

REGIONE DEL VENETO



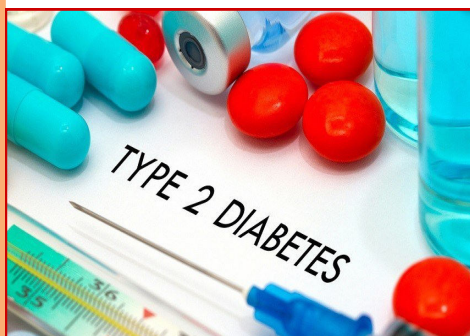
**ULSS9**  
SCALIGERA

# InfoFARMA

www.aulss9.veneto.it

APRILE - GIUGNO 2022 • NUMERO 2

## IN QUESTO NUMERO



**CONSIDERAZIONI  
SULLA NOTA AIFA 100**

**PAG.2**



**EVIDENZE CLINICHE  
D'INTERESSE NEL  
TERRITORIO**

**PAG.12**

## **Attualità in terapia:**

**Nuove entità terapeutiche  
dal 16 marzo al 15 giugno 2022**

**PAG. 15**

**Nuovi farmaci della L. 648/96  
dal 16 marzo al 15 giugno 2022**

**PAG. 22**

## CONSIDERAZIONI SULLA NOTA AIFA 100

Autori: M.Font<sup>1</sup>, L. Trentin<sup>1</sup>, S. Zardo<sup>2</sup>, U.Gallo<sup>3</sup>, F.Mannucci<sup>3</sup>

1. Farmacista. ULSS 9 Scaligera, 2. Farmacista. ULSS 3 Serenissima, 3. Farmacisti. ULSS 6 Euganea

In questi ultimi due anni l'esperienza pandemica ha evidenziato i limiti dell'attuale paradigma assistenziale italiano, troppo spesso focalizzato su una prospettiva specialistica e meno su quello che dovrebbe essere, al contrario, il modello di gestione della cronicità basato su una forte integrazione tra ospedale e territorio. L'importanza di questo principio era già stato indicato nel 2016 dal "Piano Nazionale della Cronicità" (PNC)<sup>1</sup> ma è stato ulteriormente ribadito dal recente "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza" (PNRR)<sup>2</sup> che evidenzia il fondamentale ruolo delle cosiddette "reti di prossimità" e della telemedicina per una gestione condivisa del paziente tra le diverse professionalità del SSN.

In questo contesto di rinnovamento delle strategie assistenziali, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha provveduto in questi mesi a modificare la prescrizione di importanti medicinali con l'obiettivo di semplificare il percorso di cure e restituire al Medico di Medicina Generale (MMG) un ruolo chiave nel processo di prescrizione e monitoraggio di alcune importanti terapie croniche. Nel mese di Giugno 2020, è stata istituita la Nota n. 97 che ha permesso anche ai MMG la possibilità di avviare/proseguire la terapia con anticoagulanti orali diretti nel paziente con fibrillazione atriale. Analogamente, a Settembre 2021, è stata introdotta la Nota n. 99 che consente al medico curante una migliore autonomia prescrittiva riguardo ad alcune associazioni precostituite di farmaci respiratori per la cura della BPCO.

Con Determina n. 19/2022, e successivo aggiornamento del 29/05/2022, l'AIFA ha introdotto la Nota n. 100 che permette alla Medicina Generale la prescrizione diretta e il monitoraggio di importanti farmaci antidiabetici non insulinici (inibitori del DDP-4 e del SGLT-2, analoghi del GLP-1) che, fino ad allora, erano di esclusivo appannaggio specialistico.<sup>3</sup>

Scopo del presente articolo è quello di illustrare brevemente i farmaci inclusi nella Nota AIFA 100 per la corretta gestione del paziente con diabete di tipo 2 (DM2) e i contenuti della stessa.

### I farmaci interessati alla Nota 100

La nuova Nota consente ora anche ai MMG (e ad altri specialisti del SSN) di avviare/proseguire una terapia con i più recenti antidiabetici non insulinici senza la necessità di avere un Piano Terapeutico (PT). Di seguito sono riportati i farmaci interessati e le relative proprietà farmacologiche (v. anche **Tabella 1**)<sup>4</sup>.

- **Inibitori del DDP-4** (*alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin*).

Sono farmaci in grado di aumentare l'emivita plasmatica delle incretine attraverso l'inibizione dell'enzima dipeptil-peptidasi di tipo 4 (DDP-4), favorendo così la secrezione insulinica con un meccanismo glucosio dipendente (**Box 1**). Proprio per questo meccanismo d'azione i DDP-4 non determinano, in genere, episodi ipoglicemici. L'eterogeneità chimica di questi composti influenza le loro proprietà farmacocinetiche e, quindi, la posologia giornaliera.

- **Analoghi del GLP-1** (*dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide*).

Mimano l'azione del GLP-1 (**Box 1**), presente nelle cellule beta-pancreatiche, la cui attivazione rappresenta uno stimolo alla secrezione di insulina.

Attualmente sono disponibili in commercio farmaci sia a breve emivita (*exenatide e lixisenatide*) che a emivita più lunga (*dulaglutide, exenatide LAR, liraglutide, semaglutide*).

- **Inibitori del SGLT-2** (*canaglifozin, dapaglifozin, empaglifozin, ertuglifozin*).

Gli inibitori del co-trasportatore tipo 2 (SGLT-2) del nefrone prossimale riducono la glicemia, con un meccanismo indipendente dall'insulina, aumentando l'escrezione urinaria del glucosio. La riduzione della glicemia determina un miglioramento delle attività delle cellule beta-pancreatiche e una riduzione dell'insulino-resistenza.

Sono inoltre prescrivibili senza PT anche le associazioni precostituite dei suindicati principi attivi con metformina o insuline (es. *glargine/lixisenatide, degludec/liraglutide*).

Al contrario, restano **ancora soggette a prescrizione specialistica (con PT)** le seguenti associazioni fisse o estemporanee:

- inibitori SGLT-2 + inibitori DPP-4;
- inibitori SGLT-2 + analoghi del GLP-1.

**Tabella 1.** Caratteristiche delle nuove classi di antidiabetici

Classe	Principio attivo	Meccanismo	Diminuzione (%) HbA1c vs basale (*)	Vantaggi	Svantaggi/Limiti
<b>Inibitori del DPP-4</b>	Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin	Inibizione del DPP-IV → lenta inattivazione delle incretine che stimolano la secrezione d'insulina in modo dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue	-0,74%	generalmente ben tollerati; somministrazione orale; non inducono ipoglicemia	nessuna protezione specifica CV e/o renale.
<b>Analoghi del GLP-1</b>	Dulaglutide, Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, Semaglutide	Attivazione GLP-1 → potenziamento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Riduzione livelli di glucosio.	da -0,8% a -1,5%, riduzioni più spinte anche fino a -1,9% per le associazioni precostituite con insulina basale	non inducono ipoglicemia; protezione CV e renale; possibile riduzione del peso corporeo.	possibili effetti gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito); somministrazione sottocute (eccetto Semaglutide disponibile anche per os).
<b>Inibitori del SGLT-2</b>	Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin	Inibizione del trasportatore SGLT2 a livello renale → riduzione riassorbimento glucosio → riduzione concentrazione di glucosio nel sangue	da -0,6% a -1% ; riduzioni più spinte anche fino a -1,6% per le associazioni precostituite DPP4-I/SGLT2-I.	somministrazione orale; non inducono ipoglicemia; protezione CV e renale.	possibile insorgenza di infezioni genitali o urinarie; limite d'uso nei pazienti con ridotta VFG.

(\*) I valori sono riferiti agli studi clinici e/o agli RCP delle specialità medicinali.

### Evidenze disponibili sulle nuove classi di ipoglicemizzanti

Una recente metanalisi<sup>5</sup>, condotta su 38 studi clinici randomizzati, ha confrontato le classi di ipoglicemizzanti usati come farmaci di seconda linea, rispetto a placebo o agli standard di cura, in termini di efficacia su esiti cardiovascolari e renali.

Nelle **Table 2** e **3** sono riportati i risultati relativi agli inibitori DPP-4, agli inibitori SGLT-2 e agli antagonisti recettoriali dei GLP-1. Per ciascuna classe e outcome è indicato l'effetto in termini di presenza o meno di un beneficio clinico oppure di un possibile danno con il relativo grado di evidenza a loro supporto (alta, moderata, bassa o molto bassa).

