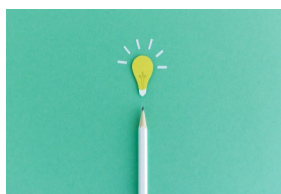




IN QUESTO NUMERO



ANALISI DEL PRIMO ANNO DI ATTIVITÀ DELLA “COMMISSIONE FARMACI OFF-LABEL” DELL’ULSS 9 SCALIGERA. PAG. 2



NOVITÀ O INNOVAZIONE DEI FARMACI PER IL TERRITORIO DAL 2019 AL 2021 PAG. 9



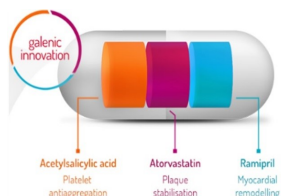
DONAZIONE DI FARMACI. L’ESPERIENZA DELL’ULSS 9 SCALIGERA PAG. 22



LA NUOVA RETE DI FARMACOVIGILANZA: COSA CAMBIA PER IL SEGNALETORE E PERCHÉ PAG. 26



IL VALORE CLINICO DELLE FARMACIE DI COMUNITÀ, TRA EVOLUZIONE E INNOVAZIONE PAG. 29



LO STUDIO SECURE: LA POLIPILLOLA È PIÙ EFFICACE DEI SINGOLI PRINCIPI ATTIVI NEL PREVENIRE EVENTI E MORTALITÀ CARDIOVASCOLARI PAG. 35

Attualità in terapia:

Nuove entità terapeutiche dal 16 Giugno al 15 Settembre 2022 PAG. 38

Nuovi farmaci della L. 648/96 dal 16 Giugno al 15 Settembre 2022 PAG. 46

ANALISI DEL PRIMO ANNO DI ATTIVITÀ DELLA “COMMISSIONE FARMACI OFF-LABEL” DELL’ULSS 9 SCALIGERA.

Autori: Dal Mas L.¹, Ossato A.¹, Font Pous M.²

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova; 2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, ULSS9 Scaligera.

Introduzione

Si definisce “ off-label” l’impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per indicazione, dosaggio, frequenza, via o durata di somministrazione ovvero per un impiego in particolari gruppi di popolazioni non studiate nei trial registrativi (es. pazienti pediatrici).

In Italia, la legge permette un uso “ off-label” del farmaco qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d’uso autorizzate. La prescrizione di farmaci off-label è dunque consentita e disciplinata dalla seguente normativa nazionale:

- La Legge 648/96 regola la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) degli usi off-label “diffusi e sistematici”. Si tratta di un elenco di medicinali per determinate indicazioni, valutati dal Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) e approvati da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). L’elenco di questi medicinali è consultabile nel sito internet dell’Agenzia e la sua distribuzione deve avvenire esclusivamente attraverso distribuzione diretta da parte della struttura pubblica.
- La Legge 94/98 (c.d. “Legge Di Bella”) prevede che, in singoli casi e in assenza di valide alternative terapeutiche, il medico possa utilizzare un farmaco off-label, in presenza di studi di almeno di fase II e previa raccolta del consenso informato del paziente. Al di fuori dei farmaci inseriti nella Legge 648/96, l’onere economico del medicinale è a carico del paziente.
- il DM 7 settembre 2017, prevede il ricorso al cosiddetto “uso compassionevole” per un

medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell’ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

Nella Regione Veneto, l’utilizzo off-label dei farmaci è regolamentato dalla DGR 685/2014. Per quanto riguarda l’attribuzione dell’onere economico di questi medicinali, la DGR stabilisce che: “i farmaci rientranti in detta fattispecie sono a carico dell’Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera, IRCSS o Struttura privata-accreditata che genera la prescrizione; non possono, pertanto, essere oggetto di compensazione tramite File F. Casi singoli ed eccezionali potranno essere oggetto di valutazione congiunta e di accordi specifici tra Azienda erogante e ULSS di residenza del paziente”.

La stessa DGR 685/2014 conferisce alla Direzione Sanitaria la facoltà di esprimere il parere conclusivo sulla autorizzazione al trattamento per qualsiasi richiesta off-label generata da un proprio Centro, ma anche sull’autorizzazione alla richiesta di rimborso di un trattamento off-label per un proprio residente assistito seguito da un’altra Struttura del SSN. Dal secondo semestre 2020 è attiva un’apposita piattaforma regionale per la prescrizione, autorizzazione ed erogazione di farmaci per usi off-label (REFOL)..

Per quanto riguarda l’uso off-label nei pazienti affetti da malattia rara, qualora inseriti nel Registro Regionale di Malattie Rare, la prescrizione si effettua mediante la compilazione del piano terapeutico personalizzato (PTP) redatto dal medico specialista abilitato che opera in uno dei Centri accreditati dalla Regione Veneto.

Con Delibera n.33 del 21/01/2021 del Direttore Generale dell'ULSS 9 Scaligera, in ottemperanza alla DGR 864/2020, è stata istituita la Commissione per la valutazione degli usi off-label di medicinali e dei trattamenti indispensabili e insostituibili riconducibili ai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

E' costituita da un gruppo multidisciplinare di 10 membri tra clinici (un internista, reumatologo, oncologo, neurologo) e farmacisti territoriali ed ospedalieri e presieduta dal Direttore Sanitario o suo delegato.

La Commissione si è dotata di un Regolamento che definisce le modalità operative e i casi che intende valutare, ovvero:

1. Richieste di usi off-label generate dai centri dell'ULSS 9 Scaligera
2. Richieste di valutazione congiunta di usi off-label per compensazione tramite File F, generati da altre Aziende sanitarie.
3. Richieste di usi off-label per pazienti con malattie rare generati dai vari Centri autorizzati (mediante Piani Terapeutici Personalizzati e registrati nel portale delle Malattie Rare).
4. Richieste di farmaci di classe C (non a cari-

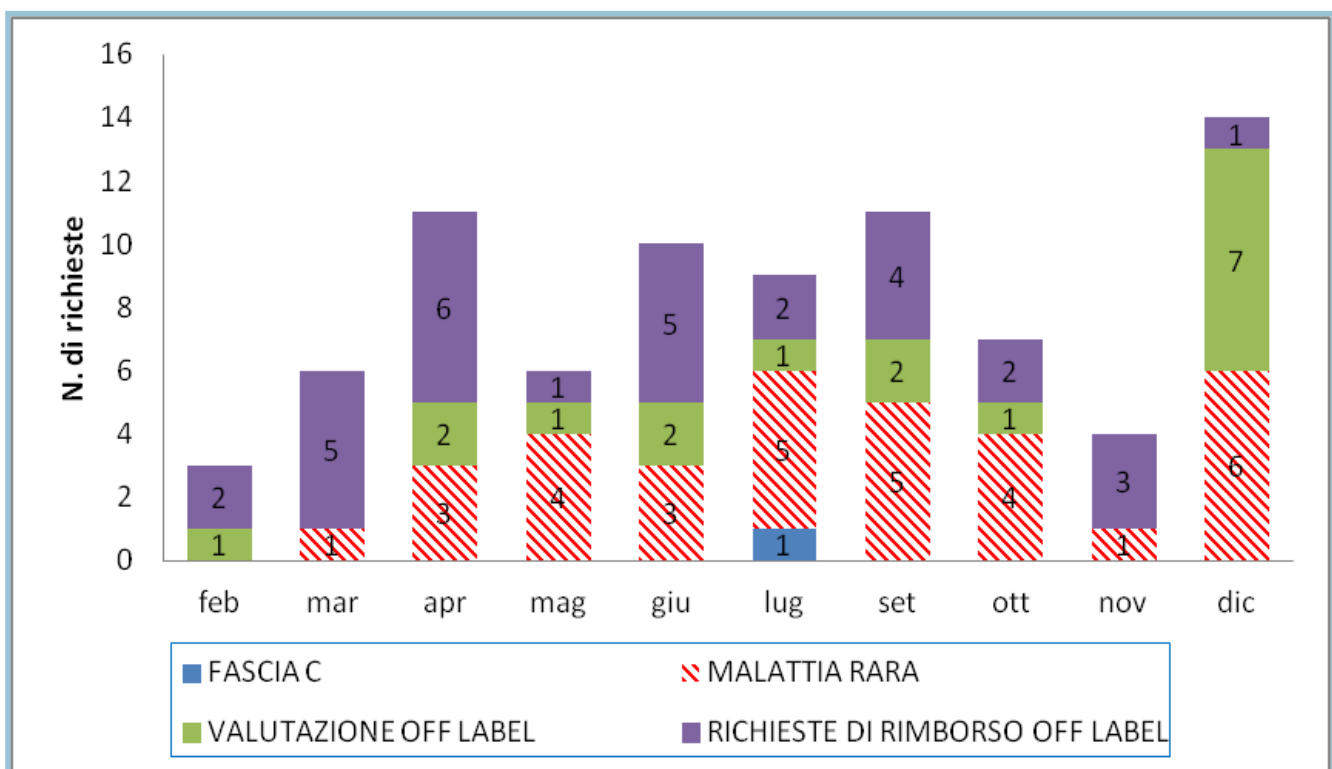
co SSN) riconducibili ai LEA, utilizzati in casi eccezionali a seguito di una valutazione clinica che ne attesti l'indispensabilità e l'insostituibilità, ai sensi della DGRV 864/2020.

L'Obiettivo di questo contributo è quello di riportare le modalità adottate e i risultati ottenuti, nel primo anno di attività della Commissione per la valutazione degli usi off-label dei medicinali, presso l'ULSS 9 Scaligera, corrispondente all'intero 2021.

Materiali e Metodi

Per la presente analisi sono state considerate tutte le richieste di valutazione dei farmaci off-label giunte all'attenzione della Commissione per la valutazione degli usi off-label di medicinali e dei trattamenti indispensabili e insostituibili riconducibili LEA nell'ULSS 9 Scaligera nel 2021. I dati, sistematizzati ed elaborati attraverso Microsoft Excel ed espressi in numero percentuale sul totale, sono stati analizzati per: tipo di richiesta, Centro richiedente, area clinica ed esito della richiesta. Inoltre, è stata effettuata una valutazione della spesa sostenuta conseguente all'approvazione delle richieste.

Figura 1 . Tipologia di richieste analizzate dalla Commissione off-label dell'ULSS 9 Scaligera nell'anno 2021 suddivise per mese di valutazione



Sul totale delle richieste pervenute, tre non hanno avuto parere favorevole. Si tratta di richieste di rimborso che non riguardavano usi off-label ma indicazioni on-label non rimborsate dal SSN; altri tre casi hanno richiesto una momentanea sospensione della decisione in attesa di ulteriori informazioni e successivamente la commissione ha dato il proprio parere favorevole.

