell'EMA [1], a seguito della valutazione positiva dei dati di efficacia ottenuti nell'ambito del trial EPIC-HR (NCT04960202), uno studio di fase II/III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

Lo studio, per il quale erano stati riportati solo i risultati dell'analisi *ad interim* nel precedente articolo, risulta ora terminato prima del previsto. Il trial ha incluso un totale di 2.246 pazienti adulti con una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2, sintomatici e non ospedalizzati, aventi un incrementato rischio di progredire verso la forma severa della malattia. I risultati conclusivi dello studio risultano in linea con quanto era già emerso dalla prima analisi *ad interim* e confermano l'efficacia dell'antivirale negli adulti con COVID-19 lieve-moderato, dimostrando una riduzione assoluta del rischio di ospedalizzazione per COVID-19 o morte per qualsiasi causa entro 28 giorni del -5,6% (relativamente al set analitico *modified intent-to-treat-1*, corrispondente a tutti i pazienti trattati entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi e che non hanno ricevuto

anticorpi monoclonali per il trattamento del COVID-19 all'ingresso dello studio. Paxlovid®: N=1,039; placebo: N=1,046). [2]

Nell'ambito dello studio clinico EPIC-HR sono state condotte anche delle analisi esplorative per sottogruppi, tra cui quella relativa all'efficacia del Paxlovid® in funzione della presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 all'ingresso nello studio.

Nonostante i criteri di eleggibilità prevedessero l'esclusione dallo studio sia dei soggetti con una pregressa infezione da SARS-CoV-2, sia dei soggetti sottoposti ad una qualsiasi dose di vaccino anti-COVID-19, solo il 47% degli arruolati è risultato negativo agli anticorpi. Dall'analisi esplorativa è emerso che l'efficacia del nuovo farmaco antivirale è decisamente più elevata per i pazienti privi di anticorpi anti-SARS-CoV-2 rispetto ai pazienti che presentano positività agli anticorpi. La riduzione assoluta del rischio di ricovero o decesso rispetto al placebo è maggiore nel sottogruppo di pazienti negativi agli anticorpi (-10.25%,  $p < 0.0001$ ) rispetto ai pazienti positivi (-1.34%,  $p = 0.0180$ ). [2-4] Va puntualizzato che si tratta di un'analisi esplorativa, non si possono trarre delle conclusioni certe e il Paxlovid® viene indicato per il trattamento del COVID-19 indipendentemente dallo stato anticorpale del paziente.

### Modalità di impiego e posologia [2]

- \* Dopo la diagnosi di COVID-19 il farmaco, deve essere somministrato entro i 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.
- \* La dose raccomandata è 300 mg di nirmatrelvir (corrispondente a 2 compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (1 compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. La mancata co-somministrazione determinerebbe livelli plasmatici di nirmatrelvir insufficienti ad ottenere l'effetto terapeutico antivirale desiderato.
- \* Paxlovid® può essere assunto con il cibo oppure lontano dai pasti. Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, spezzate o frantumate.
- \* Si raccomanda il completamento dell'intero ciclo di trattamento di 5 giorni, anche se il paziente richiede il ricovero in ospedale per progressione a COVID-19 di grado severo o critico dopo l'inizio del trattamento.

### Compromissione renale

<b>lieve</b> (eGFR da $\geq 60$ a $< 90$ mL/min)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>moderata</b> (eGFR da $\geq 30$ a $< 60$ mL/min)	Ridurre la dose di nirmatrelvir a 150 mg (1 sola compressa di nirmatrelvir), mantenendo il dosaggio di 100 mg per ritonavir.
<b>severa</b> (eGFR $< 30$ mL/min, inclusi pazienti in emodialisi)	Paxlovid® non deve essere usato.

Compromissione epatica	
<b>lieve</b> (Classe Child-Pugh A) <b>moderata</b> (Classe Child-Pugh B)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>severa</b>	Paxlovid® non deve essere usato.
Popolazione pediatrica: La sicurezza e l'efficacia di Paxlovid in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.	