Per quanto riguarda gli esiti cardiovascolari, sia gli analoghi del GLP-1 che gli inibitori SGLT-2 inibitori hanno mostrato con un grado di evidenza alto, la loro capacità di ridurre eventi cardiovascolari maggiori, mortalità totale e cardiovascolare. Gli agonisti GLP-1, inoltre, evidenziano una riduzione nella frequenza di stroke e gli inibitori SGLT-2 un beneficio nello scompenso cardiaco in termini di riduzione dei ricoveri. Relativamente agli esiti renali, entrambe queste classi hanno dimostrato un beneficio nell'outcome composito e nella macroalbuminuria con un grado alto di evidenze. Gli inibitori SGLT-2 si sono dimostrati efficaci nella riduzione del rischio di danno renale acuto e nel declino della funzionalità renale.

**Tabella 2. Evidenze delle nuove classi di ipoglicemizzanti su outcome cardiovascolari e grado di evidenza<sup>5</sup>**

Classe (vs gruppo placebo o controllo)		Eventi maggiori CV	Infarto miocardico (IMA)	IMA non fatale	Stroke	Stroke non fatale	Morte CV	Mortalità totale	Ricovero per scompenso	Ricovero per angina instabile
DPP-IVi	Effetto	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Evidenza	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Moderata
GLP-1RA	Effetto	Beneficio	No	No	Beneficio	Beneficio	Beneficio	Beneficio	No	No
	Evidenza	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
SGLT-2i	Effetto	Beneficio	No	No	No	No	Beneficio	Beneficio	Beneficio	No
	Evidenza	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Bassa

**Tabella 3. Evidenze delle nuove classi di ipoglicemizzanti sugli outcome renali e grado di evidenza<sup>5</sup>**

Classe (vs gruppo placebo o controllo)		Outcome renale composito	Malattia renale terminale	Morte renale	Macroalbuminuria	Microalbuminuria	Danno renale acuto	Raddoppio tempo di creatinina	Declino della eGFR	Progressione albuminuria
DPP-IVi	Effetto	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Evidenza	Alta	Alta	Molto bassa	Moderata	Moderata	Molto bassa	Moderata	Moderata	Moderata
GLP-1RA	Effetto	Beneficio	No	No	Beneficio	No	No	No	No	*
	Evidenza	Alta	Alta	Molto bassa	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	*
SGLT-2i	Effetto	Beneficio	Beneficio	No	Beneficio	*	Beneficio	Beneficio	Beneficio	No
	Evidenza	Alta	Alta	Molto bassa	Moderata	*	Alta	Alta	Alta	Molto bassa

**Effetto:** Beneficio; No (nessun effetto); Danno **Evidenza:** alta, moderata, bassa, molto bassa; \*: Non riportato

### Acronimi utilizzati

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco  
 CV = cardiovascolare  
 DPP-4 = dipeptil-peptidasi di tipo 4  
 DM2 = diabete di tipo 2  
 GLP-1 = peptide 1 simile al glucagone

HbA1c = emoglobina glicata  
 MMG = Medico di Medicina Generale  
 PT = Piano Terapeutico  
 SGLT-2 = co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2  
 VGF = velocità di filtrazione glomerulare

**Tabella 4. Effetti avversi più frequenti degli ipoglicemizzanti della Nota 100**

Classe	Rischio Ipoglicemia	Effetto sul peso	Altri eventi avversi
DPP-IVi	raramente	Neutro o in diminuzione	Effetti avversi gastrointestinali, rischio aumentato di pancreatite <sup>5-8</sup>
GLP-1RA	raramente	diminuzione	Effetti avversi gastrointestinali, aumentato rischio di colelitiasi e di colecistite acuta <sup>5,6,8-12, 14</sup>
SGLT-2i	raramente	diminuzione	Infezioni genitali micotiche, infezioni urinarie (in particolare dapagliflozin); rischio ipovolemia con l'uso di diuretici dell'ansa. Chetoacidosi diabetica. Rischio aumentato di retinopatia diabetica (semaglutide) e di amputazione (canagliflozin) <sup>5,-8,13</sup>

Contrariamente ai suindicati gruppi terapeutici, gli inibitori DPP-4 non hanno mostrato alcun beneficio in nessun outcome cardiovascolare o renale.

Gli effetti avversi più frequenti nei pazienti che usano gli analoghi del GLP-1 sono quelli di tipo gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea) che possono portare alla precoce interruzione della terapia. Non si è riscontrato un aumento del rischio di pancreatite, evidenziato, al contrario, con l'impiego degli inibitori del DPP-4.

Con i GLP-1 si è riscontrato anche un aumento del rischio di colelitiasi e colecistite acuta. L'uso di SGLT-2 si associa ad un maggior rischio di subire una infezione genitale, di ipovolemia, chetoacidosi diabetica e di amputazione (**Tabella 4**).

#### **Box 1. Il sistema di modulazione dell'insulina: l'asse entero-insulare<sup>4</sup>**

L'emivita dell'insulina è molto breve (circa 4 minuti) e, pertanto, fisiologicamente viene secreta in maniera pulsatile con picchi ad elevata frequenza (10-15 minuti) e altri a frequenza minore. È noto da tempo che alcuni ormoni gastrointestinali possono incrementare l'ampiezza dei singoli picchi secretori soprattutto in concomitanza di pasti contenenti carboidrati (c.d. "effetto incretinico"). Si parla, pertanto di "asse entero-insulare" per sottolineare lo stretto rapporto che esiste tra mucosa intestinale e attività endocrina del pancreas.

Attualmente solo due ormoni sono considerati incretine: il GIP (*polipeptide insulinotropico glucosio dipendente*) e il GLP-1 (*peptide 1 simile al glucagone*). Entrambi questi ormoni stimolano la secrezione di insulina e hanno una breve emivita in quanto sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Il GLP-1, inoltre, presenta recettori a livello cerebrale (ipotalamo, talamo e amigdala), ove regola i meccanismi della fame e della sazietà.

## I principi fondamentali della Nota AIFA 100

Introdotte quasi 30 anni fa, le Note AIFA hanno subito nel corso degli anni una rivoluzione concettuale passando da semplice strumento di controllo della spesa farmaceutica al ruolo di “documento di indirizzo” che consente di individuare la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente in rapporto alle sue caratteristiche e ai fattori di rischio presenti. Ne sono un esempio la Nota 96 (vitamina D), 97 (anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale) e 99 (farmaci respiratori per la BPCO).

Anche la Nota 100 segue questa direzione, identificando i seguenti cinque “*principi cardine*” che rappresentano la linea guida per la prescrivibilità e rimborsabilità degli antidiabetici non insulinici a carico del SSN:

1. importanza della modifica dello stile di vita;
2. raggiungimento di target desiderabili di emoglobina glicata;
3. metformina come farmaco di prima scelta nell’avvio della terapia farmacologica;
4. passaggio ad altri schemi terapeutici;
5. associazione con la terapia insulinica.

Di seguito sono approfonditi i suindicati principi.

### 1° Principio. Importanza della modifica dello stile di vita.

La presa in carico della persona con DM2 non si deve limitare alla sola prescrizione di una terapia farmacologica ma deve considerare altri aspetti fondamentali quali la promozione di stili di vita salutari e il periodico monitoraggio delle complicanze.

L’AIFA individua nella modifica dello stile di vita (dieta adeguata, attività fisica, astensione dal fumo) il fondamento irrinunciabile per un corretto approccio alla malattia diabetica in quanto tale intervento, privo di eventi avversi, **registra benefici sovrapponibili a quelli di un primo trattamento farmacologico**. Per rendere realmente efficace questa strategia, la persona diabetica deve essere maggiormente coinvolta nella gestione della propria malattia attraverso la promozione del “*self-management*”.

In questo contesto, il ruolo del MMG risulta fondamentale per motivare il paziente sui vantaggi dell’attività fisica regolare che deve essere necessariamente personalizzata per età, condizioni cliniche e capacità funzionali residue. Su questo aspetto, il Ministero della Salute ha pubblicato nel 2012 il “*Piano sulla malattia diabetica*” e più recentemente ha aggiornato le linee di indirizzo sulle modalità di implementazione dell’attività fisica nelle diverse patologie (**Box 2**).<sup>15,16</sup>

Infine, la Nota 100 raccomanda una valutazione clinica e/o strumentale delle complicanze croniche del diabete che dovrebbe avvenire con periodicità al massimo annuale.