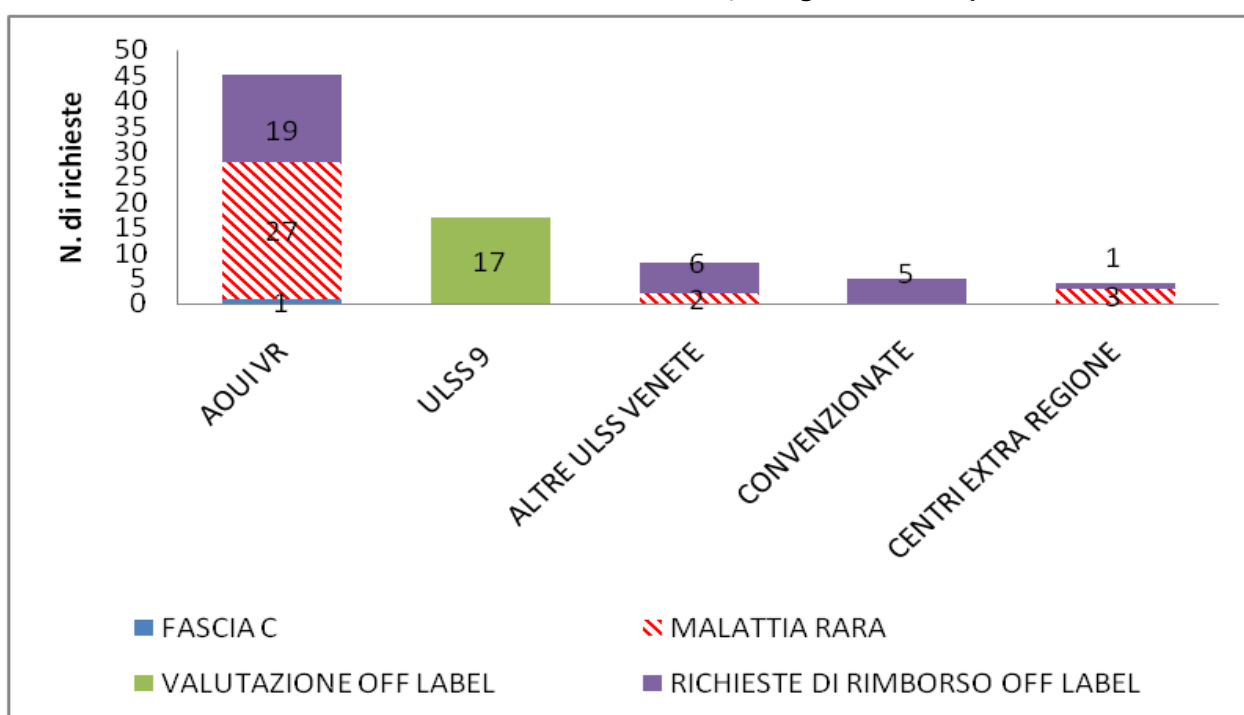
Le tipologie di richieste valutate dalla commissione sono:

1. valutazioni di trattamenti off-label richiesti dai vari Centri dell'ULSS 9 : 17 (21%). Il 71% di queste aveva carattere di urgenza (12 casi).

2. valutazione delle richieste di rimborso generate da altre ULSS o Aziende ospedaliere: 31 (38%),
3. valutazioni relative a malattie rare: 32 (40%);
4. valutazione di richieste di farmaci di classe C (1 caso).

Per quanto riguarda l'origine delle richieste, diverse da quelle generate dai propri centri dell'ULSS 9 (punti 2 e 3), il maggior numero è pervenuto dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona con 47 richieste (58%), 27 delle quali per malattia rara (essendo Centro di riferimento in questo contesto), 19 richieste di rimborso off-label e 1 richiesta di farmaco in Fascia C.

Figura 2. Richieste analizzate dalla commissione off-label dell'ULSS 9 Scaligera suddivise per centro richiedente.



Seguono altre ULSS e Aziende Ospedaliere regionali: Azienda Ospedaliera Università di Padova, ULSS 2 Marca Trevigiana, IOV Padova, Vicenza, centri privati accreditati dell'ULSS 9 Scaligera (Casa di Cura Pederzoli, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar) e richieste da Centri fuori Regione. (Figura 2)

Nel corso del 2021, le aree cliniche che hanno generato il maggior numero di richieste, escluse le malattie rare, sono l'oncologia e oncoematologia (21) seguite dalle richieste dell'Unità di anestesia e rianimazione nel trattamento del COVID-19 (6), della dermatologia (4) e delle malattie infettive (3) e della Pediatria (3). Queste 4 aree rappresentano il 76% delle richieste non rare totali.

Per quanto riguarda le malattie rare, il maggior numero di richieste riguarda l'area reumatologica (10), quella

dermatologica (6), la medicina di urgenza e medicina generale (5) e l'oculistica che complessivamente rappresentano il 78% delle richieste pervenute (Tabella 1).

I farmaci richiesti sono: bevacizumab (5 richieste; di cui 4 per la teleangectasia emorragica ereditaria), dupilumab (4 richieste; di cui 3 per il pemfigoide bolloso) e cenegermin (4 richieste per la cheratite neurotrofica). Per quanto riguarda invece i farmaci maggiormente oggetto di richieste off-label (sia richieste di rimborso provenienti da altre ULSS che valutazioni off-label dell'ULSS 9) troviamo: ivermectina (6 richieste per pazienti con COVID-19), bevacizumab (2 richieste per patologie oncologiche rare) e nab-paclitaxel (3 richieste per diverse tipologie di tumore alla mammella).

Tabella 1. Richieste per malattie rare suddivise per area clinica

Area Clinica	Malattia Rara	%	Malattia NON Rara	%	Totale Complessivo
Oncologia			15	100%	15
Reumatologia	10	77%	3	23%	13
Dermatologia	6	60%	4	40%	10
Anestesia e rianimazione			6	100%	6
Oncoematologia pediatrica			6	100%	6
Medicina generale - interna	3	60%	1	40%	5
Oculistica	4	100%			4
Ematologia	1	33%	2	67%	3
Malattie infettive			3	100%	3
Neurologia	2	67%	1	33%	3
Pediatria			3	100%	3
Allergologia	1	50%	1	50%	2
Medicina di urgenza	2	100%			2
Nefrologia	1	50%	1	50%	2
Cardiochirurgia pediatrica			1	100%	1
Cardiologia	1	100%			1
Endocrinologia	1	100%			1
Geriatrics			1	100%	1
Psichiatria			1	100%	1
Totale complessivo	32	40%	49	60%	81

Analisi dell'area oncologica e oncoematologica.

Una valutazione particolare è stata effettuata per le richieste oncologiche e oncoematologiche. Le patologie per le quali è stato proposto un trattamento off-label sono principalmente: tumori della mammella, tumori del tratto gastroenterico (giunzione gastroesofagea, stomaco, colon, canale anale) e nell'area oncoematologica (es. leucemia mieloide acuta) per un totale di 20 pazienti (22 richieste; di cui 2 rinnovi), 7 dei quali corrispondenti a richieste dall'ULSS 9.

Al follow-up, 16 Maggio 2022, il 55% (11 su 20) dei pazienti risulta ancora vivo (vedi tabella 2).

Tabella 2. Richieste oncologiche ed oncoematologiche suddivise per categoria ed esito

Rellativamente ai costi, l’Azienda ULSS 9 Scaligera, ha sostenuto nel 2021 una spesa complessiva di 404.790,35 € (vedi tabella 3). Rispetto l’anno 2020, si osserva una diminuzione dell’importo del -14,82% malgrado l’aumento (di circa il 98%) del numero delle richieste valutate (40 nel 2020).

Tabella 3. Spesa sostenuta dall’ULSS 9 Scaligera nell’anno 2021 suddiviso per tipologia di richiesta

Totale Pazienti Oncologici e Oncoematologici (n=20)						
Tipologia di richiesta	Vivo	%	Deceduto	%	Totale complessivo	Media gg dalla richiesta al decesso
Valutazione off-label	5	71%	2	29%	7	62
Richieste di rimborso	6	46%	7	54%	13	179
Totale complessivo	11	55%	9	45%	20	

Tipologia di richiesta	Spesa anno 2021
FASCIA C	365,4
MALATTIA RARA	220.321,48
VALUTAZIONE OFF-LABEL	40.322,92
RICHIESTE DI RIMBORSO OFF-LABEL	143.780,55
Totale complessivo	404.790,35

Discussione

La presente analisi prende spunto da un recente studio condotto dall’ULSS 6 Euganea e pubblicato su questa rivista nel 2020 [11]. Trattandosi di contesti simili (dal punto di vista sanitario e demografico) si riscontrano notevoli differenze tra questi due analisi. In primis, l’ULSS 6 ha nel 2019 un numero molto più elevato di richieste (181 vs 81). La differenza è osservabile sia nelle malattie rare (77 vs 32) che in quelle non rare (104 vs 49).

Tale differenza può essere attribuita sia al maggior numero di richieste off-label di tipo oncologico provenienti dall’IRCSS di Padova (Istituto Oncologico Veneto) e sia al fatto che le attività della Commissione dell’ULSS 9 sono state avviate più recentemente rispetto a quelle dell’ULSS 6.

Viceversa, nell’ULSS 9 una parte non trascurabile dei trattamenti off-label potrebbe essere a carico dei due grandi Centri ospedalieri privati accreditati le cui richieste sono escluse.

Per quanto riguarda le modalità di valutazione, la commissione dell’ULSS 6 ha dato un numero di pareri negativi maggiore rispetto a quella dell’ULSS 9 (rispettivamente il 26% ed il 4% dei casi). I criteri di valutazione di entrambe le commissioni sono simili, quindi le differenze potrebbero essere dovute a differenze nella documentazione a supporto dei casi. Le aree specialistiche che maggiormente fanno ricorso all’utilizzo off-label in entrambe le Aziende ULSS sono l’oncologia e la reumatologia.

In particolare, l'ULLS 6 (nel 2019) riporta un numero di valutazioni del: 18% e 13% rispetto a quelle valutate dall'ULSS 9 che sono rispettivamente: 19% e 16%.

Si riscontrano delle differenze significative principalmente per l'area ematologica, neurologica ed oculistica dove le richieste dell'ULSS 9 rappresentano rispettivamente il 4%, 4% e 5% del totale, diversamente da quelle dell'ULSS 6 che rappresentano rispettivamente il 23%, 15% e 10%. Anche la spesa media per paziente è diversa: rispettivamente di 3.030€ e 4.936€.