## TERAPIE CONCOMITANTI: [2]

Il Paxlovid® è un inibitore del CYP3A e può pertanto aumentare i livelli plasmatici dei medicinali metabolizzati principalmente da questa isoforma enzimatica. Viene dunque controindicata la co-somministrazione dell'antivirale con altri farmaci, che sono metabolizzati in larga misura dal CYP3A, in particolare se sono associati a eventi gravi nel caso di aumentate concentrazioni plasmatiche. Analogamente, è controindicata la co-somministrazione del Paxlovid® con medicinali induttori del CYP3A4, poiché questi potrebbero potenzialmente causare un aumento del metabolismo dell'antivirale, con conseguente ridotta efficacia nel trattamento del COVID-19 e la possibilità che si sviluppino delle resistenze. La terapia col Paxlovid® non deve essere iniziata subito dopo l'interruzione di un medicinale induttore

del CYP3A4, poiché occorre del tempo affinché la normale attività venga ripristinata.

Nella lista seguente vengono elencati alcuni dei farmaci, suddivisi per classe farmacologica, per i quali possono potenzialmente insorgere delle interazioni farmaco-farmaco con Paxlovid® e quindi, in linea di massima, l'associazione è controindicata. Questo elenco di medicinali rappresenta una guida e non può essere considerato un elenco completo di tutti i possibili farmaci che possono interagire con Paxlovid®. Per i dettagli delle interazioni farmacologiche, si rimanda alla scheda tecnica del farmaco e si suggerisce la consultazione del seguente link: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

- **Analgesici:** piroxicam, morfina, buprenorfina, fentanil, petidina, metadone, propofisifene
- **Antidepressivi:** amitriptilina, fluoxetina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina
- **Antipsicotici/neurolettici:** pimozide, clozapina, quetiapina, aloperidolo, risperidone, lurasidone, buspirone
- **Sedativi/ipnotici:** clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, alprazolam, zolpidem
- **Anticonvulsivanti:** carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, acido valproico/sodio valproato, lamotrigina
- **Anticoagulanti:** warfarin, rivaroxaban
- **Inibitori della HMG-CoA reduttasi:** lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina
- **Inibitore della MTTP:** lomitapide
- **Calcio-antagonisti:** amlodipina, diltiazem, nifedipina
- **Antiarritmici:** digossina, amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, chinidina
- **Antianginosi:** ranolazina
- **Antagonisti dell'endotelina:** bosentan, riociguat
- **Antagonisti dei recettori  $\alpha_1$ -adrenergici:** alfuzosina
- **Agonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici:** salmeterolo
- **Antiasmatici:** teofillina
- **Antistaminici:** fexofenadina, loratadina
- **Antinfettivi:** ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, sulfametossazolo/trimetoprim, acido fusidico, rifampicina, rifabutina, atovaquone, bedaquilina, delamanid
- **Antivirali:** maraviroc, raltegravir, zidovudina, efavirenz, glecaprevir/pibrentasvir
- **Antigottosi:** colchicina
- **Derivati dell'ergot:** diidroergotamina, ergotamina
- **Agenti per la motilità gastrointestinale:** cisapride
- **Steroidi:** fluticasone, budesonide, triamcinolone, desametasone, prednisolone
- **Antitumorali:** vincristina, vinblastina, venetoclax, ibrutinib, dasatinib, nilotinib, ceritinib, encorafenib, afatinib, neratinib, abemaciclib, apalutamide
- **Immunosoppressori:** ciclosporina, tacrolimus, everolimus
- **Contraccettivi ormonali:** etinilestradiolo
- **Ormoni sostitutivi:** levotiroxina
- **Inibitore della PDE5:** avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- **Farmaci per la disassuefazione dal fumo:** bupropione
- **Prodotti erboristici:** erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

## UTILIZZO DEGLI ANTIVIRALI PAXLOVID® e MOLNUPIRAVIR NEL TERRITORIO : [2]

Con determina AIFA del 03.02.2022 sono state definite le modalità e le condizioni di impiego di Paxlovid.

I fattori di rischio individuati per Paxlovid sono gli stessi di quelli indicati per Molnupiravir e lo è anche il modello organizzativo, quindi le seguenti informazioni sono valide per entrambi gli antivirali orali.