#### **Box 2. Raccomandazioni ministeriali specifiche per l’attività fisica nelle persone con diabete**<sup>15, 16</sup>

- L’attività fisica è importante sia per la prevenzione che per il trattamento della malattia diabetica.
- L’attività fisica dovrebbe essere svolta possibilmente ogni giorno cercando di evitare due giorni consecutivi di inattività.
- Camminare per almeno 30 minuti al giorno (individualmente o in gruppi) riduce il rischio di sviluppare il diabete nei soggetti affetti da sindrome metabolica.
- I pazienti adulti con un buon controllo glicemico possono praticare in sicurezza molte attività, compresi **diversi** tipi di sport previa idonea valutazione medica.
- Per i pazienti anziani è necessario consigliare esercizi adattati, per tipologia e intensità, a particolari condizioni e limiti oggettivi.

## 2° Principio. Raggiungimento di target desiderabili di emoglobina glicata

La Nota 100 si deve applicare ai pazienti adulti con DM2 in controllo glicemico inadeguato, ossia con valori emoglobina glicata (HbA1c) >53 mmol/mol (7%).

L'HbA1c è il parametro principale per la valutazione del controllo glicemico in quanto rappresenta la misura utilizzata negli studi clinici per dimostrare i benefici del trattamento. Nella **Figura 1** viene riportata la conversione dell'HbA1c e la glicemia media stimata.

La Nota 100 identifica i seguenti obiettivi di HbA1c da raggiungere sulla base del trattamento farmacologico in atto:

- *Pazienti trattati con farmaci non associati a ipoglicemia:* sebbene individualizzabile, il target di HbA1c <53 mmol/mol (7%) si ritiene rappresenti il valore che consente di ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze e la mortalità. Un controllo più intensivo (<6,5%) può essere considerato solo in casi selezionati su giudizio clinico.
- *Pazienti trattati con farmaci associati a ipoglicemia:* HbA1c »58 mmol/mol (7,5%).

In ogni paziente diabetico, la valutazione dell'HbA1c deve essere effettuata almeno 2 volte all'anno. Nelle persone in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è stato ancora raggiunto o non è stabile, la determinazione dell'HbA1c deve essere effettuata ogni 3 mesi.

**Figura 1. Valori di HbA1c, valori di glicemia e target**

	HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Glicemia media (mg/dL)
TARGET PIÙ STRINGENTE, SOLO IN CASI ECCEZIONALI	5.0	31	97
	5.5	37	112
	6.0	42	126
TARGET NEL PAZIENTE TRATTATO CON FARMACI NON ASSOCIATI A IPOGLICEMIA	6.5	48	140
	7.0	53	154
	7.5	58	168
TARGET NEL PAZIENTE TRATTATO CON FARMACI ASSOCIATI A IPOGLICEMIA	8.0	64	183
	8.5	69	198
	9.0	75	212
	9.5	80	226
	10.0	86	240

## 3° Principio. Metformina come farmaco di prima scelta

Numerose linee guida indicano la metformina come antidiabetico di riferimento, salvo controindicazioni o intolleranza, per l'avvio del trattamento farmacologico nel DM2, qualora la modifica dello stile di vita (dopo almeno 3 mesi) non sia risultata sufficiente al raggiungimento dei valori di HbA1c desiderati. Questo farmaco, che agisce con diversi meccanismi (**Box 3**), **ha dimostrato evidenti benefici nella riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari.**

Il ruolo di metformina quale farmaco di prima scelta in tutti i pazienti con DM2, compresi quelli in prevenzione cardiovascolare secondaria, è stato ribadito da AIFA anche nelle FAQ pubblicate nel proprio sito istituzionale.<sup>17</sup>

Una piccola percentuale di pazienti (5-10%) può presentare un'intolleranza a metformina correlata probabilmente ad un polimorfismo del suo trasportatore epatico. Tuttavia, questa intolleranza può essere ridotta da una puntuale titolazione della dose, cominciando con 500 mg/die (a cena) e aumentando la posologia ogni 7-10 giorni fino al raggiungimento della dose necessaria o di quella massima tollerata.<sup>18</sup> La dose massima di metformina è di 3.000 mg/die per le formulazioni standard e di 2.000 mg/die per quelle a rilascio prolungato. La posologia deve essere adeguata sulla base dei valori di funzionalità renale. Di seguito i dosaggi in funzione del VFG:

- VFG 45-59 mL/min: massimo 2.000 mg/die (per le formulazioni standard);
- VFG 30-44 mL/min: massimo 1.000 mg/die (sia per formulazioni standard che a rilascio prolungato);
- VGF <30 mL/min: metformina è controindicata.

**Box 3. Caratteristiche farmacologiche di metformina<sup>4</sup>**

Solo da pochi anni sono stati identificati i meccanismi d'azione ipoglicemizzanti della metformina che si esplicano in diversi distretti:

- *Fegato*: il farmaco modifica lo stato energetico dell'epatocita attraverso l'attivazione del sistema di protein-chinasi (AMPK) che determina una inibizione della gluconeogenesi epatica.
- *Muscolo*: sempre attraverso la stimolazione dell'AMPK, a dosi elevate, la metformina può aumentare la captazione del glucosio da parte delle cellule muscolari.
- *Tratto gastrointestinale*: la metformina sembra in grado di ridurre la captazione di glucosio intestinale e di modificare il microbiota con effetti benefici sul metabolismo glucidico. Il farmaco sembra, inoltre, aumentare i livelli post-prandiali di GLP-1.

Da quanto sopra esposto si evince che metformina non presenta nessun effetto diretto di stimolazione della secrezione insulinica e, pertanto, **non determina ipoglicemia e non provoca aumento ponderale**.

**4° Principio. Passaggio ad altri schemi terapeutici.**

Qualora uno schema terapeutico contenente metformina non sia sufficiente al raggiungimento/mantenimento dell'obiettivo individuale stabilito di HbA1c oppure nel caso in cui sia considerata necessaria la sostituzione di uno dei trattamenti associati anche in presenza di valori di HbA1c compresi nei target individuali, si deve considerare l'associazione e/o la sostituzione con altri farmaci.

In questo contesto, il principale filo conduttore nella scelta del farmaco da associare/sostituire a metformina è rappresentato dalla presenza o meno di un fattore di rischio aggiuntivo.

**1. Soggetti con fattori di rischio aggiuntivi:**

- *Pazienti in prevenzione cardiovascolare (CV) secondaria o primaria ad elevato rischio CV (Box 4)*: in questi soggetti dovrebbe essere preferito un **inibitore SGLT-2** o **analogo del GLP-1**.
- *Pazienti con scompenso cardiaco o con malattia renale cronica (VFG <60 mL/min e/o albuminuria micro o macro)*: in queste persone il farmaco di elezione dovrebbe essere un **inibitore SGLT-2** (quando non controindicato e ben tollerato).

Nelle suindicate tipologie di pazienti gli inibitori del DPP4 dovrebbero essere considerati solamente quando i farmaci raccomandati siano controindicati/non tollerati (ad es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano).

In tutti i suindicati pazienti gli **inibitori del DPP-4** dovrebbero essere considerati quando i farmaci raccomandati siano controindicati o non tollerati (es. VFG <30 mL/min o soggetto anziano fragile).

**2. Soggetti senza fattori di rischio aggiuntivi:**

Nelle persone senza i fattori di rischio non sono attualmente disponibili evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di un farmaco rispetto ad un altro. In questo caso la scelta dovrà ricadere valutando, paziente per paziente, uno o più dei seguenti aspetti:

- entità della riduzione di HbA1c desiderata;
- effetto del farmaco sul peso corporeo;
- rischio correlato alla possibile insorgenza di ipoglicemie;
- profilo di tollerabilità del farmaco scelto.



**Box 4. Fattori di rischio aggiuntivi nel diabete**

- *Prevenzione CV secondaria:* a) malattia cardiovascolare (cardiopatía ischemica, infarto miocardico, bypass aortocoronarico, angioplastica, rivascolarizzazione coronarica); b) malattia cerebrovascolare (ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea); c) arteriopatia periferica sintomatica.
- *Rischio CV elevato:* a) presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); b) presenza di un danno in un organo target; c) presenza di almeno 3 fattori di rischio CV (tra: età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo).
- *Malattia renale cronica:* VGF <60 mL/min e/o presenza di albuminuria (micro e macro).

**5° Principio. Associazione con la terapia insulinica**

Relativamente alla possibilità di associare i farmaci oggetto della Nota 100 con insulina, si precisa che gli stessi possono essere associati in tutte le fasi del DM2, qualora necessario.