Nel primo anno di attività la Commissione creata dall'ULSS 9 ha visto aumentare sostanzialmente il numero di richieste, sia dei propri Centri, sia le richieste di condivisione da altri Centri, includendo le richieste di farmaci off-label per malattie rare. Nel caso delle richieste per malattie oncologiche e oncoematologiche, è stato valutato l'outcome in termini di sopravvivenza riscontrando che nel 45% dei casi il paziente è deceduto, con una tempistica media tra l'inizio del trattamento ed il decesso di 176 giorni.

Conclusioni

La creazione di una commissione multidisciplinare per la valutazione dell'uso off-label dei farmaci è la modalità scelta dall'ULSS 9 Scaligera per dare risposta al crescente ricorso a questa modalità di trattamento in molte aree cliniche, in particolare nell'oncologia, oncoematologia, pediatria e nelle malattie rare. Il resoconto di un anno di attività di questa commissione mostra un aumento progressivo del numero di casi valutati e conferma la complessità di questo compito.

Questa modalità di valutazione, già adottata dal 2018 dall'ULSS 6 Euganea, ha consentito di ottimizzare la valutazione di queste richieste, inoltre ha incluso tra le sue attività quella di formulare un parere relativo alle richieste di farmaci non a carico del SSN riconducibili ai LEA, utilizzati in casi eccezionali a seguito di una valutazione clinica che ne attesti l'indispensabilità e l'insostituibilità, ai sensi della DGRV 864/2020.

Il ripristino del registro REFOL, a metà del 2020 per le richieste di farmaci off-label non correlati a malattia rara consente di sistematizzare i dati imprescindibili per la valutazione delle richieste.

Sarebbe opportuno una valutazione a livello Regionale per rilevare, ad esempio eventuali usi diffusi e sistematici da diventare potenziali indicazione per la L.648/96.

Occorre anche definire un percorso per le richieste di nuove indicazioni, approvate da EMA e quindi, formalmente on-label ma non ancora rimborsate dall'AIFA. Tali farmaci/indicazioni, non sono formalmente di classe C neppure di classe Cnn e non hanno un percorso di accesso ben definito. Accade non di rado di essere inclusi erroneamente nel registro REFOL come farmaci off-label. Sarebbe opportuno rivedere il percorso dei farmaci Cnn per includere queste indicazioni.

Riferimenti bibliografici

1. Legge 8 aprile 1998, n. 94. Disponibile sul sito: <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1998;94>
2. Decreto 8 maggio 2003. Disponibile sul sito: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2003-07-28&atto.codiceRedazionale=03A08802&elenco30giorni=false
3. Legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Legge Finanziaria 2007). Disponibile sul sito: <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2006-12-27;296!vig=#:~:text=La%20detrazione%20e%20aumentata%20a,legge%205%20febbraio%201992%2C%20n.>
4. Legge n. 648 del 1996. Disponibile sul sito: <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96>
5. Deliberazione Della Giunta Regionale n. 685 del 13 maggio. Disponibile sul sito: [2014https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=274595](https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=274595)
6. Deliberazione Della Giunta Regionale n. 864 del 30 giugno 2020. Disponibile sul sito: <https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=423660>
7. Radley C, Finkelstein SN, Stafford RS. off-label prescribing among Office-based physicians. Arch Intern Med 2006; 166:1021-6.
8. Allen HC, Garbe MC, Lees J, et al. off-label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. J Okla State Med Assoc. 2018;111(8):776-783.
9. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2017;42:251-258
10. Osservatorio Malattie Rare. Internet. Disponibile sul sito: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare#:~:text=In%20base%20ai%20dati%20coordinati,diffuse%20in%20tutta%20la%20openisola.>
11. Lavaroni F, Bano F, Mannucci F, Gallo U, Benini P. Farmaci off-label: tra bisogno terapeutico e appropriatezza prescrittiva. L'esperienza dell'ULSS 6 euganea. Infofarma. 2020;3:4-10

Membri della Commissione per gli usi off-label dell'ULSS 9 Scaligera

Dott. Maurizio Azzurro	Gastroenterologo	UOC Gastroenterologia Ospedale Legnago
Prof. Andrea Bonetti	Oncologo	UOC Oncologia Ospedale Legnago
Dott.ssa Giorgia Brazzale	Farmacista Referente malattie rare	UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale
Dott. Roberto Magarotto	Oncologo	UOC Oncologia IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Dott.ssa Maria Font	Farmacista	UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale
Dott. Simone Fusina	Neurologo	UOS Neurologia Ospedale San Bonifacio
Prof. Davide Melisi	Oncologo	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Dott.ssa Laura Perantoni	Farmacista	Farmacia Ospedale Bussolengo
Dott. Giovanni Ponturo	Farmacista	Farmacia Ospedale di Legnago
Dott. Andrea Rossi	Reumatologia	UOC Reumatologia Ospedale Villafranca
Dott. Adriano Sorio	Farmacista	Farmacia Ospedale San Bonifacio

NOVITÀ O INNOVAZIONE DEI FARMACI PER IL TERRITORIO 2019-2021

Autori: Schmid F.¹, Pivetta L.², Font Pous M.².

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera. Università degli Studi di Padova. 2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale. ULSS9 Scaligera.

Introduzione

Da anni si osserva un cambiamento rilevante nell'ambito della Ricerca e Sviluppo (R&S) farmacologico, prevalentemente orientata sulla produzione di farmaci di ambito specialistico per condizioni croniche o di lunga durata e/o di "nicchia" (ie: oncologia, onco-ematologia, malattie rare). L'innovazione destinata al territorio, ovvero alla commercializzazione di farmaci di largo impiego e/o per condizioni di cronicità (quelli che una volta erano conosciuti come *blockbuster*), è drasticamente diminuita. A questo forte calo nel R&S per questo setting occorre aggiungere le limitazioni che, successivamente all'approvazione di un farmaco da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), avvengono a livello di Agenzia nazionale, ovvero l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

L'AIFA definisce per ogni nuovo farmaco il regime di fornitura, il prezzo, la rimborsabilità ed eventuali altri aspetti regolatori (Piano Terapeutico (PT), note, registro) che possono ulteriormente limitare la prescrivibilità del farmaco sul territorio. Alcuni farmaci vengono limitati da AIFA all'area specialistica [Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL) o Ricetta Non Ripetibile Limitativa (RNRL)], altri invece appartengono all'elenco PHT ovvero i farmaci della continuità ospedale-territorio (PHT) e possono essere prescritti dal MMG solo previa compilazione di un PT da parte dello specialista. Infine ci sono quei farmaci direttamente prescrivibili dal Medico di Medicina Generale (MMG) o dal Pediatra di Libera Scelta (PLS) mediante Ricetta Ripetibile (RR) o Ricetta Non Ripetibile (RNR). L'accessibilità dei farmaci alla prescrizione da parte dei MMG/PLS e quindi al setting territoriale, può così essere classificata in questi tre livelli [1, 2].

Questa analisi ha come obiettivo quello di rilevare le novità terapeutiche in ambito territoriale e di valutarne la loro potenziale innovatività, a partire dai farmaci che

sono stati autorizzati dall'EMA, attraverso procedura centralizzata, nel triennio 2019-2021.

Sono stati esclusi da quest'analisi i farmaci e vaccini per la prevenzione e il trattamento del COVID-19, valutati da EMA dal 2020 in poi con procedure regolatorie specifiche in circostanze di emergenza sanitaria come è la pandemia da SARS-Cov2 e, nella maggior parte dei casi destinate al setting ospedaliero e/o specialistico.

Materiale e Metodi

Il punto di partenza di questa analisi è stato la raccolta di tutti i Pareri Positivi (P.P.) emessi dal Comitato per i Medicinali ad uso Umano (CHMP) di EMA nel triennio 2019-2021 (n=482).

Sono stati considerati farmaci di potenziale uso territoriale i farmaci già riclassificati in fascia A, C e Cnn, e quindi sono stati esclusi quelli in classe H. Per i farmaci che non hanno ancora iniziato il processo di valutazione da parte di AIFA (NP), non essendo disponibile neppure il regime di fornitura, sono state valutate singolarmente le indicazioni per poterne attribuire il setting territoriale oppure ospedaliero (vedi Grafico 1).

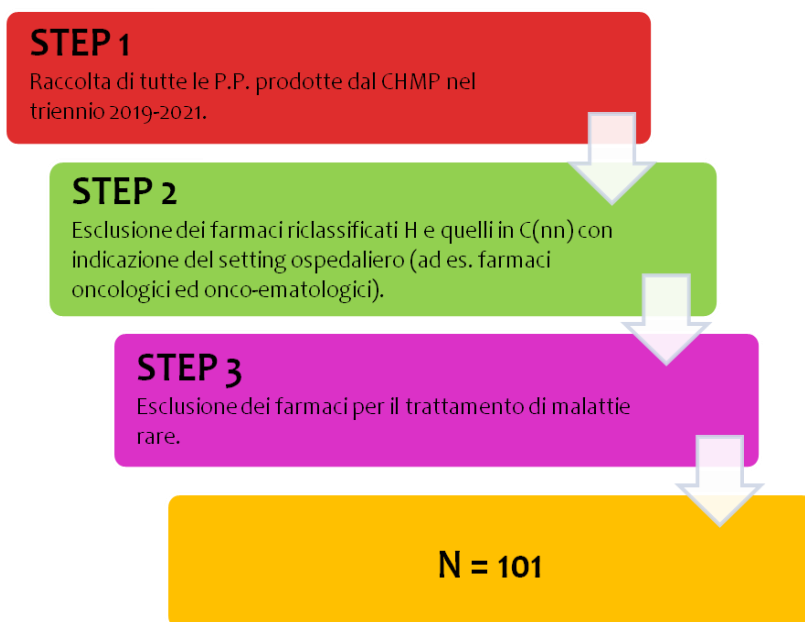
L'accessibilità dei farmaci in ambito territoriale è stata classificata in tre diverse categorie che ne determinano la prescrivibilità da parte del MMG/PLS:

1. Farmaci liberamente prescrivibili dal MMG/PLS (regime di fornitura RR o RNR);
2. Farmaci della continuità ospedale-territorio per i quali, dopo la prescrizione specialistica è consentita la continuità della prescrizione da parte del MMG attraverso un PT. Si tratta di farmaci con regime di fornitura RRL o RNRL.