Sono entrambi farmaci indicati per pazienti affetti da COVID-19 di recente insorgenza con sintomi lievi-moderati e in presenza di almeno un fattore di rischio tra quelli individuati dall'AIFA (vedi pagina 5).

Vanno utilizzati nel rispetto delle seguenti modalità:

- La selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai medici delle USCA e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con questi pazienti. Il medico dunque verifica le condizioni di eleggibilità, informa il proprio paziente della possibile disponibilità di questa terapia e compila la scheda di arruolamento, attraverso il Portale Operatore. La Centrale Operativa Territoriale (COT) trasmette le informazioni al Centro Prescrittore di Riferimento (CRP) individuato dalla Regione.

- È stato istituito un Registro di monitoraggio AIFA (lo stesso per Paxlovid® e Molnupiravir), che i CRP dovranno compilare per effettuare la prescrizione.
- A fronte delle prescrizioni compilate nel Registro AIFA, l'USCA incaricata dalla UOC Cure Primarie riceverà dalla Farmacia ospedaliera il farmaco per la successiva consegna al domicilio del paziente.
- La scheda di follow-up, a circa 30 giorni dall'inizio della terapia, sarà inserita dal medico di medicina generale nel Portale Operatore o inviata al CPR, che provvederà alla chiusura del caso nel Registro AIFA attraverso la scheda di fine trattamento.

L'UOC Cure Primarie del Distretto, quale CPR, opererà in stretto collegamento con la UO Malattie Infettive di riferimento, sia per la fase iniziale di formazione al trattamento, che per la richiesta di eventuale consulenza su casi specifici. La COT assicura la continuità informativa tra i diversi attori coinvolti.

Accanto al modello organizzativo territoriale, rimane tuttora valida la possibilità di usare lo stesso modello organizzativo implementato per gli Anticorpi Monoclonali, ovvero attraverso i CPR di Malattie Infettive. [5-7]

### Riferimenti bibliografici:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid>. Accesso 01/02/2022
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf). Accesso 01/02/2022
3. <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accesso 01/02/2022
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>. Accesso 03/02/2022
5. GU Serie Generale n.31 del 07-02-2022, disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/02/07/31/sg/pdf>
6. Circolare della Regione Veneto del 08/02/2022
7. Circolare della Regione Veneto del 03/01/2022

# NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 13 dicembre 2021 al 15 di marzo 2022

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera

## NET nel territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Budesonide</b>	Jorveza® Dr Phalk Pharma 90 cpr orodisp <b>1 mg</b> (€ 335,70, prezzo ex factory)  Classe: A PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, gastroenterologo)	Trattamento dell'esofagite eosinofila (EE) negli adulti di età > 18 anni  In Regione Veneto non gestito in DPC poiché il 1° ciclo di terapia (90 cpr) erogabile in distribuzione diretta a seguito di visita specialistica o in dimissione ,è sufficiente a coprire l'intero ciclo terapeutico
<b>Formoterolo/ Glicopirronio/ Budesonide</b>	Trixeo Aerosphere® Astrazeneca inal sosp <b>5 mcg +7,2 mcg + 160 mcg</b> (€ 77,47)  Classe: A Nota AIFA 99 PT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo, geriatra, internista)	Trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati con un'associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o un'associazione di un beta2 agonista a lunga durata d'azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione.
<b>Luspatercept</b>	Reblozyl® Celgene sc 1 fl polv <b>25 mg</b> (€ 1.333,90 ) sc 1 fl polv <b>75 mg</b> (€ 4.001,69 ) (prezzi ex-factory) Classe: A PHT scheda di monitoraggio AIFA Compilazione del Registro per le Malattie Rare. Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo ed internista, centri di riferimento per le talassemie ed emoglobinopatie). In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a <b>sindrome mielodisplastica (SMD)</b> a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina; tattamento di pazienti adulti con anemia trasfusedipendente, associata a <b>beta-talassemia</b>
<b>Ramipril/ Amlodipina/ Idroclorotiazide</b>	Ramloid® Adamed 30 cps <b>5 + 5 + 12,5 mg</b> (€ 6,12) 30 cps <b>5 + 5 + 25 mg</b> (€ 6,12) 30 cps <b>10 + 5 + 25 mg</b> (€ 7,22) 30 cps <b>10 + 10 + 25 mg</b> (€ 9,14) Classe: A Ricetta: RR	Trattamento dell'ipertensione come terapia sostitutiva nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli prodotti somministrati in concomitanza agli stessi dosaggi della combinazione, ma in compresse separate.