**Cosa deve fare il MMG**

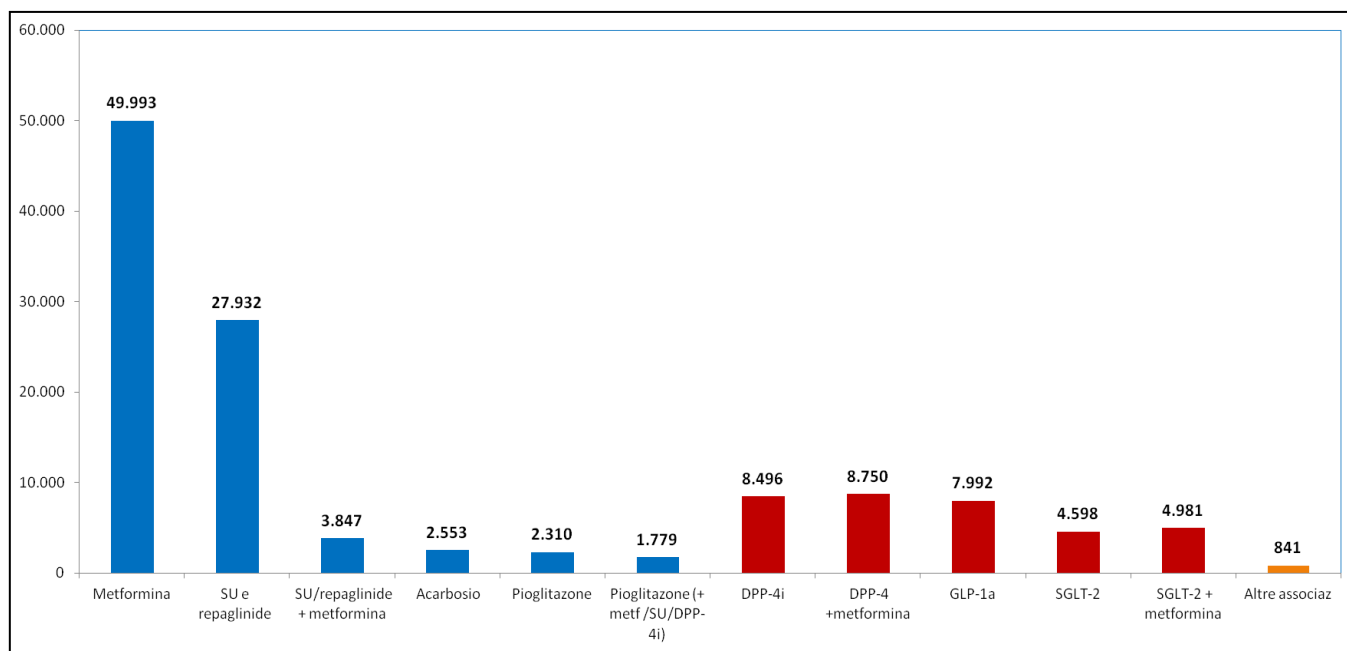
Con l'introduzione della Nota 100, per la prescrizione SSN degli inibitori del DDP-4 e del SGTL-2 e degli analoghi del GLP-1 **non è più necessario il PT redatto dallo specialista diabetologo**. Per poter effettuare una prescrizione il MMG deve comportarsi come di seguito riportato:

- *Prima prescrizione:* il MMG deve compilare la "Scheda di prima prescrizione", della durata massima di **6 mesi**.<sup>19</sup>
- *Rinnovo della prescrizione:* la Regione Veneto ha stabilito che, al fine di evitare discontinuità nelle terapie, laddove sia già presente un PT ancora in corso di validità, lo stesso rimane valido fino alla sua naturale scadenza, fatte salve eventuali modifiche alla terapia da parte del MMG o dello specialista.<sup>20</sup> Al termine della validità del PT, il MMG deve compilare la "Scheda di rinnovo della prescrizione" della durata massima di **12 mesi**.<sup>21</sup>

Sia nel caso di prima prescrizione che di rinnovo/modifica è necessario eseguire una visita medica e alcuni esami di laboratorio (HbA1c, creatinina plasmatica per il calcolo della VFG, eventuale dosaggio dell'albuminuria). Si tratta di esami considerati routinari nel monitoraggio del paziente diabetico e non è richiesto che vengano effettuati con frequenza maggiore rispetto ai programmi di gestione della patologia.<sup>17</sup> Nelle more dell'informatizzazione, le suindicate schede vanno compilate in modalità cartacea e conservate nella cartella ambulatoriale del MMG.

In tutti i casi, le prescrizioni per i pazienti in trattamento con un farmaco antidiabetico della Nota 100 dovranno riportare nell'apposito spazio della ricetta la medesima nota. Fanno eccezione le prescrizioni di dapagliflozin ed empagliflozin, qualora indicati nel trattamento del solo scompenso cardiaco su PT specialistico, per le quali non andrà inserita la Nota 100.<sup>22, 23</sup>

**Figura 2. Trattati con farmaci ipoglicemizzanti nell'ULSS 9 Scaligera nel 2021**

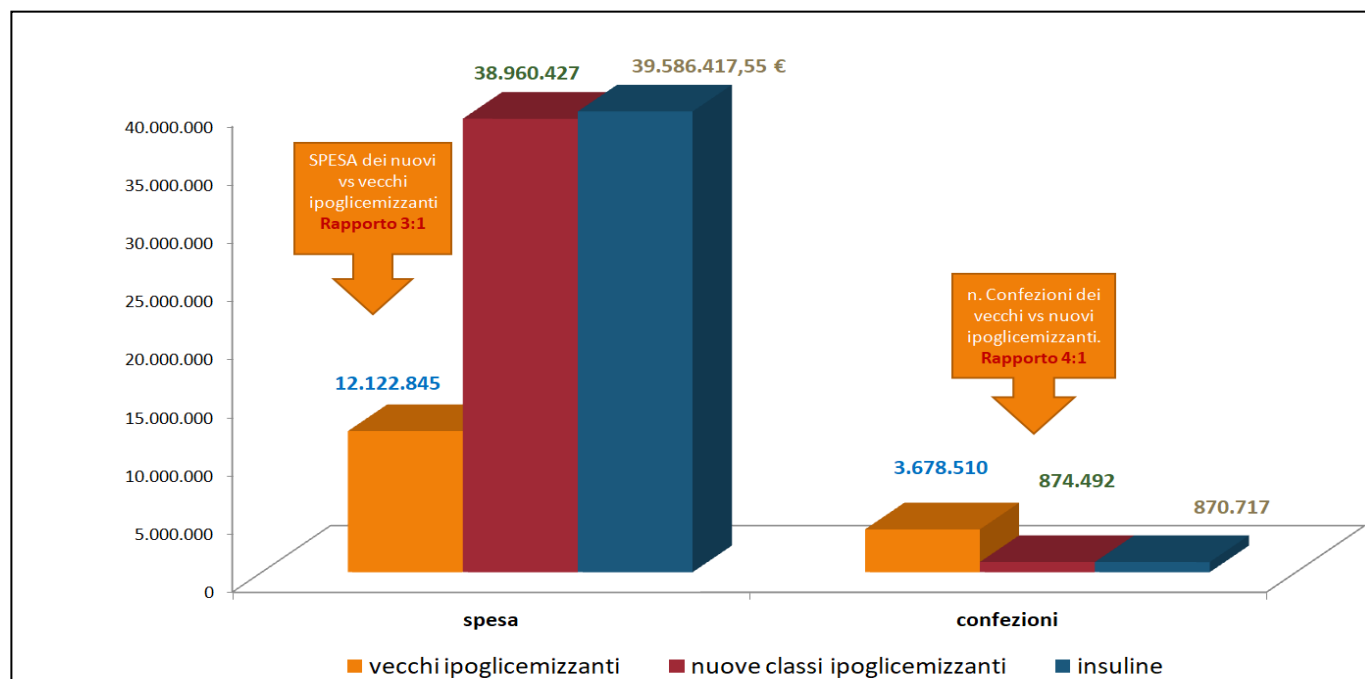


La figura 2 riporta l'utilizzo delle diverse classi di ipoglicemizzanti nell'ULSS 9 Scaligera nel 2021, dove, come atteso, le classi di ipoglicemizzanti non oggetto della nota, ovvero "i vecchi ipoglicemizzanti", rappresentano le classi con un maggior numero di utilizzatori, in primis la metformina. Seguono sulfoniluree e repaglinide, da sole o associate a metformina, con un numero di utilizzatori attorno ai 30.000 soggetti. Tra le nuove classi, le "gliflozine" hanno un numero di utilizzatori ben inferiore a DPP-4i e GLP-1ar.