- Farmaci soggetti a ricetta limitativa (RRL/RNRL) che non prevedono PT e, quindi, prescrivibili esclusivamente dallo specialista. Questi farmaci, siano in classe A o in classe C, non possono infatti essere prescritti dal MMG.

Il regime di fornitura e la classe di rimborsabilità sono stati ricavati consultando le Gazzette Ufficiali Italiane pubblicate fino al 01/06/2022.

Grafico 1: schema della metodologia impiegata per identificare i farmaci di ambito territoriale.



Per la valutazione delle novità in ciascuna area terapeutica, si è fatto riferimento alla classificazione EMA e precisamente:

1. nuove entità terapeutiche ovvero nuovo principio attivo (NET);
2. nuove indicazioni di principi attivi già in commercio (NI);
3. equivalenti (FG), biosimilari (FB) o “altro” (A) (farmaci che hanno subito modifiche formali del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) oppure ibridi, ovvero medicinali che differiscono rispetto a quello di riferimento per sostanza/e attiva/e, dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e, parzialmente, per indicazione).

Inoltre, è stato anche valutato lo status regolatorio in Italia per anno di approvazione EMA.

Risultati

Nel triennio considerato, hanno ottenuto P.P. da parte del CHMP 101 (21%) nuovi farmaci il cui utilizzo può essere considerato per l’ambito domiciliare o ambulatoriale. Per tipo di novità, sono state approvate 29 NET e 34 NI di farmaci già in commercio, a cui si sommano 38 farmaci classificati come FG/FB/A.

La *Tabella 1* riassume il tipo di novità per indicazione terapeutica. La maggior parte dei nuovi farmaci autorizzati per il trattamento di patologie del sistema endocrino (20/31; 67%) è costituita da farmaci equivalenti, biosimilari o classificati come “altro”. Di questi, il 70% è rappresentato da farmaci ibridi oppure che hanno subito modifiche formali del RCP.

STATUS REGOLATORIO IN ITALIA

Dei 101 farmaci “territoriali” approvati da EMA, soltanto il 45% del totale ha concluso il processo di valutazione da parte dell’Agenzia Italiana (in classe A o C), come riportato nel *Grafico 2*; il 32% è in classe C(nn) e il 24% non è stato ancora valutato da AIFA (NP).

Analizzando lo status regolatorio per anno di approvazione EMA, risulta che solamente il 48% dei farmaci approvati nel 2019 ha concluso il processo di definizione della rimborsabilità, percentuale inaspettatamente inferiore rispetto al 2020 (54%). Per quanto riguarda i farmaci del 2021, un terzo ha già concluso il processo valutativo di AIFA mentre, come atteso, la percentuale di farmaci classificati in C(nn) e di farmaci NP è superiore nel 2021 rispetto agli anni precedenti (*vedi Grafico 3*).

Tabella 1: classificazione dei farmaci approvati dal CHMP nel triennio 2019-2021.

AREA TERAPEUTICA	NET (n)	NI (n)	FG/FB (n)	A (n)	TOTALE (n)
PATOLOGIE DEL SISTEMA ENDOCRINO	5	7	6	13	31 (30,7%)
PATOLOGIE DEL SISTEMA RESPIRATORIO	9	6	1	1	17 (16,8%)
PATOLOGIE DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE	4	9	3	0	16 (15,8%)
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	1	4	4	2	11 (11%)
PATOLOGIE INFETTIVE	2	6	2	0	10 (10%)
PATOLOGIE DEL SISTEMA GENITOURINARIO	3	2	0	2	7 (7%)
ALTRO	4	1	3	1	9 (9%)

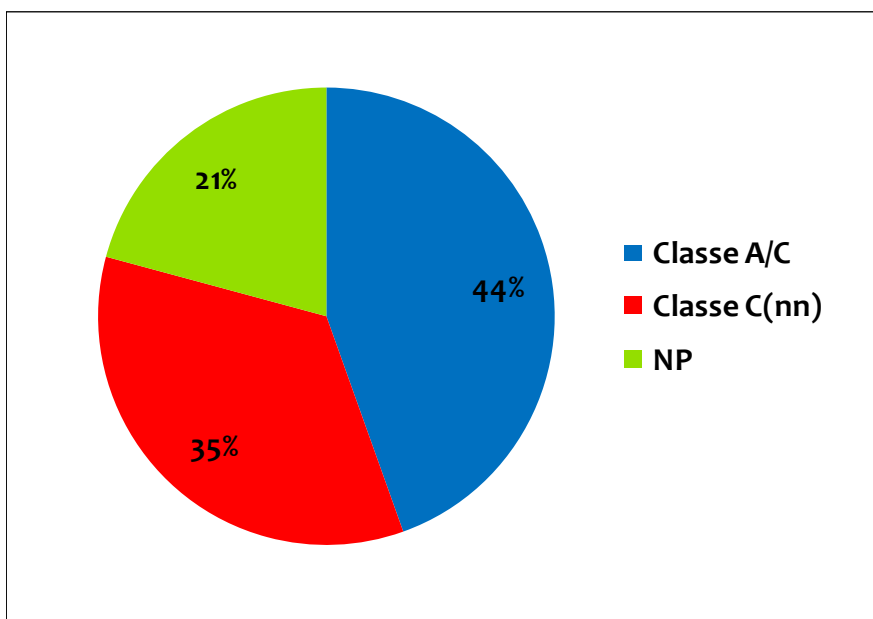


Grafico 2: suddivisione dei nuovi farmaci autorizzati sulla base della classe di rimborsabilità determinata da AIFA.

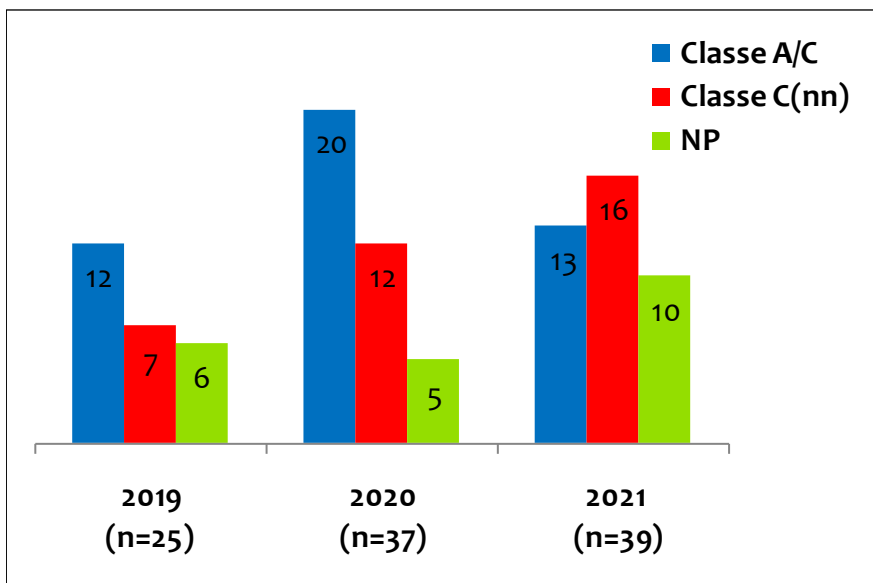


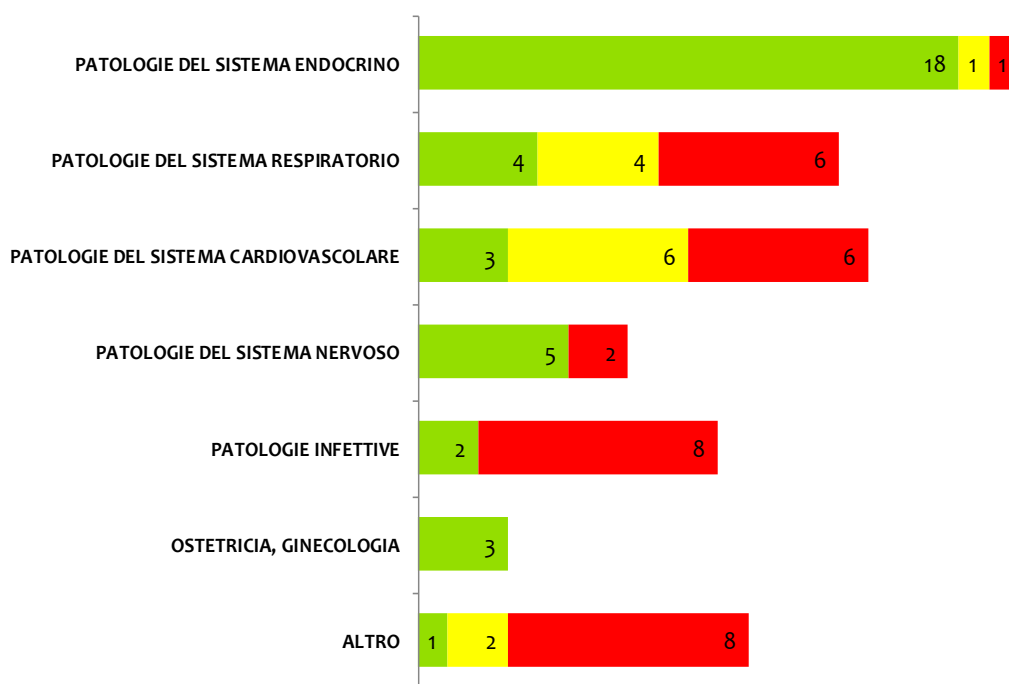
Grafico 3: suddivisione dei nuovi farmaci autorizzati sulla base della classe di rimborsabilità determinata da AIFA, in relazione all'anno di approvazione da parte del CHMP.

ANALISI PER REGIME DI FORNITURA/ACCESSIBILITÀ MMG

I farmaci autorizzati sono stati suddivisi in base al regime di fornitura definito da AIFA, identificando con il colore verde i farmaci liberamente prescrivibili dal MMG (RR/RNR), con il colore giallo quelli prescrivibili dal MMG attraverso il PT, e in rosso quelli di competen-

za esclusivamente specialistica (RRL/RNRL). L'analisi dei nuovi farmaci per classe terapeutica e la relativa accessibilità è rappresentata nel *Grafico 4* ed esclude i farmaci NP, i quali verranno identificati con il colore grigio nelle tabelle sottostanti, in quanto non realmente disponibili

Grafico 4: suddivisione dei nuovi farmaci autorizzati sulla base del regime di fornitura determinato da AIFA, in relazione all'indicazione terapeutica



Farmaci per le patologie del sistema endocrino

Tra i farmaci per le patologie del sistema endocrino (n=31), la maggioranza riguarda farmaci per il trattamento del diabete (81%). Con l'entrata in vigore della Nota AIFA 100, i nuovi farmaci ipoglicemizzanti per la terapia del diabete sono liberamente prescrivibili dal MMG, tranne le associazioni fisse o estemporanee tra queste classi, per le quali il MMG può gestire la continuità terapeutica.