## NET in ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Crizanlizumab</b>	<p>Adakveo® Novatis Farma ev <b>10 mg/ml</b> 1 fl 10 ml (€ 1.083,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica condizionata</p>	<p>Prevenzione delle crisi vaso-occlusive (<i>vaso occlusive crises</i> - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età ≥ 16 anni. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato.</p> <p><b>Indicazione rimborsata</b></p> <p>Prevenzione delle crisi vaso-occlusive (<i>vaso occlusive crises</i> - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età ≥ 16 anni <b>che abbiano presentato almeno due VOC nel corso dei 12 mesi precedenti</b>. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/ idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato.</p>
<b>Pretomanid</b>	<p>Dovprela® Mylan Italia 26 cpr <b>200 mg</b> (€ 2.851,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo, pneumologo)</p>	<p>In associazione a bedaquilina e linezolid, negli adulti, per il trattamento della tubercolosi (TB) polmonare a estesa farmacoresistenza (extensively drug resistant, XDR) o intollerante al trattamento o multifarmacoresistente (multidrug-resistant, MDR) non responsiva</p>
<b>Ravulizumab</b>	<p>Ultomiris® Alexion Pharma ev <b>100 mg/ml</b> 1 fl 30 ml (€ 4.528,91, prezzo ex-factory) ev <b>100 mg/ml</b> 1 fl 30 ml (€ 4.528,91, prezzo ex-factory) ev <b>100 mg/ml</b> 1 fl 11 ml (€ 16.606,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti affetti da <b>emoglobinuria parossistica notturna (EPN)</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia</li> <li>- clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi</li> </ul>

## NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Betiatide</b>	Medirenoscint <sup>®</sup> Medi Radiopharma <b>1 mg</b> kit per preparazione radiofarmaceutica 6 fl 10 ml Sc 20 mg 0,4 ml 1 penna Prezzo non disponibile  Classe: CNN Ricetta: OSP	Medicinale solo per uso diagnostico. Dopo la ricostituzione e la marcatura con soluzione di sodio ( <sup>99m</sup> Tc) pertechnetato, il radiofarmaco diagnostico tecnecio ( <sup>99m</sup> Tc) tiatide può essere utilizzato per via endovenosa per la valutazione delle alterazioni nefrologiche e urologiche, in particolare per lo studio della morfologia, della perfusione e della funzione del rene e per l'analisi del flusso urinario.
<b>Ofatumumab</b>	Kesimpta <sup>®</sup> Novartis Farma sc <b>20 mg</b> 0,4 ml 1 penna € 2.255,19  Classe: CNN Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di sclerosi multipla)	Trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita da caratteristiche cliniche o radiologiche
<b>Rivaroxaban</b>	Xarelto <sup>®</sup> Bayer os <b>1mg/ml</b> 2,625 g (€ 53,60) os <b>1mg/ml</b> 5,25 g (€ 38,29)  Classe: CNN Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti	Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine, nei lattanti e bambini piccoli, nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni dopo almeno cinque giorni di trattamento anti-coagulante parenterale iniziale.
<b>Vaccino anti COVID-19</b>	Nuvaxovid <sup>®</sup> Novavax im fl multidose contenente 10 dosi da 0,5 ml. Una dose contiene <b>5mcg</b> della proteina spike di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M Prezzo in definizione (esente IVA)  Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni	Immunizzazione attiva per la prevenzione da COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età ≥ 18 anni. Viene somministrato come ciclo di 2 dosi a distanza di 3 settimane (vedi pag. 39)