La figura 3 riporta i dati di spesa che è risultata tre volte superiore per i nuovi ipoglicemizzanti rispetto a quella rilevata per i vecchi farmaci e molto simile alla spesa per insuline, mentre il numero di confezioni è un quarto rispetto a quello dei vecchi ipoglicemizzanti.

La nota 100 porterà, probabilmente, ad un maggior utilizzo delle nuove classi, con conseguente aumento della spesa che graverà sugli acquisti diretti, poiché tali farmaci continueranno ad essere distribuiti in DPC.

**Figura 3. Utilizzo degli ipoglicemizzanti nell'ULSS 9 Scaligera anno 2021 (volume e spesa)**



## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ministero della salute. *Piano Nazionale della Cronicità (PNC)*. Disponibile al link: [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2584\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf) (accesso verificato il 22.05.2022).
2. Ministero della salute. *Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)*. Disponibile al link: [www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf](http://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf) (accesso verificato il 22.05.2022).
3. Determina n. 19/2022 dell’Agenzia Italiana del Farmaco. *Istituzione della Nota AIFA 100 relativa alla prescrizione degli inibitori del SGLT-2, degli agonisti recettoriali del GLP-1, degli inibitori del DPP-4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito di tipo 2*. (GU n. 19 del 25.01.2022). Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-nota-100-farmaci-diabete-mellito-tipo-2> (accesso verificato il 08.06.2022).
4. Clementi F, Fumagalli G. *Farmacologia generale e molecolare* (5<sup>a</sup>ed.). EDRA Spa (2018).
5. R. Sim, C. W.Chong, N.K. Loganadan, et al: Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2022;39:e14780. <https://doi.org/10.1111/dme.14780>
6. Kanie\_T, Mizuno\_A, Takaoka\_Y et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD013650. DOI: 10.1002/14651858.CD013650.pub2.
7. Sean L. Zheng,; Alistair J. Roddick,; Rochan Aghar-Jaffar, et al: Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1580-1591. doi:10.1001/jama.2018.3024
8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020 (American Diabetes Association). *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98–S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
9. T. D. Filippatos, T.V. Panagiotopoulou, M.S. Elisaf. Adverse effects of GLP-1 Receptor Antagonists. *Th review of Diabetic Studies* 2014/15; 11:202-30.
10. JM Trujillo, W. Nuffer and BA Smith: GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2021; 12: 1-15. DOI: 10.1177/2042018821997320
11. Drug Class Overview: Glucagon-like-peptide (GLP-1) receptor agonist. Elsevier's Drug Information today. 26 July 2021. . <https://elsevier.health/en-US/preview/glucagon-like-peptide-1-glp-1-receptor-agonists>
12. Enrico G. Ferro, MDa,b, Mohamed B. Elshazly, MDc et al: New Antidiabetes Medications and Their Cardiovascular and Renal Benefits. *Cardiol Clin* 39 (2021) 335–351 <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.04.007>
13. Peter Ueda, Henrik Svanström, Mads Melbye et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4365>.
14. Liyun He, MM; JialuWang, MM; Fan Ping et al: Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):513-519. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0338
15. Ministero della Salute. *Linee di indirizzo sull’attività fisica: revisione delle raccomandazioni per le differenti fasce di età e situazioni fisiologiche e nuove raccomandazioni per specifiche patologie*. Disponibile al link: [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_notizie\\_5693\\_1\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5693_1_file.pdf) (accesso verificato il 22.05.2022).
16. Ministero della Salute. *Piano sulla malattia diabetica*. Disponibile al link: [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1885\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf) (accesso verificato il 22.05.2022).
17. Agenzia Italiana del Farmaco. *Domande e risposte all’applicazione della Nota 100 per la prescrizione degli inibitori del SGLT-2, agonisti recettoriali del GLP-1 e degli inibitori del DPP-4 e delle loro associazioni nel trattamento del diabete mellito di tipo 2*. Disponibile al link: [www.aifa.gov.it/documents/20142/1627797/FAQ\\_Nota\\_AIFA\\_100.pdf](http://www.aifa.gov.it/documents/20142/1627797/FAQ_Nota_AIFA_100.pdf) (accesso verificato il 22.05.2022).
18. Regione Veneto. Decreto n. 43 dell’8 aprile 2021: “Documento di indirizzo sulla terapia farmacologica del diabete di tipo 2”. Disponibile al link: [www.regione.veneto.it/web/sanita/linee-di-indirizzo-regionale1](http://www.regione.veneto.it/web/sanita/linee-di-indirizzo-regionale1) (accesso verificato il 22.05.2022).
19. Agenzia Italiana del Farmaco. *Scheda di prima prescrizione per la prescrizione degli inibitori del SGLT-2, agonisti recettoriali del GLP-1 e degli inibitori del DPP-4 nel trattamento del diabete mellito di tipo 2*. Disponibile al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1627797/Allegato\\_1a\\_Nota\\_100.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1627797/Allegato_1a_Nota_100.pdf) (accesso verificato il 08.06.2022).
20. Regione del Veneto. *Istituzione Nota AIFA 100*. Nota della Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici n. 47471 del 02.02.2022.
21. Agenzia Italiana del Farmaco. *Scheda di rinnovo prescrizione degli inibitori del SGLT-2, agonisti recettoriali del GLP-1 e degli inibitori del DPP-4 nel trattamento del diabete mellito di tipo 2*. Disponibile al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1627797/Allegato\\_1b\\_Nota\\_100.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1627797/Allegato_1b_Nota_100.pdf) (accesso verificato il 08.06.2022).
22. Determina AIFA 16.12.2021. *Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano Forxiga*. GU n. 3 del 05.01.2022.
23. Determina AIFA n.367/2022 del 16/05/2022. *Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche relative al medicinale per uso umano «Jardiance»*. GU n.124 del 28/05/2022

## EVIDENZE CLINICHE D'INTERESSE NEL TERRITORIO

Selezione a cura di: Luigi Bozzini. Farmacista. Verona

### **La riduzione della pressione arteriosa (PA) riduce il rischio d'insorgenza di diabete?**

Nazarzadeh et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021 Nov 13;398 (10313):1803-1810.

#### **Background**

E' noto che la riduzione della PA è una strategia consolidata per prevenire le complicanze vascolari del diabete. Non è chiaro invece quale sia il ruolo della riduzione pressoria nella prevenzione di insorgenza del diabete stesso.

#### **Obiettivo dello studio**

Indagare questo problema a partire dai risultati di importanti studi randomizzati controllati sui trattamenti antipertensivi.

#### **Disegno**

Metanalisi di 19 studi randomizzati e controllati vs placebo, condotti tra il 1973 e il 2008, in cui sono state utilizzate cinque principali classi di farmaci antipertensivi: ACE-inibitori, bloccanti del sistema renina-angiotensina (ARB), beta-bloccanti, diuretici tiazidici e calcio-antagonisti.

#### **Risultati**

Nella metanalisi sono stati inclusi 145.939 soggetti (60,6% uomini) trattati con farmaci antipertensivi: nel corso di un follow-up mediano di 4,5 anni è stata diagnosticata insorgenza di diabete di tipo 2 in 9.883.

Il rischio relativo (RR) di sviluppo della nuova patologia è risultato differente a seconda delle classi di farmaci utilizzati. Nel gruppo dei trattati con ACE inibitori o ARB è stato evidenziato un RR relativo ridotto, quasi identico al placebo, (RR 0,84 per entrambi). Con tali farmaci ogni riduzione della PA sistolica di 5 mmHg è stata associata a una riduzione dell'11% del rischio di diabete.

La terapia con beta-bloccanti o diuretici tiazidici è apparsa invece correlata a un aumento del rischio di diabete (rispettivamente, RR 1,48 e 1,20). Nessuna riduzione significativa o aumento del rischio è stata invece osservata con i calcio-antagonisti (RR 1,02).