Due ipoglicemizzanti (canagliflozin e liraglutide) allargano l'indicazione, il primo nella nefropatia diabetica, indicazione non ancora valutata da AIFA, il secondo per la perdita di peso. Due NET non ipoglicemizzanti sono approvate per i disturbi della crescita (somatrogon) e finerenone nella malattia renale cronica nel DMT2. Tutti questi farmaci possono essere prescritti dal MMG, tranne il farmaco autorizzato per il trattamento dei disturbi della crescita, che richiede una gestione specialistica.

SISTEMA ENDOCRINO					
Setting	Farmaco	Indicazione	Tipo di novità	Classe di rimborsabilità	Accesso
Diabete	Liraglutide	Negli adulti e nei bambini dai 10 anni in su per il trattamento di DMT2	NI	A	VERDE
	Dapagliflozin		NI	A	VERDE
	Sotagliflozin	In aggiunta alla terapia insulinica per migliorare il controllo glicemico in adulti con DMT1 con IMC ≥ 27 kg/m ²	NET	NP	GRIGIO
	Semaglutide	Trattamento di adulti affetti da DMT2	NET	A	VERDE
	Insulina glargine	Trattamento del diabete mellito negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età	NI	A	VERDE
	Insulina lispro	Trattamento del diabete mellito negli adulti	NET	C(nn)	VERDE
	Insulina aspart	Trattamento del diabete mellito negli adulti, negli adolescenti e nei bambini da 1 anno in su	NI	Non Rimborsato	VERDE
Nefropatia diabetica	Canagliflozin	Trattamento di malattia renale cronica di stadio 2 o 3 e albuminuria, in aggiunta a terapia standard, in adulti con DMT2	NI	NP	GRIGIO
Malattia renale cronica	Finerenone	Trattamento della malattia renale cronica (stadio 3 e 4 con albuminuria) associata al DMT2 negli adulti	NET	C (nn)	ROSSO
Gestione del peso	Liraglutide	Gestione del peso corporeo in pazienti adolescenti dall'età di 12 anni in poi con obesità e peso corporeo superiore a 60 kg	NI	C	VERDE
Disturbi della crescita	Somatrogon	Trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni di età con disturbi della crescita dovuti a insufficiente secrezione di ormone della crescita	NET	C (nn)	ROSSO

Tipo di innovazione: si riscontrano cinque NET appartenenti a classi terapeutiche già ben fornite: semaglutide nel DMT2 (GLP-1 RA), una nuova insulina lispro, finere-none, un nuovo antagonista dell'aldosterone indicato nella malattia renale cronica nel DMT2, e infine somatrogon, l'unico appartenente a una nuova classe terapeutica, indicato per i disturbi della crescita), infine, sotagliflozin un nuovo principio attivo della classe dei

SGLT-2 inibitori non è stato ancora valutato da AIFA e quindi non è accessibile alla prescrizione.

Le NI sono sei, quattro delle quali riguardano allargamenti alla popolazione pediatrica, mentre canagliflozin è indicato nella malattia renale cronica, indicazione non ancora valutata dall'AIFA e liraglutide (con un'altra indicazione nella popolazione pediatrica) ottiene anche una indicazione nell'obesità.

Farmaci per le patologie del sistema respiratorio

Nella maggior parte dei casi, si tratta di duplici associazioni di Beta Agonisti a Lunga Durata d'Azione + Corticosteroidi Inalatori (LABA+ICS), indicate nell'asma, direttamente prescrivibili dal MMG, oppure triplici associazioni di LAMA (Anticolinergici a Lunga Durata d'Azione) + LABA + ICS, indicate sia nell'asma che nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

L'entrata in vigore della Nota AIFA 99 ha consentito la prescrivibilità delle nuove associazioni per il trattamento della BPCO al MMG per le duplici terapie (LAMA + LABA), mentre le triplici rimangono prescrivibili attraverso PT dello specialista. La prescrivibilità per il MMG di LABA + ICS non è stata modificata.

I nuovi farmaci costituiti da triplici terapie per il trattamento dell'asma continuano invece a rimanere di

competenza esclusivamente specialistica, mentre la NI di dupilumab per il trattamento dell'asma grave prevede la possibilità di prescrizione da parte del MMG, con PT redatto dallo specialista (Vedi Grafico 4).

Tipo di innovazione: nell'ambito delle patologie respiratorie, l'approvazione di dupilumab (di recente approvato anche per indicazione pediatrica) soddisferebbe la necessità terapeutica di pazienti affetti da asma grave con infiammazione di tipo due, e consentirebbe loro di evitare l'assunzione di alte dosi di corticosteroidi orali e i relativi eventi avversi sistemici.

Per la stessa indicazione, sono inoltre in commercio mepolizumab e benralizumab.

SISTEMA RESPIRATORIO					
Setting	Farmaco	Indicazione	Tipo di novità	Classe di rimborsabilità	Accesso
Asma	Budesonide/ Formeterolo	mantenimento dell'asma in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni	NI	A	VERDE
	Mometasone/ Idacaterolo		NET	A	VERDE
	Fluticasone/ Salmeterolo		NET	C(nn)	ROSSO
	Dupilumab	Negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni come terapia aggiuntiva al trattamento di mantenimento per l'asma grave	NI	A	GIALLO
	Beclometasone/ Formoterolo/ Glicopirronio	Trattamento di mantenimento dell'asma in pazienti adulti	NI	C(nn)	ROSSO
	Mometasone/ Indacaterolo/ Glicopirronio		NET	C(nn)	ROSSO
BPCO	Beclometasone/ Formoterolo/ Glicopirronio	Trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da BPCO da moderata a grave	NET	A	GIALLO
	Fluticasone/Vilanterolo/ Umeclidinio		NET	C(nn)	ROSSO
	Budesonide/Formoterolo/ Glicopirronio		NET	C(nn)	ROSSO

Farmaci per le patologie cardiovascolari

La maggior parte dei nuovi farmaci autorizzati per indicazioni cardiovascolari è relativa a condizioni di dislipidemie e per l'insufficienza cardiaca e sono di competenza specialistica tranne le NI di dapagliflozin e empagliflozin per pazienti non diabetici affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, che possono essere prescritti dal MMG solo per continuità terapeutica, secondo il PT redatto dallo specialista.

I NAO rivaroxaban e dabigatran allargano l'indicazione pediatrica, mentre clopidogrel allarga una indicazione già esistente in associazione ad AAS. L'unico farmaco non ancora valutato da AIFA (NP) è un farmaco generico di rivaroxaban.

Tipo di innovazione: risultano nuove NET e nuova classe terapeutica l'acido bempedoico per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria, che potrebbe offrire un'ulteriore alternativa terapeutica a pazienti non trat-

tabili con le statine; le evidenze cliniche non prevedono però una comparazione diretta con alirocumab ed evolocumab [3, 4]. Ad oggi, tuttavia, l'accesso al farmaco non risulta facilitato, in quanto la prescrivibilità rimane di competenza specialistica e il costo del farmaco è a carico del paziente (classe C(nn)).

Una nuova opzione terapeutica per pazienti in trattamento con statine e con ipertrigliceridemia è rappresentata da icosapent etile, che contribuirebbe a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in un contesto in cui le opzioni terapeutiche sono scarse.

Vericiguat è un nuovo farmaco autorizzato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica in pazienti con frazione di eiezione ridotta che sono stati stabilizzati, e ha mostrato beneficio in particolare in pazienti di età inferiore a 75 anni [5].

SISTEMA CARDIOVASCOLARE					
Setting	Farmaco	Indicazione	Tipo di novità	Classe di rimborsabilità	Accesso
Attacchi ischemici transitori (TIA)	Clopidogrel	In associazione con acido acetilsalicylico è indicato in pazienti adulti con TIA da moderato ad alto rischio (punteggio ABCD ₂ ≥ 4) o ictus ischemico minore (NIHSS ₂ ≤ 3) entro 24 ore dall'evento	NI	Non Rimborsato	VERDE
Tromboembolia venosa (TEV)	Rivaroxaban	Trattamento della TEV e prevenzione della TEV ricorrente in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età	NI	A	GIALLO
	Dabigatran		NI	A	GIALLO
Ipercolesterolemia/ dislipidemia	Evolocumab	Negli adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, e nei pazienti pediatrici dai 10 anni in su con ipercolesterolemia familiare eterozigote	NI	A	ROSSO
	Alirocumab	Negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata per ridurre il rischio cardiovascolare ri-	NI	A	ROSSO
	Acido bempedoico/ Ezetimibe	Negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista	NET	C(nn)	ROSSO
	Acido bempedoico/ Ezetimibe		NET	C(nn)	ROSSO
Ipertrigliceridemia	Icosapent etile	Per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti adulti in trattamento con statine ad elevato rischio cardiovascolare e con trigliceridi	NET	C(nn)	ROSSO
Insufficienza cardiaca	Vericiguat	Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica in pazienti adulti con ridotta frazione di eiezione	NET	C(nn)	ROSSO
	Dapagliflozin	Negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca	NI	A	GIALLO
	Empagliflozin	cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta	NI	A	GIALLO

Farmaci per le patologie del sistema nervoso

Tra i farmaci per il Sistema Nervoso Centrale (SNC) ci sono tre NI: due riguardano l'allargamento alla popolazione pediatrica di due antiepilettici e un antipsicotico per l'età dello sviluppo. Una sola NET, fremanezumab, si aggiunge alla classe degli antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) per il tratta-

to profilattico dell'emicrania, ed è l'unico farmaco di competenza specialistica.

L'unico farmaco per il sistema nervoso che non ha ancora intrapreso il processo di valutazione da parte di AIFA è lurasidone (NI) per il trattamento della schizofrenia.