<p><b>Vaccino anti COVID-19</b></p>	<p>Comirnaty BB® Pfizer im 10 mcg/ml 10 fl da 10 dosi im fl multidose contenente 10 dosi da 0,2 ml. Una dose (0,5 ml) contiene <b>10 mcg</b> di tozinameran un vaccino a mRNA anti COVID-19 Prezzo in definizione (esente IVA) Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva nella prevenzione da COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Viene somministrato come ciclo di 2 dosi a distanza di 3 settimane</p>
<p><b>Vericiguat</b></p>	<p>Verquvo® Bayer 14 cpr riv <b>2,5 mg</b> (€ 108,73) 14 cpr riv <b>5 mg</b> (€ 108,73) 14 cpr riv <b>10 mg</b> (€ 217,45)  Classe: CNN Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, internista, geriatra)</p>	<p>Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica in pazienti adulti con ridotta frazione di eiezione stabilizzati dopo un recente evento di riaccutizzazione che abbia richiesto una terapia per via endovenosa</p>

## Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p><b>DEFERASIROX</b></p> <p>Sostanze chelanti del ferro V03AC03</p>	<p>Deferasirox Accord®, DOC®, Mylan®, Sandoz®, Zentiva®</p> <p>30 cpr <b>90 mg</b> 30 cpr <b>180 mg</b> 30 cpr <b>360 mg</b></p> <p>Classe A PHT RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo)</p> <p>In Regione veneto erogabile solamente in Distribuzione Diretta</p>	<p><b>€ 55,76</b> € 111,50 € 223,01 (prezzo ex-factory)</p> <p>- 69% rispetto a Exjade® il cui costo è rispettivamente di € 181,01, € 362,03 ed € 724,07</p>	<p>Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (<math>\geq 7</math> ml/kg/mese di globuli rossi concentrati), in pazienti con <b>beta talassemia major</b> di età <math>\geq 6</math> anni</p> <p>Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni <b>quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata</b>, nei seguenti gruppi di pazienti:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pazienti pediatriche, di età compresa tra 2-5 anni, con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (<math>\geq 7</math> ml/kg/ mese di globuli rossi concentrati),</li> <li>2) pazienti adulti e pediatriche, di età <math>\geq 2</math> anni, con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (<math>&lt; 7</math> ml/kg/ mese di globuli rossi concentrati),</li> <li>3) pazienti adulti e pediatriche, di età <math>\geq 2</math> anni con altre anemie.</li> </ol> <p>Trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in pazienti, di età <math>\geq 10</math> anni, con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti</p>
<p><b>ICATIBANT</b></p> <p>Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario Bo6AC02</p>	<p>Icatibant Teva®, Accord® 1 sir <b>30 mg</b> 3 ml</p> <p>Classe H RR</p>	<p>€ 1.070,82</p> <p>Il costo di tali equivalenti è inferiore del 30% rispetto a Firazyr® il cui prezzo è di € 1.529,74</p>	<p>Trattamento sintomatico degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) in adulti, adolescenti e bambini di età <math>\geq 2</math> anni, con carenza di inibitore esterasi C1</p>