#### **Conclusione**

I risultati della metanalisi suggeriscono che la riduzione della PA, oltre agli effetti benefici consolidati nel ridurre gli eventi cardiovascolari, può aiutare a prevenire il diabete. Gli effetti delle varie classi di farmaci antipertensivi supportano il processo decisionale per la loro scelta in base al profilo di rischio dei singoli individui. In particolare, ACE-inibitori e ARB dovrebbero essere i farmaci di scelta quando preoccupa il rischio di diabete, mentre beta-bloccanti e diuretici tiazidici dovrebbero essere evitati, quando possibile. I nuovi dati dell'indagine confermano e meglio definiscono molte evidenze già emerse in precedenza in merito al rapporto tra classi di farmaci antipertensivi e diabete.

## Meno sodio e più potassio per ridurre i rischi cardiovascolari

Ma Y et al. 24-Hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2021 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa2109794

### Background

Anche se sono noti gli effetti dannosi di un eccessivo consumo di sodio resta controversa la relazione tra assunzione di sodio e patologia cardiovascolare, in parte a causa di imprecise valutazioni della quantità di sodio apportata. L'analisi dell'escrezione urinaria nelle 24 ore per un periodo di più giorni è considerata un metodo più accurato per approfondire tale problema.

### Disegno dello studio

Metanalisi di sei studi prospettici di coorte: da valutare i dati individuali di escrezione di sodio e potassio nelle 24 ore e l'incidenza di patologia cardiovascolare. Outcome primario: evento cardiovascolare (rivascolarizzazione coronarica, infarto miocardico fatale o non fatale, ictus).

Lo studio è stato finanziato da American Heart Association e da National Institutes of Health.

### Risultati

Nella metanalisi sono stati analizzati i dati individuali sull'escrezione di sodio e potassio di 10.709 individui generalmente sani (età media, 51,5 anni; 54% donne) utilizzando più campioni di urina (almeno due) delle 24 ore per partecipante. L'escrezione urinaria mediana di sodio nelle 24 ore in circa 38.000 campioni di urina è stata di 3.270 mg (dal 10° al 90° percentile, da 2099 a 4899). L'assunzione giornaliera stimata di sodio era di 3.516 mg, di potassio 3.292 mg.

In base a un follow-up dello studio di eventi CV per una media di quasi nove anni, ne sono stati documentati in totale 571, così suddivisi: 232 infarti del miocardio, 213 rivascolarizzazioni coronariche, 136 ictus, 12 ulteriori decessi correlati a cause CV.

Una maggiore escrezione di sodio, una minore escrezione di potassio e un rapporto sodio-potassio più elevato sono risultati tutti correlati ad un aumento del rischio CV. Per ogni aumento di 1.000 mg dell'escrezione giornaliera di sodio, il rischio CV è risultato aumentato del 18%. Viceversa, ogni aumento di 1.000 mg dell'escrezione giornaliera di potassio si associava a una diminuzione del 18% del rischio CV.

### Conclusione

Assunzioni più elevate di sodio e più basse di potassio, misurate in più campioni di urina delle 24 ore, sono risultate associate in modo dose-risposta a un rischio cardiovascolare più elevato. Questi risultati possono supportare la riduzione dell'assunzione di sodio e l'aumento dell'assunzione di potassio dai livelli attuali.

## Esacerbazione della COPD: terapia steroidea a dosi fisse o personalizzate?

Li L et al. Personalized variable vs fixed-dose systemic corticosteroid therapy in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD: A prospective, multicenter, randomized, open-label clinical trial.

*Chest* 2021;Nov;160(5):1660-1669.

### Background

In caso di riacutizzazione della *broncopatia cronica ostruttiva* (BPCO) la somministrazione di glucocorticoidi determina il miglioramento degli esiti clinici. Tuttavia, non è conosciuta la posologia ottimale di tali sostanze in ogni singolo paziente. Secondo le linee guida GOLD 2014, è raccomandata una dose di 40 mg di prednisone al giorno per 5 giorni (grado B di evidenza), anche se non vi sono dati sufficienti per fornire conclusioni definitive sulla durata ottimale della terapia.

### Obiettivo dello studio

In pazienti ospedalizzati per riacutizzazione della BPCO confrontare i risultati clinici di dosi personalizzate rispetto a dosi fisse di glucocorticoidi.

**Disegno**

Studio prospettico, randomizzato, in aperto, con i pazienti assegnati in modo casuale nel rapporto di 1:1 al gruppo a dose fissa (trattato con l'equivalente di 40 mg di prednisolone) o a dose variabile di corticosteroidi, personalizzata secondo una scala di valutazione, a partire dal primo giorno di ricovero per 5 giorni, unitamente ad altri trattamenti ritenuti necessari, inclusi antibiotici,

**Outcome primario**

Fallimento del trattamento (intervalla di tempo: 6 mesi): morte per qualsiasi causa; ricovero in terapia intensiva; riammissione in ospedale per BPCO; necessità di intensificare il trattamento farmacologico durante il ricovero in ospedale (a causa della persistenza di dispnea, broncospasmo o peggioramento di altri sintomi respiratori).

**Risultati**

Tra aprile 2014 e aprile 2018 arruolati 248 pazienti, 124 assegnati al gruppo dose fissa e 124 a dose variabile. Fallimento della terapia (in sei mesi): 27,6% nel gruppo a dose personalizzata, 48,8% in quello a dose fissa (RR 0,40; IC 95% 0,24-0,68; P = 0,001). Il fallimento della terapia in ospedale era significativamente più basso nel gruppo con dose personalizzata (10,6% vs 24,4%; P = 0,005), mentre il tasso di fallimento a medio termine, il tasso di eventi avversi, la durata della degenza ospedaliera e i costi erano simili tra i due gruppi. Per ottenere il controllo dell'esacerbazione dopo il fallimento del trattamento, erano necessarie dosi aggiuntive più basse di corticosteroidi e una durata più breve di trattamento nel gruppo con dose personalizzata. In tale gruppo, i soggetti trattati con 40 mg o meno di equivalente di prednisolone presentavano un tasso medio di fallimento del 44,4%, rispetto al 22,9% nei trattati con più di 40 mg (P = 0,027).

**Conclusione**

Il dosaggio personalizzato di corticosteroidi riduce il rischio di fallimento in quanto a più pazienti è stata somministrata una dose iniziale più elevata, in particolare >60 mg, mentre 40 mg o meno sono apparsi dosaggi troppo bassi in entrambi i gruppi.

**Prevenzione e controllo dell'influenza nei bambini**

American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2021–2022. *Pediatrics* 2021 October 148 (4)

Il documento aggiorna le raccomandazioni dell'*American Academy of Pediatrics* relative all'impiego routinario del vaccino antinfluenzale e dei farmaci antivirali (oseltamivir, zanamivir, peramivir, baloxavir) nella prevenzione e nel trattamento dell'influenza nei bambini durante la stagione influenzale 2021-2022. Una revisione dettagliata dei dati a sostegno di tali raccomandazioni è pubblicata nella relazione tecnica allegata (Munoz FM; Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2021–2022. *Pediatrics* 2021; 148 (4): e2021053745)

L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda l'immunizzazione antinfluenzale annua di tutti i bambini senza controindicazioni cliniche, a partire dai 6 mesi di età. La vaccinazione antinfluenzale è un intervento importante per proteggere le popolazioni vulnerabili e ridurre il carico delle malattie respiratorie durante la circolazione della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2, che dovrebbe continuare durante la stagione influenzale 2021-2022.

È possibile somministrare qualsiasi vaccino disponibile autorizzato, raccomandato e adatto all'età, senza preferenza per un prodotto o formulazione rispetto ad altri.

Il trattamento antivirale dell'influenza con qualsiasi farmaco autorizzato per l'influenza, raccomandato e adatto all'età, è raccomandato nei bambini con influenza sospetta o confermata che sono ricoverati in ospedale con una malattia grave o progressiva, o presentano condizioni di base che aumentano il rischio di complicanze dell'influenza.

Il trattamento antivirale può essere preso in considerazione per qualsiasi paziente ambulatoriale precedentemente sano e sintomatico non ad alto rischio di complicanze influenzali, in cui è confermata o sospettata una diagnosi di influenza sulla base del giudizio clinico, se il trattamento può essere iniziato entro 48 ore dall'insorgenza della malattia, e per i bambini i cui fratelli o parenti hanno meno di 6 mesi o presentano una condizione ad alto rischio che li predispone alle complicanze dell'influenza.