SISTEMA NERVOSO					
Setting	Farmaco	Indicazione	Tipo di novità	Classe di rimborsabilità	Accesso
Epilessia	lacosamide	Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica	NI	A	VERDE
	perampanel	Trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti con età pari o superiore a 4 anni e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti di età pari o superiore a 7 anni affetti da epilessia generalizzata idiopatica	NI	A	VERDE
Schizofrenia	Lurasidone	Trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da BPCO da moderata a grave	NET	A	GRIGIO
Emicrania	Fremanezumab	Profilassi dell'emicrania in adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese	NET	A	ROSSO

Farmaci per patologie del sistema genitourinario

La maggior parte dei nuovi farmaci approvati in ambito ginecologico e urinario è liberamente prescrivibile dal MMG; in questa categoria rientra anche la NI di dapagliflozin, che ha ottenuto l'estensione di indicazione a pazienti con malattia renale cronica, senza compresenza di diabete (Vedi Grafico 4). Questa nuova indicazione non rientra nell'ambito di utilizzo della Nota 100, ed è di competenza specialistica, ma con PT è possibile la

continuità terapeutica con ricetta da parte del MMG.

Tipo di innovazione: le NET sono due, un'associazione estro-progestinica, con indicazione contraccettiva, e un nuovo farmaco antagonista GnRH, linzagolix colina, approvato per il trattamento dei fibromi uterini, non ancora valutato da parte di AIFA.

SISTEMA GENITOURINARIO					
Setting	Farmaco	Indicazione	Tipo di novità	Classe di rimborsabilità	Accesso
Contracezione	Estetrolo/ Drospirenone	Contracezione orale	NET	C	VERDE
Fibromi	Linzagolix colina	Trattamento dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini nelle donne adulte in età riproduttiva	NET	NP	GRIGIO
Malattia renale cronica	Dapagliflozin	Trattamento malattia cronica renale negli adulti	NI	C(nn)	GIALLO

Farmaci antinfettivi

I nuovi farmaci antinfettivi rimangono di competenza prevalentemente specialistica (Vedi Grafico 4). Tre associazioni di antinfettivi utilizzati per il trattamento del virus dell'epatite C (HCV) hanno subito un'estensione di indicazione che include la popolazione pediatrica: questo costituisce un'agevolazione nell'accesso a questi farmaci, che non dovranno più essere utilizzati in

modalità off-label.

Tipo di innovazione: le NET sono rappresentate da baloxavir marboxil, indicato per il trattamento dell'influenza, il quale, tuttavia, non ha dimostrato differenze significative nell'efficacia rispetto al comparator, oseltamivir. Particolarmente interessante anche il nuovo antibiotico lefamulin, una pleuromutilina approvata per il trattamento della CAP.

PATOLOGIE INFETTIVE					
Setting	Farmaco	Indicazione	Tipo di novità	Classe di rimborsabilità	Accesso
Influenza	Baloxavir marboxil	Trattamento dell'influenza non complicata e profilassi dell'influenza post-esposizione in pazienti di età ≥ 12 anni	NET	C	VERDE
HCV	Glecaprevir/ Pibrentasvir	HCV in adolescenti di età dai 12 a <18 anni	NI	A	ROSSO
		HCV in bambini ≥ 3 anni	NI	A	ROSSO
	Sofosbuvir/ Velpatasvir	HCV in bambini ≥ 6 anni e con un peso di almeno 17 kg	NI	C(nn)	ROSSO
		HCV in bambini ≥ 3 anni	NI	C(nn)	ROSSO
	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	HCV in bambini ≥ 12 anni con un peso di almeno 30 kg	NI	C(nn)	ROSSO
CAP	Lefamulin	Trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) negli adulti	NET	C(nn)	VERDE
Infezioni funginee	Posaconazolo	Trattamento dell'infezione funginea aspergilloso invasiva	NI	C(nn)	ROSSO

Farmaci categorizzati come “altro”

Questi farmaci sono di competenza prevalentemente specialistica (Vedi Grafico 4).

ALTRO					
Setting	Farmaco	Indicazione	Tipo di novità	Classe di rimborsabilità	Accesso
Cheratosi attinica	Tirbanibulin	Trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica del viso o del cuoio capelluto,	NET	C(nn)	ROSSO
Colite ulcerosa	Ozanimod	Trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa da moderatamente a gravemente attiva	NI	A	ROSSO
Sclerosi multipla		Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente con malattia in fase attiva	NET	A	ROSSO
Pressione intraoculare	Latanoprost/ Netarsudil	Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti adulti con glaucoma primario ad angolo aperto o ipertensione dell'occhio	NET	C(nn)	ROSSO
	Netarsudil		NET	C(nn)	ROSSO

Tipo di innovazione: un'importante novità tra i farmaci immunosoppressori è ozanimod, che ha dapprima ottenuto l'autorizzazione come NET per il trattamento della sclerosi multipla, e successivamente ne è stato autorizzato l'impiego per la colite ulcerosa. Gli studi clinici mostrano una riduzione del numero di ricadute e di lesioni cerebrali in pazienti affetti da sclerosi multipla trattati con ozanimod, rispetto al gruppo trattato con interferone beta-1a; tuttavia, l'effetto di ozanimod sulla progressione della disabilità è poco chiaro. In pazienti affetti da colite ulcerosa non è emerso un beneficio aggiuntivo di ozanimod rispetto alla terapia standard [6].

Netarsudil è un nuovo farmaco presente anche in associazione con latanoprost, il cui meccanismo d'azione prevede un aumento del deflusso dell'umore acqueo, portando ad una riduzione della pressione intraoculare; tale modalità d'azione è diversa rispetto ai prodotti topici anti-glaucoma già autorizzati e costituisce un'ulteriore opzione di trattamento, sebbene timololo e latanoprost mostrino una maggiore efficacia.

A luglio 2021 è stato approvato tirbanibulin per il trattamento della cheratosi attinica non ipercheratosica; tuttavia, vista la recente approvazione, non è ancora possibile dimostrare il beneficio aggiuntivo del farmaco rispetto ai trattamenti standard.

Conclusioni

- Dei 482 nuovi farmaci che l'EMA ha approvato nel triennio 2019-2021, meno di un quarto di essi 101 (21%) sono destinati al territorio. Tra i farmaci per uso territoriale autorizzati da EMA nel triennio considerato, solamente il 44% risulta riclassificato e un 21% non è stato ancora valutato da AIFA.
- Circa un 38% non rappresenta formalmente una novità in quanto si tratta di farmaci generici/equivalenti, biosimilari e/o farmaci per i quali c'è stata una modifica formale del RCP, ma rappresentano un'opportunità di risparmio importante per il SSN.
- L'area clinica con maggiori novità è stata quella dei farmaci per il sistema endocrino e concretamente gli ipoglicemizzanti. In particolare, i farmaci inibitori del SGLT-2 hanno visto moltiplicare le loro indicazioni nello scompenso e nell'insufficienza renale, in entrambi i casi indipendentemente dal DM2, e allargare l'indicazione alla fascia pediatrica (dapagliflozin). Anche i GLP-1 RA e concretamente liraglutide registra due nuove indicazioni.
- Nell'area respiratoria, le associazioni dupli di LABA+ICS nell'asma e le triplici associazioni per asma e BPCO rappresentano quasi tutte le novità di quest'area.
- Nell'area cardiovascolare, le novità si concentrano maggiormente sui farmaci ipolipemizzanti PCSK9 che sono in tutti i casi di prescrizione strettamente specialistica. Le NET di quest'area (icosapent etile, acido bempedoico con o senza ezetimibe e vericiguat) sono ancora in attesa di riclassificazione.
- Nell'area degli antivirali, la maggior parte è rappresentata da allargamenti alla fascia pediatrica di farmaci per il trattamento HCV, alcuni dei quali ancora in fascia di rimborsabilità C(nn). Un nuovo antiinfluenzale non sembra apportare un valore aggiunto rispetto oseltamivir. Da notare un nuovo antibiotico per le polmonite acquisite in comunità (lefamulin).
- Escludendo i farmaci non ancora valutati da AIFA (NP) e quelli in Cnn, non rimborsabili dal SSN e in molti casi neppure commercializzati, l'elenco delle novità a livello di *primary health care* è realmente esigua (24 principi attivi), di cui solo 11 direttamente prescrivibili dal MMG.

Riferimenti Bibliografici

1. <https://www.aifa.gov.it/en/regime-di-fornitura-dei-farmaci>
2. <https://www.aifa.gov.it/en/-/farmaci-con-regime-di-fornitura-limitativo-prescrizione-utilizzazione-e-rimborsabilita>
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta694/resources/bempedoic-acid-with-ezetimibe-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-pdf-82609440519877>
4. <https://icer.org/news-insights/journal-articles/the-effectiveness-and-value-of-bempedoic-acid-and-inclisiran-for-heterozygous-familial-hypercholesterolemia-and-secondary-prevention-of-ascvd/>
5. https://www.iqwig.de/download/a21-120_vericiguat_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
6. https://www.iqwig.de/download/a21-166_ozanimod_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf

Abbreviazioni	
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CHMP	Comitato dei Medicinali per Uso Umano (EMA)
DMT2	Diabete Mellito di tipo II
EMA	Agenzia Europea del Farmaco
FG	Farmaci Equivalenti (ex Generici)
MMG	Medico di Medicina Generale
NET	Nuove Entità Terapeutiche (= nuovi principi attivi)
NI	Nuove Indicazioni di principi attivi già in commercio
NP	Non Pervenuti
PHT	Prontuario Ospedale-Territorio
PLS	Pediatra di Libera Scelta
PP	Parere Positivo
PT	Piano terapeutico
RNR	Ricetta Non Ripetibile
RNRL	Ricetta Non Ripetibile Limitativa
RR	Ricetta Ripetibile
RRL	Ricetta Ripetibile Limitativa

Glossario	
Farmaco Ibrido	Un medicinale simile a uno già autorizzato contenente lo stesso principio attivo, ma con alcune differenze, ad esempio per quanto riguarda il do-
Farmaco Biosimilare	Medicinali “simili” per qualità, efficacia e sicurezza ai farmaci biologici di riferimento e non soggetti a copertura brevettuale.
Classe A	Farmaci a carico del SSN, liberamente prescrivibili in ambito territoriale
Classe A-PHT	Farmaci a carico del SSN, prescrivibili dal MMG/PLS sulla base del PT di specialisti autorizzati
Classe H	Farmaci il cui utilizzo - ad eccezione di casi particolari - dev'essere limitato all'ospedale o a strutture analoghe.
Classe C	Farmaci non rimborsati dal SSN, prescrivibili in ambito territoriale con onere a totale carico del cittadino
Classe C(nn)	Farmaci già approvati da EMA, ma con regime di rimborsabilità e prezzo ancora non negoziati da AIFA. I farmaci collocati da AIFA in questa classe, possono essere eventualmente utilizzati nelle strutture ospedaliere nel rispetto di specifiche direttive regionali. <u>Non è invece ammessa la prescrivibilità in ambito territoriale.</u>
NP	Farmaco approvato da EMA, ma non ancora valutato da AIFA

UN ESEMPIO DI FARMACOECONOMIA CIRCOLARE IN AMBITO SANITARIO. L'ESPERIENZA DELL'ULSS9 SCALIGERA

Autori: Dal Mas L.¹, Ossato A.¹, Font Pous M.²

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova. 2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale. ULSS9 Scaligera, Verona.