<p><b>LENALIDOMIDE</b></p> <p>Immunosoppressori Lo4AXo4</p>	<p>Lenalidomide Accord<sup>®</sup>, Aurobindo<sup>®</sup>, Dr Reddys<sup>®</sup>, EG<sup>®</sup>, KRKA<sup>®</sup>, Me- dac<sup>®</sup>, Mylan<sup>®</sup>, Ohre<sup>®</sup>, San- doz<sup>®</sup>, Teva<sup>®</sup>, Zentiva<sup>®</sup></p>			<p><b>Mieloma multiplo</b> Come <u>monoterapia</u> per la terapia di man- tenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali. In <u>regime terapeutico di associazione</u> con desametasone o bortezomib e desameta- sone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedente- mente trattato che non sono eleggibili al trapianto. In associazione con desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mielo- ma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia</p>
	<p>7 cps <b>2,5 mg</b> 21 cps <b>2,5 mg</b></p>	<p>€ 764,12 € 2.292,35</p>		
	<p>7 cps <b>5 mg</b> 21 cps <b>5 mg</b></p>	<p>€ 796,01 € 2.388,02</p>		
	<p>7 cps <b>10 mg</b> 21 cps <b>10 mg</b></p>	<p>€ 840,23 € 2.520,68</p>		
	<p>7 cps <b>15 mg</b> 21 cps <b>15 mg</b></p>	<p>€ 884,15 € 2.653,35</p>		
	<p>7 cps <b>20 mg</b> 21 cps <b>20 mg</b></p>	<p>€ 927,17 € 2.781,51</p>		
<p>7 cps <b>25 mg</b> 21 cps <b>25 mg</b></p>	<p>€ 969,74 € 2.909,21</p>			
	<p>Classe H RNRL prescrizione di centri o- spedalieri o specialisti (oncologo, ematologo, internista) Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>(- 50% rispetto alla specialità Revlimid<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Sindromi mielodisplastiche</b> Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione- dipendente dovuta a sindromi mielodi- splastiche (MDS) a rischio basso o inter- medio-1, associate ad anomalia citogene- tica da delezione isolata del 5q, quando altre opzioni terapeutiche sono insuffi- cienti o inadeguate.</p> <p><b>Linfoma mantellare</b> Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario</p> <p><b>Linfoma follicolare</b> In associazione con rituximab (anticorpo anti-CD20) per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato.</p> <p><b>Indicazione non rimborsata</b> In associazione con <u>melfalan e predniso- ne per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo</u> non precedente- mente trattato che non sono eleggibili al trapianto</p>	

<p><b>NITROFURANTOINA</b></p> <p>Derivati nitrofuranici B01AC09</p>	<p>Nitrofurantoina Mylan®</p> <p>20 cps <b>50 mg</b> 20 cps <b>100 mg</b></p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 5,31 € 6,71</p> <p>- 25% rispetto a Neofuradantin® il cui costo è di € 7,08 e € 8,94</p>	<p>Malattie del tratto urinario causate da microrganismi sensibili alla nitrofurantoina:</p> <p>infezioni acute non complicate del tratto urinario inferiore;</p> <p>profilassi a breve termine dopo procedure chirurgiche, interventi transuretrali, cateterismo, cistoscopia e catetere a permanenza;</p> <p>trattamento a lungo termine delle infezioni del tratto urinario fino a sei mesi; il trattamento può proseguire oltre sei mesi solo se i benefici superano chiaramente i potenziali rischi.</p> <p>In considerazione degli effetti collaterali, la terapia a lungo termine deve essere utilizzata solo nel caso non vi sia un'alternativa adeguata.</p> <p>Deve essere tenuta in considerazione la guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.</p>
<p><b>SUNITINIB</b></p> <p>Inibitori della proteina chinasi L01EX01</p>	<p>Sunitinib Accord®, Dr Reddys®, EG®, Mylan®, Sandoz®, Teva®, Zentiva®</p> <p>30 cps <b>12,5 mg</b> 30 cps <b>25 mg</b> 30 cps <b>37,5 mg</b> 30 cps <b>50 mg</b></p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 880,37 € 1.760,94 € 2.641,44 € 3.521,87</p> <p>- 33% rispetto a Sutent®</p>	<p><b>Tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST):</b> trattamento del tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST) maligno non operabile e/o metastatico negli adulti dopo fallimento di un trattamento con imatinib dovuto a resistenza o intolleranza;</p> <p><b>Carcinoma renale metastatico (MRCC):</b> trattamento del carcinoma renale avanzato/metastatico (MRCC) negli adulti;</p> <p><b>Tumori neuroendocrini pancreatici (pNET):</b> trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.</p>

## Riclassificazioni

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p><b>AVAPRITINIB</b></p> <p>Inibitori della proteina chinasi L01EX18</p>	<p>Ayvakt® Blueprint Medicines</p> <p>30 cpr riv <b>100 mg</b> 30 cpr riv <b>200 mg</b> 30 cpr riv <b>100 mg</b></p> <p>Classe C RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p>	<p>€ 64.000,00</p>	<p>Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V</p>