**Per una lettura completa delle raccomandazioni dell'*American Academy of Pediatrics* si può accedere gratuitamente al sito:** <https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/4/e2021053744/183303/Recommendations-for-Prevention-and-Control-of?autologincheck=redirected>

# NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 16 di marzo 2022 al 15 di giugno 2022

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera

## NET nel territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Amlodipina/ Valsartan/ Idroclorotiazide</b>	Amlodipina/Valsartan/ Idroclorotiazide DOC <sup>®</sup> 28 cpr riv <b>5 + 160 + 12,5</b> (€ 8,80)  Classe: A RR	Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l'associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.
<b>Irbesartan/ Amlodipina</b>	Aproxamlo <sup>®</sup> Sanofi 30 cpr riv <b>150 mg + 5 mg</b> (€ 7,89) 30 cpr riv <b>150 mg + 10 mg</b> (€ 9,19) 30 cpr riv <b>300 mg + 5 mg</b> (€ 9,74) 30 cpr riv <b>300 mg + 10 mg</b> (€ 11,02)  Classe: A RR	Come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti già controllati con irbesartan e amlodipina somministrati contemporaneamente al medesimo dosaggio della combinazione.
<b>Olmesartan/ Amlodipina/ Idroclorotiazide</b>	Olmesartan/Amlodipina/ Idroclorotiazide DOC <sup>®</sup> 28 cpr riv <b>20 + 5 + 12,5</b> (€ 9,13) 28 cpr riv <b>40 + 5 + 12,5</b> (€ 9,13) 30 cps <b>40 + 5 + 25</b> (€ 9,13) 30 cps <b>40 + 10 + 12,5</b> (€ 10,00) 30 cps <b>40 + 10 + 25</b> (€ 10,00)  Classe: A RR	<b>Terapia additiva</b> In pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'associazione di olmesartan e amlodipina assunti come formulazione bi componente  <b>Terapia sostitutiva</b> Terapia sostitutiva in pazienti adulti la cui la cui pressione arteriosa sia adeguatamente controllata dall'associazione di olmesartan , amlodipina e idroclorotiazide, assunti come una formulazione bicomponente (olmesartan e amlodipina o olmesartan e idroclorotiazide) e una formulazione monocomponente (idroclorotiazide o amlodipina).
<b>Pitolisant</b>	Ozawade <sup>®</sup> Bioprojet 30 cpr riv <b>4,5 mg</b> (€ 257,04 prezzo ex-factory) 30 cpr riv <b>18 mg</b> (€ 342,38 prezzo ex-factory) Classe A PT cartaceo PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno o specialista neurologo)	Per migliorare lo stato di veglia e ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna ( <i>excessive daytime sleepiness</i> , EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno ( <i>obstructive sleep apnea</i> , OSA) nei quali l'EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree ( <i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata.

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Pitolisant</b>	In Veneto erogabile esclusivamente in distribuzione diretta	<b>Indicazione rimborsata</b> indicazione limitata a pazienti nei quali il livello di persistenza dell'eccessiva sonnolenza diurna, nonostante la terapia primaria o nei casi in cui tale terapia non sia tollerata corrispondano a quelli degli studi registrativi: Epworth Sleepiness Scale (ESS) ≥ 12 ed in assenza di patologie CV rilevanti.
<b>Ponesimod</b>	Ponvory® Janssen Cilag 14 cpr riv con dosaggi <b>da 2 a 10 mg</b> (€ 1.039,68 prezzo ex-factory) 28 cpr riv <b>20 mg</b> (€ 1.039,68 prezzo ex-factory) Classe: A PHT Scheda per la prescrizione dei farmaci <i>disease modifying</i> per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida  Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri sclerosi multipla) In Veneto erogabile esclusivamente in distribuzione diretta	Trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla recidivante (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche  Le indicazioni rimborsabili sono presenti all'interno della scheda cartacea (Gazzetta Ufficiale n. 177 del 20/05/2022).
<b>Ramipril/ Amlodipinal/ Idroclorotiazide</b>	Sarasvati® Neopharmed Gentili Rampril/Amlodipina/Idroclorotiazide DOC® 30 cps <b>5 + 5 + 12,5</b> (€ 5,83) 30 cps <b>5 + 5 + 25</b> (€ 5,83) 30 cps <b>10 + 5 + 25</b> (€ 6,88) 30 cps <b>10 + 10 + 25</b> (€ 8,71)  Pressafix® Sandoz Ramloid® Adamed 30 cps <b>5 + 5 + 12,5</b> (€ 6,12) 30 cps <b>5 + 5 + 25</b> (€ 6,12) 30 cps <b>10 + 5 + 25</b> (€ 7,22) 30 cps <b>10 + 10 + 25</b> (€ 9,14)  Classe: A RR	Trattamento dell'ipertensione come terapia nei pazienti adeguatamente controllati con i singoli prodotti somministrati in combinazione agli stessi dosaggi dell'associazione, ma in compresse separate.
<b>Romosozumab</b>	Evenity® UCB Pharma sc 2 penne <b>90 mg/ml</b> (€ 1.165,45)  Classe: C Ricetta RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo)	Trattamento dell'osteoporosi severa in donne in post menopausa ad alto rischio di frattura.



Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Rosuvastatina/ ASA</b>	Asadrox® Adamed 30 cps <b>5 mg+100 mg</b> (€ 5,69) 30 cps <b>10 mg+100 mg</b> (€ 6,77) 30 cps <b>20 mg+100 mg</b> (€ 10,36) Rosuasa® Piam Farmaceutici 28 cps <b>5 mg+100 mg</b> (€ 5,35) 28 cps <b>10 mg+100 mg</b> (€ 6,50) 28 cps <b>20 mg+100 mg</b> (€ 9,60)  Classe: A Ricetta RR Nota AIFA 13	Per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari, come terapia di sostituzione nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i monocomponenti somministrati in concomitanza a dosi terapeutiche equivalenti.

## NET in ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Oritavancina</b>	Tenkasi® Menarini ev <b>400 mg</b> 3 fl (€ 2.320,42 prezzo ex-factory)  Classe: H Ricetta: OSP  Scheda cartacea di prescrizione da compilarsi a cura dello specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO)	Trattamento infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti  <b>Indicazione rimborsata</b> Trattamento di infezioni complicate della cute o dei tessuti molli con eziologia dimostrata/sospetta da batteri Gram positivi sensibili, limitatamente alle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prima linea, in pazienti inizialmente trattati in ambiente ospedaliero, in caso di necessità/possibilità di successiva gestione a domicilio</li> <li>• seconda linea, in pazienti per i quali si prevede di proseguire la gestione in ambiente ospedaliero</li> </ul>
<b>Lumasiran</b>	Oxlumo® Alnylam Italy Sc 1 fl <b>94,5 mg</b> 0,5 ml (€ 61.283,46 prezzo ex-factory)  Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: centri esperti nel trattamento della iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH 1). Scheda di monitoraggio AIFA Medicinale innovativo	Trattamento dell'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1) in tutte le fasce d'età.  Nella Regione Veneto i centri autorizzati sono: UOC Nefrologia Pediatrica, UOC Malattie Metaboliche ed Ereditarie e UOC Nefrologia per l'Azienda Ospedaliera di Padova, UOC Nefrologia per l'Azienda Ospedaliera di Verona

## NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Amikacina</b>	Arikayce liposomiale <sup>®</sup> Insmed Netherlands dispersione per nebulizzatore <b>70 mg/ml</b> 28 fl ( € 17.444,73)  Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo, pneumologo)	Trattamento delle infezioni polmonari da micobatteri non tubercolari ( <i>non-tuberculous mycobacterial</i> , NTM) causate dal complesso <i>Mycobacterium avium</i> ( <i>Mycobacterium avium</i> Complex, MAC) negli adulti con opzioni terapeutiche limitate, non affetti da fibrosi cistica.
<b>Bimekizumab</b>	Bimzelx <sup>®</sup> UCB Pharma Sc 2 penne preriempite <b>160 mg/ml</b> ( € 3.960,96)  Classe: CNN Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, dermatologo, internista)	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.
<b>Metiltionio</b>	Lumeblye <sup>®</sup> Alfasigma 8 cpr RP <b>25 mg</b> ( € 40,00)  Classe: CNN Ricetta: RNR	Come agente diagnostico per migliorare la visualizzazione di lesioni del colon-retto nei pazienti adulti sottoposti a colonscopia di screening o di sorveglianza.
<b>Selpercatinib</b>	Retsevmo <sup>®</sup> Elli Lilly 56 cps <b>40 mg</b> (€ 3.949,71) 56 cps <b>80 mg</b> (€ 7.899,42) 112 cps <b>40 mg</b> (€ 15.798,83)  Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	1) Come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con: - cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato RET fusione-positivo che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino - cancro della tiroide avanzato RET fusione-positivo che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con sorafenib e/o lenvatinib 2) Come monoterapia per il trattamento di adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni con cancro midollare della tiroide (MTC) avanzato con mutazione di RET che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con cabozantinib e/o vandetanib.