Introduzione

La legge finanziaria n. 244/2007 all'art. 2, commi 350, 351 e 352 stabilisce che possono essere recuperate e riutilizzate le confezioni di medicinali in corso di validità, ancora integre e correttamente conservate legittimamente in possesso di ospiti delle Residenze sanitarie assistenziali (RSA), in possesso di famiglie che hanno ricevuto assistenza domiciliare dall'azienda sanitaria locale (ASL), da una organizzazione non lucrativa avente finalità di assistenza sanitaria ovvero dal detentore che non abbia più necessità di utilizzarle. Tali disposizioni si applicano a tutti i medicinali correttamente conservati (compresi medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope), ad esclusione di quelli per i quali è prevista la conservazione in frigorifero a temperature controllate [1].

La Regione Veneto, con Legge n. 23 dell'11 novembre 2011 e successive disposizioni applicative adottate con DGRV n. 2311 del 09.12.2014, ha definito le modalità per il recupero ed il riutilizzo dei medicinali, considerandole come attività finalizzate alla promozione della solidarietà sociale ed al contenimento della spesa farmaceutica, garantendo nel contempo la sicurezza per la salute dei cittadini.

Le direttive regionali hanno previsto in particolare le caratteristiche delle confezioni da recuperare, le condizioni e gli ambiti per il riutilizzo delle stesse, le verifiche obbligatorie dopo la presa in carico, le modalità per la registrazione e la custodia (promuovendo anche specifiche campagne informative), la corretta vigilanza e rendicontazione [2].

Nel quadro della normativa sopra descritta, in data 11.12.2015, la ex Azienda ULSS 20 di Verona (ora ULSS 9 Scaligera), ha sottoscritto un Accordo con le Associazioni delle Farmacie convenzionate private e comunali (Federfarma Verona, Assofarm) e con la Fondazione

Banco Farmaceutico, per la gestione dei farmaci donati dai cittadini, coinvolgendo alcune delle farmacie convenzionate come punti di raccolta; l'Accordo ha previsto di fornire questi farmaci alle organizzazioni non lucrative con finalità di assistenza sanitaria e/o umanitaria operanti nel territorio veronese, rispettivamente Centro Salute Immigrati (CESAIM) e Unione Medico Missionaria Italiana (UMMI; secondo nota prot. n. 139 408 dell'01.04.2015). Va specificato inoltre che, diversamente da quanto previsto dalla legge Finanziaria e Regionale, sono esclusi dai farmaci oggetto di donazione, quelli compresi nelle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope (DPR 309/90 e s.m.i. [3]).

Il CESAIM (Centro Salute Immigrati) è un'associazione di volontariato costituita nel 1993 a Verona per iniziativa di un gruppo di medici, infermieri e volontari, con lo scopo di garantire l'assistenza sanitaria agli immigrati cosiddetti "irregolari", cioè privi di copertura da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [4].

L'UMMI invece, è una organizzazione che si occupa di cooperazione internazionale per lo sviluppo in ambito sanitario e in settori a questo collegati. È riconosciuta dal Ministero degli Affari Esteri Italiano come organizzazione non governativa idonea ai sensi della ex legge 49/1987 per la realizzazione di progetti nei Paesi in via di sviluppo ed è iscritta all'Anagrafe Regionale delle ONLUS della Regione Veneto [5].

L'obiettivo della presente analisi è quello di monitorare i farmaci raccolti dalle farmacie aperte al pubblico convenzionate dell'ULSS 9 Scaligera dal primo gennaio 2020 a fine dicembre 2021, valutando il possibile risparmio economico generato dalle suddette donazioni.

Materiali e metodi

Per la presente analisi sono stati considerati tutti i far-

maci donati agli enti CESAIM e UMMI, attraverso il Banco Farmaceutico. Nello specifico sono stati analizzate il numero di confezioni, la tipologia di farmaco ed il corrispettivo valore commerciale, confrontando i dati dell'anno 2021 con quelli dell'anno 2020.

L'elaborazione dei dati è stata effettuata mediante Microsoft Excel e gli stessi sono stati espressi in numero di confezioni e valore economico in euro.

Risultati

I farmaci recuperati dal 1° gennaio 2020 al 31° dicembre 2021 riguardano 21.665 confezioni per un importo totale di 350.659,27 €; con un valore medio per confezione

di 15 € e 17 €, rispettivamente per l'anno 2020 e 2021. I dati di volume e importo per ente sono riportati nella Tab. 1. Caritas ha interrotto il rapporto dall'anno 2021.

Dai dati del 2021 si osserva, rispetto l'anno precedente, un aumento sia del numero di confezioni donate che del corrispettivo valore economico, rispettivamente del 20,55% e 37,94%. Nel 2020, le farmacie che hanno aderito al progetto erano 17 con un range di donazione, espresso come valore economico, tra i €2.241 ed i €18.232. Nel 2021 invece, le farmacie coinvolte erano 19 con un range di donazione tra i €2.399 ed i €33.479,74 (vedi Tab. 1).

	N. CONFEZIONI			IMPORTO (€)		
	2020	2021	Δ21/20	2020	2021	Δ21/20
CARITAS	1.231	-	-	14.427,40 €	-	-
CESAIM	6.131	8.836	+43,6%	81.900 €	150.040 €	+83%
UMMI	2.461	3.006	+22,1%	51.255 €	53.036 €	+3,4%
Totale	9.823	11.842	+20,5%	147.582,69 €	203.076 €	+37,6%

Tab. 1. Confronto donazioni anni 2020-2021

Analizzando i dati per classe di rimborsabilità SSN (Tab. 2), emerge che nel 2021, la maggioranza dei farmaci appartiene alla classe A (94,4%) il cui volume rappresenta l'88% dell'importo complessivo. Si tratta principalmente di antipertensivi, di nuovi anticoagulanti orali (NAO; 252 confezioni per un valore di 27.070,59 €) ed eparine a basso peso molecolare (EBPM; 255 confezioni per un valore di 14.896,71 €).

I farmaci di classe C non concedibili dal SSN rappresentano il 4,3% del totale di farmaci donati nel 2021 (513 confezioni per un valore di 6.660 €). Si tratta di: soluzio-

ni elettrolitiche, antipiretici, lassativi e benzodiazepine. Unicamente lo 0,07% del volume corrisponde alla classe H ma rappresenta un 7,3% dell'importo. In questa classe troviamo principalmente: pantoprazolo per uso intravenoso, ertapenem, midazolam e pomalidomide dal valore di 14.663,99 €.

All'interno della categoria "Altro" appartengono vari tipi di prodotti: parafarmaci, omeopatici, farmaci esteri, alimenti a fini medici speciali, integratori e dispositivi medici.

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	N. CONFEZIONI			IMPORTO (€)		
	2020	2021	Δ21/20	2020	2021	Δ21/20
A	9.025	11.183	+24%	138.989,81	179.234	+29%
C	665	513	-23%	6.347,50	6.660	+5%
H	9	8	-11%	529,05	14.735,42	+2685%
ALTRO	124	138	+11%	1.716,33	2.447,26	+43%
TOTALE	9.823	11.842	+20,5%	147.582,69 €	203.076 €	+37,6%

Tab. 2. Distribuzione per classe di rimborsabilità

Legenda – A: farmaci a carico del SSN; C= farmaci non concedibili dal SSN la cui spesa è totalmente a carico del cittadino; H = farmaci a carico del SSN di interesse ospedaliero; ALTRO: parafarmaci, omeopatici, farmaci esteri, alimenti a fini medici speciali, integratori e dispositivi medici.

Dall'analisi secondo la classificazione Anatomico Terapeutico Clinica di primo livello (ATC) rappresentato in Tabella 3 si evince che i farmaci per l'apparato cardiovascolare (C), per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (A) e per il sistema nervoso (N) rappresentano il 69% dei farmaci donati nel 2021 (e il 41% dell'importo).

L'analisi per gruppo terapeutico si evidenzia che le categorie che maggiormente impattano sia sulla spesa che sul volume di confezioni donate, sono: gli agenti antitrombotici (Bo1), antidiabetici (A10), agenti antipertensivi (sistema renina-angiotensina; Co9), immunosoppressori (Lo4) e farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (Ro3). Com'è atteso, questi dati correla-

no puntualmente col profilo di consumo e spesa dei farmaci erogati dal SSN in ambito territoriale.

Al riguardo, è importante sottolineare l'incremento di alcune categorie di farmaci sia in termini di numero di confezioni che di spesa generata. Nello specifico, evidenziamo i farmaci appartenenti alla classe ATC A (apparato gastrointestinale e metabolismo), B (sangue ed organi ematopoietici), C (sistema cardiovascolare), G (sistema genito-urinario ed ormoni sessuali) ed R (sistema respiratorio) che hanno rispettivamente registrato un incremento in termini di confezioni del: 19, 53, 17, 23 e 25% ed in termini di spesa del: 31, 104, 22, -38, 61% (Tab. 3).

Tab. 3. . Farmaci donati (n. di confezioni e relativo valore economico) nel biennio 2020-2021, suddivisi per Classe ATC.

ATC	N. DI CONFEZIONI			IMPORTO (€)		
	2020	2021	Δ21/20	2020	2021	Δ21/20
A	1.403	1.674	+19%	20.179,85	26.374,02	+31%
B	823	1.256	+53%	24.414,99	49.920,35	+104%
C	4.278	5.014	+17%	28.448,05	34.723,21	+22%
D	25	29	+16%	465,79	832,31	+79%
G	295	362	+23%	5.596,66	3.457,20	-38%
H	410	534	+30%	1.954,19	2.761,99	+41%
J	285	314	+10%	10.106,90	5.725,86	-43%
L	107	157	+47%	14.254,51	30.378,08	+113%
M	380	349	-8%	2.395,26	2.729,28	+14%
N	1.273	1.505	+18%	22.983,48	26.575,89	+16%
P	16	34	+113%	73,14	175,13	+139%
R	276	344	+25%	7.844,93	12.637,22	+61%
S	118	125	+6%	1.565,76	1.355,07	-13%
V	10	7	-30%	5.582,85	2.983,71	-47%
ALTRO	124	138	+11%	1.716,33	2.447,26	+43%
Totale	9.823	11.842	+21%	147.582,69	203.076,58	+38%

Gli incrementi più rilevanti dall'anno 2020 all'anno 2021 in termini di confezioni donate sono stati di metformina, repaglinide, glicazide, sitagliptin per l'ATC A; di warfarin, apixaban, clopidogrel, enoxaparina, edoxaban

per l'ATC B; di furosemide, canrenone, spironolattone, amiodarone per l'ATC C; dutasteride, alfuzosina, silodosina per l'ATC G; tiotropio, fluticasone-vilanterolo, budesonide-formoterolo per l'ATC R.