<p><b>RISDIPLAM</b></p> <p>Affezioni del sistema muscolo scheletrico M09AX10</p>	<p>Evrysdi® Roche sol orale <b>0,75 mg/ml</b> + 4 sir</p> <p>Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di riferimento specializzati per prescrizione e rivalutazione)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>€ 7.477,21</p>	<p>Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti a partire da due 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</p>
<p><b>TERAPIA GENICA A BASE DI CELLULE T CD3+</b></p> <p>Antineoplastici L01X</p>	<p>Tecartus® Gilead ev <math>2 \times 10^6 - 10^8</math> cellule T vitali CAR positive anti-CD19 (€ 360.000,00)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica</p>	<p>€ 360.000</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (<i>mantle cell lymphoma, MCL</i>) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (<i>Bruton's tyrosine kinase, BTK</i>)</p> <p>Il farmaco è utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle Regioni secondo i seguenti criteri minimi stabiliti dall'AIFA, su parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica, affiancati alle autorizzazioni previste per legge: certificazione del Centro Nazionale trapianti in accordo con le direttive EU; accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità raccolta ed unità di processazione; disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione; presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.</p>

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

Dal 16 dicembre 2021 al 15 marzo 2022

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

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
<b>Venetoclax (Venclyxto)</b>	Trattamento della leucemia mieloide acuta recidiva/refrattaria, in combinazione con azacitidina o decitabina	inserimento  Modifica allegato 1 (criteri di inclusione ed esclusione)	31/12/2021  13/03/2022	Determina del 22/12/2021 pubblicata in G.U. n. 309 del 30/12/2021  Determina del 07/03/2022 pubblicata in G.U. n. 60 del 12/03/2022
<b>Gemcitabina</b>	Trattamento, in monoterapia o in combinazione con cisplatino o carboplatino, del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo una prima linea di trattamento	inserimento	31/12/2021	Determina del 22/12/2021 pubblicata in G.U. n. 309 del 30/12/2021
<b>Pembrolizumab (Keytruda)</b>	Trattamento di pazienti con carcinoma del colon avanzato con instabilità dei microsatelliti (dMMR o MSI) in linee di trattamento successive alla prima	inserimento	31/12/2021	Determina del 22/12/2021 pubblicata in G.U. n. 309 del 30/12/2021
<b>Fibrinogeno (Riastap)</b>	Trattamento delle diatesi emorragiche da carenza di fibrinogeno acquisita	proroga dell'inserimento nell'Allegato 3 (farmaci per il trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche) considerata la sussistenza del vantaggio economico rispetto agli altri prodotti di origine commerciale contenenti fibrinogeno	31/12/2021	Determina del 22/12/2021 pubblicata in G.U. n. 309 del 30/12/2021

<b>Tossina botulinica di tipo A</b>	Trattamento delle forme di scialorrea severa e invalidante che non rispondono alle terapie alternative	esclusione	31/12/2021	Determina del 22/12/2021 pubblicata in G.U. n. 309 del 30/12/2021
<b>Metilfenidato</b>	Trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) negli adulti già in trattamento farmacologico prima del compimento del diciottesimo anno di età, che necessitano di trattamento con formulazione a rilascio immediato	proroga dell'inserimento della sola formulazione a rilascio immediato (Ritalin); esclusione della formulazione a rilascio modificato (Medikinet)	11/01/2022	Determina del 22/12/2021 pubblicata in G.U. n. 6 del 10/01/2022
<b>Dinutuximab</b>	Trattamento del neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua e in pazienti che non hanno conseguito una risposta completa dopo terapia di I linea, senza co-somministrazione di interleuchina 2 (IL-2)	inserimento	11/01/2022	Determina del 04/01/2022 pubblicata in G.U. n. 6 del 10/01/2022
<b>Crizotinib (Xalkori)</b>	Trattamento dei pazienti con linfoma anaplastico ALK+	inserimento	13/03/2022	Determina del 07/03/2022 pubblicata in G.U. n. 60 del 12/03/2022