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Tucatinib</b>	Tukysa® Seagen 88 cpr riv <b>50 mg</b> (€ 3.503,49) 84 cpr riv <b>150 mg</b> (€ 10.033,00) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	In associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.
<b>Vaccino pneumococcico 15 valente</b>	Vaxneuvance® MSD Italia im 0,5 ml (€ 110,00) Classe: CNN Ricetta: RR	Immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da streptococcus pneumoniae nei soggetti di età ≥ 18 anni.

## Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>BILASTINA</b> Antistaminici per uso sistemico R06AX29	Bilastina Sandoz®, Mylan®, Zentiva®  20 cpr <b>20 mg</b> Classe C RR	€ 8,90 € 9,20 € 9,30  Il costo di Ayrinal®, Olisir® e Robilas® è di € 10,80	Trattamento sintomatico della rinocongiuntivite allergica (stagionale e perenne) e dell'orticaria negli adulti e negli adolescenti (12 anni di età ed oltre).
<b>ESLICARBAZEPINA</b> Antiepilettici N03AF04	Eslicarbazepina DOC Generici®  30 cpr <b>800 mg</b> Classe A PT PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pediatra, neurologo, neuropsichiatra infantile)	€ 89,71  -45% rispetto a Zebinix® il cui costo è di € 163,10	<u>Monoterapia</u> : trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi; <u>terapia aggiuntiva</u> negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età > 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria

## Nuovi biosimilari

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>INSULINA ASPART</b> Insuline ed analoghi ad azione rapida A10AB05	Insulina Aspart Sanofi®  sc 5 penne sc 5 cartucce  Classe A RR	€ 37,31  - 25% rispetto a Novorapid® il cui costo è di € 49,74	Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 1 anno

## Copia/equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>BRIMONIDINA</b>  Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma S01EA05	Brimofree Omnivision®  coll 60 cont monodose <b>2 mg/ml</b>  Classe A RR	€ 9,31  Il costo dell'altra specialità (Qualidofta®) è di € 11,53	Riduzione della elevata pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare <ul style="list-style-type: none"> <li>• come monoterapia in pazienti per i quali è controindicata una terapia topica con beta-bloccanti;</li> <li>• come terapia aggiuntiva ad altri farmaci che abbassano la pressione intraoculare quando l'obiettivo PIO non è raggiunto con un singolo principio attivo.</li> </ul>
<b>EVEROLIMUS</b>  Inibitori della proteina chinasi L01EG02	Everolimus Ethypharm® 30 cpr <b>5 mg</b> 30 cpr <b>10 mg</b>  Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, internista)	€ 1.464,50 € 2.082,95 (prezzo ex-factory)  Il costo degli altri generici è rispettivamente di € 1.664,31 e € 2.367,00; mentre il costo della specialità Afinitor® è rispettivamente di € 2.436,75 ed € 3.465,60	Trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.

## Riclassificazioni dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<b>ANDEXANET ALFA</b>  Antidoti V03AB38	Ondexxya® Astrazeneca <b>ev 200 mg</b> polv 4 fl  Classe C OSP	€ 23.407,34	Per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del Fattore Xa (apixaban o rivaroxaban) quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate
<b>DROSPIRENONE/ESTETROL</b>  Immunosoppressori L04AA52	Drovelis® Gedeon Richter 28 cpr riv <b>3 + 14,2 mg</b> 84 cpr riv <b>3 + 14,2 mg</b> 168 cpr riv <b>3 + 14,2 mg</b>  Classe C RNR	€ 19,50 € 52,70 € 95,90	Contraccezione orale  La decisione di prescriberlo deve tenere in considerazione i fattori di rischio attuali di ogni singola donna, in particolare quelli relativi alla tromboembolia venosa (TEV), e il rischio di TEV associato al farmaco in confronto ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC).

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p><b>FRAZIONE CELLULARE ARRICCHITA DI CELLULE AUTOLOGHE CD34+ CODIFICANTE PER IL GENE UMANO ARISULFATASI A (ARSA)</b></p> <p>Sistema Nervoso N07</p>	<p>Libmeldy® Orchard Therapeutics ev <b>2-10 x 106 cellule/ml</b> dispersion per infusione</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA Medicinale innovativo</p>	<p>€ 2.594.687,50</p>	<p>Trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:</p> <p>nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia, nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo</p> <p><b>La rimborsabilità per la 2° indicazione è la seguente:</b></p> <p>nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente (<b>GMFC-MLD ≤1</b>) e prima dell'inizio del declino cognitivo (<b>QI ≥85</b>)</p>
<p><b>OFATUMUMAB</b></p> <p>Immunosoppressori L04AA52</p>	<p>Kesimpta® Novartis Sc 1 penna <b>20 mg</b> 0,4 ml</p> <p>Classe H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di sclerosi multipla)</p> <p>Scheda per la prescrizione dei farmaci <i>disease modifying</i> per la sclerosi multipla per linee di trattamento successive alla prima o per forme gravi ad evoluzione rapida</p>	<p>€ 1.233,21</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita da caratteristiche cliniche o radiologiche.</p> <p>Le indicazioni rimborsabili sono presenti all'interno della scheda cartacea (Gazzetta Ufficiale n. 177 del 20/05/2022).</p>

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

Dal 16 marzo 2022 al 15 giugno 2022

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

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo di modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
<b>Pemlorizumab (Keytruda®) + Lenvatinib (Lenvima®)</b>	Trattamento di pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino in qualsiasi contesto e che non siano candidabili all'intervento chirurgico o alla radioterapia curativi, in assenza di instabilità microsatellitare-alta o deficit della riparazione del mismatch	Inserimento	03/04/2022	Determina del 30/03/2022 pubblicata in G.U. n.78 del 02/04/2022
<b>Comirnaty® e Spikevax®</b>	Utilizzo come seconda dose booster, a distanza di almeno quattro mesi dal primo booster, per i soggetti di età uguale o superiore agli 80 anni, per gli ospiti dei presidi residenziali per anziani, e per i soggetti di età compresa tra i 60 e gli 80 anni che presentino specifici fattori di rischio per la progressione a COVID-19 severo	Inserimento	12/04/2022	Determina del 11/04/2022 pubblicata in G.U. n.85 del 11/04/2022
<b>Arsenico Triossido</b>	Trattamento di induzione della remissione e terapia di consolidamento in pazienti pediatrici (di età inferiore a 18 anni) affetti da leucemia promielocitica acuta.	Inserimento nell'Allegato 3 (farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche)	30/04/2022	Determina del 20/04/2022 pubblicata in G.U. n.99 del 29/04/2022
<b>Oxaliplatino + Doxorubicina liposomiale pegilata</b>	Trattamento del carcinoma ovarico metastatico in pazienti con allergia o intolleranza ai platini	Inserimento nell'Allegato 1 (Farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto)  Rettifica della determina n. 47074 del 20 aprile 2022	30/04/2022 15/05/2022	Determina del 20/04/2022 pubblicata in G.U. n.99 del 29/04/2022  Determina del 09/05/2022 pubblicata in G.U. n.112 del 14/05/2022

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo di modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
<b>Lenalidomide medicinali generici</b>	Stesse indicazioni terapeutiche già incluse nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 in relazione all'originator Revlimid®	Modifica inserimento	30/04/2022	Determina del 20/04/2022 pubblicata in G.U. n.99 del 29/04/2022
<b>Sunitinib medicinali generici</b>	Trattamento di II-III linea del carcinoma timico e del timoma	Modifica della determina n.1120 dell'08/06/2017	30/04/2022	Determina del 20/04/2022 pubblicata in G.U. n.99 del 29/04/2022
<b>Trastuzumab (originator o biosimilare) in associazione con docetaxel</b>	Trattamento del carcinoma del dotto salivare, localmente avanzato, non suscettibile di trattamento chirurgico e/o ricorrente o metastatico HER2 positivo	Inserimento	30/04/2022	Determina del 20/04/2022 pubblicata in G.U. n.99 del 29/04/2022
<b>Alymsys® Oyavas® Abevmy® (bevacizumab)</b>	Trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD); trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica	Inserimento	15/05/2022	Determina del 09/05/2022 pubblicata in G.U. n.112 del 14/05/2022