Discussione e Conclusioni

Ogni anno, per motivi differenti, vengono sprecati ingenti quantità di farmaci non scaduti. Farmaci che diventano rifiuti speciali da smaltire con procedure molto complesse e controllate con evidenti costi su tutta la comunità sia in termini ambientali che economici. L'iniziativa del Banco Farmaceutico e attraverso quest'ultimo la convenzione stipulata con l'ULSS 9 Scaligera e alcune farmacie aperte al pubblico, convenzionate, interviene proprio in questo contesto di circolarità solidale del farmaco.

Infatti, la donazione di farmaci da parte delle farmacie

Scaligere, che aderiscono al progetto, non sono solo un ottimo esempio di economia circolare, dando seguito alla normativa Regionale e Nazionale che sottende a tale attività, ma consente di erogare farmaci gratuitamente a due organizzazioni con finalità di assistenza sanitaria e/o umanitaria e, almeno nel caso del CESAIM, permette anche un risparmio a carico dell'ULSS stessa.

Infine, quest'analisi vorrebbe essere un modo per far conoscere la normativa che dà la possibilità di ridonare ai farmaci "una seconda vita" stimolando iniziative simili che consentono un risparmio anche significativo al SSN riducendo gli sprechi [1-3].

Riferimenti bibliografici:

1. Legge 24 dicembre 2007, n. 244 Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2008) (GU Serie Generale n.300 del 28-12-2007 - Suppl. Ordinario n. 285)note: Entrata in vigore della legge:
2. 1/1/2008, ad eccezione dell'art. 2, comma 13 e dell'art. 3, comma 36 che entrano in vigore il 28/12/2007.
3. Bur n. 85 del 15 novembre 2011. LEGGE REGIONALE n. 23 del 11 novembre 2011.
4. Iniziative regionali per il recupero, la restituzione, la donazione ai fini del riutilizzo di medicinali in corso di validità.
5. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1990/10/31/090G0363/sg>
6. <http://www.cestim.it/argomenti/21salute/2017-Report-Cesaim.pdf>
7. <http://ummi.it/>

LA NUOVA RETE DI FARMACOVIGILANZA: COSA CAMBIA PER IL SEGNALATORE E PERCHÉ.

Autori: Opri S.¹, Magro L.², Poerio E.¹, Adami S.¹, Dal Mas L.³, Ossato A.³

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale. ULSS9 Scaligera, Verona. 2. Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona. 3. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova.

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica. Esse infatti sono finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione [1].

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR). Il segnalatore, fino a giugno di quest'anno, poteva segnalare con la vecchia scheda cartacea di segnalazione di sospetta ADR o tramite la piattaforma online **VigiFarmaco** sviluppata, per conto di AIFA dall'Università di Verona, con il contributo del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto [2].

Dal 20 giugno 2022 è attiva la nuova **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)** caratterizzata da funzioni avanzate per la raccolta, gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, in modo da garantire una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali.

Perché questo cambio?

La principale novità della nuova RNF è l'implementazione del nuovo **formato standard internazionale ISO Individual Case Safety Report (ICSR) ICH E2B(R3)** per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali così come previsto dall'art.26(2)(a) del Regolamento di Esecuzione (EU) No 520/2012 [3]. A partire dal 30 giugno 2022 questo formato ICH E2B (R3) è il solo utilizzato in tutti i Paesi dell'Unione Europea per inviare e ricevere segnalazioni di sospette ADR da e verso il Sistema EudraVigilance, la banca dati europea delle sospette reazioni avverse ai medicinali, con cui la RNF è strettamente collegata.

Il nuovo formato prevede l'introduzione di nuove terminologie standard e di alcune modifiche alla struttura dei dati come, per esempio, la richiesta d'inserimento dei criteri di gravità a livello di evento e di valutazione della correlazione di causalità a livello di coppia farmaco/evento e non più a livello di report. Il passaggio a questo formato porta ad un'armonizzazione di comunicazione dei vari database da e verso il sistema europeo e si prefigge di migliorare ulteriormente la qualità dei dati raccolti in fase di segnalazione per eseguire analisi ancora più puntuali e accurate (coppia farmaco/evento) nell'ambito della valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci.

Cosa cambia per il segnalatore?

L'attuale Normativa Europea sulla farmacovigilanza intende come reazione avversa qualsiasi "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale" e richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non grave, nota e non nota) [4].

La nuova RNF non ha modificato le regole alla base del sistema italiano di segnalazione come i tempi di segnalazione (entro 36h per le schede relative a farmaci biologici/vaccini, 2 giorni per le ADR da tutti gli altri medicinali) e gli interlocutori coinvolti nella segnalazione (medici, medici ospedalieri, medico MMG, pediatra libera scelta, medico distretto, farmacista, altro operatore sanitario, infermieri, e cittadino/paziente o altra figura non sanitaria) [5].

Il grande cambiamento è lo strumento con il quale segnalare.

Ora è possibile farlo tramite:

A) il nuovo sito online dell'AIFA (Vigifarmaco non è più operativo dal 9/06/2022);

B) le nuove schede cartacee di segnalazione ADR inviate al RLFV della propria struttura oppure al Titolare

dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale sospetto.

A) Modalità di segnalazione online

Dal 20 giugno sia l'operatore sanitario sia il cittadino possono segnalare collegandosi al **sito online dell'AIFA** (<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>).

Il nuovo sito di segnalazione online prevede la compilazione della scheda secondo il formato E2B R3.

La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa è strutturata in cinque sezioni principali: la prima prevede le informazioni sul paziente, la seconda le informazioni sulle reazioni avverse, la terza le informazioni sui farmaci, nella quarta è possibile inserire una descrizione del caso e qualsiasi ulteriore informazione e infine nella quinta devono essere riportate le informazioni sulla tipologia di segnalazione e sul segnalatore. Il principale cambiamento si trova nella sezione relativa alle reazioni avverse, in quanto per ognuna di esse il segnalatore può specificare la data d'inizio/di fine, la gravità, il criterio di gravità e l'esito della singola ADR (alcuni di questi campi sono obbligatori). Si richiede quindi un certo approfondimento relativo alla singola ADR per i motivi sopra citati.

L'altra novità importante per il RLFV è l'obbligo di compilare il campo del lotto per tutti i medicinali sospetti, non solo per i vaccini e i medicinali biologici. Nel caso non fosse presente nella segnalazione il RLFV può validare ugualmente la scheda utilizzando la nuova funzionalità *Nullflavors* del sistema E2B R3. Si sollecitano, comunque, i segnalatori a riportare il numero di lotto perché questo permette di identificare un gruppo specifico di farmaci da poter ritirare o monitorare.

Il segnalatore non può però registrarsi al sistema. Questo è un limite della nuova RNF perché l'operatore è obbligato a compilare ogni volta la parte relativa al campo segnalatore rispetto a quanto accadeva prima con la piattaforma VigiFarmaco in cui possedeva un proprio account d'accesso e i suoi dati si precompilavano nella scheda.

B) Segnalazione con le schede cartacee

L'ulteriore modalità di segnalazione è tramite le due nuove **schede cartacee di segnalazione di sospetta ADR, una a cura di medici/di altri operatori sanitari e l'altra a cura del paziente/cittadino.**

Le due nuove schede sostituiscono quelle attualmente in uso ed al fine di agevolare la loro compilazione, ogni scheda è pubblicata insieme ad una relativa guida alla compilazione (<https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>).

Queste schede, attenendosi al nuovo formato E2B R3 e per quanto già sopra commentato, presentano molti più campi da compilare rispetto alle vecchie schede di segnalazione per l'acquisizione di un numero maggiore di informazioni relative alle reazioni avverse, ai farmaci sospetti e agli esami di laboratorio e/o strumentali, pertanto sono molto più lunghe di quelle di prima (cinque pagine per la scheda da operatore sanitario o quattro per quella da cittadino versus due pagine). La scheda compilata, come prima, va poi inviata al RLFV della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa. Seguirà poi il normale flusso di inserimento nella RNF (entro 7 giorni), in EudraVigilance (entro 15 giorni per le ADR gravi e 90 per le non gravi).

Vantaggi e svantaggi della nuova RNF

Tabella 1. Vantaggi e Svantaggi della nuova RNF.

Vantaggi	Svantaggi
Implementazione del formato standard internazionale ISO Individual Case Safety Report (ICSR) ICH E2B (R3) in linea con tutti i Paesi Europei.	Schede cartacee troppo lunghe. Difficoltà nell'invio telematico della scheda al RLFV.
Analisi di dati più puntuali a livello di coppia farmaco-evento	Difficoltà del segnalatore nella compilazione di tutti i campi della scheda
Maggior approfondimento relativo alla singola reazione avversa segnalata	Il segnalatore non può registrarsi al sistema online di segnalazione e crearsi un profilo

Il formato R3 aggiunge molte informazioni e consente di avere un dato specifico più approfondito e già organizzato in campi per rendere più semplice l'analisi dei dati. La qualità delle informazioni presenti nella segnalazione, è componente fondamentale per poter avere una efficace identificazione di problemi legati a farmaci e vaccini. D'altra parte, la richiesta di compilazione di un numero più elevato di campi, potrebbe disincentivare la segnalazione, che resta spontanea. Andrà, quindi, valutato nel tempo se tale sistema di segnalazione, modificato anche nella parte online (ad esempio, la mancanza della registrazione obbliga il segnalatore ad inserire i propri dati ogni volta), porterà a dati più completi senza, però, ridurre il numero delle segnalazioni (che in Italia era in costante aumento dal 2007 in poi).

Un altro fattore importante riguarda la gestione delle segnalazioni ricevute da parte dei Responsabili di farmacovigilanza. Il formato R3 potrebbe rendere più complicato l'utilizzo della Rete nazionale, soprattutto in un sistema così decentrato come quello italiano (oltre 200 strutture deputate alla gestione delle segnalazioni) e potrebbe nascere un problema di formazione e di apprendimento, talvolta difficilmente risolvibile in quelle situazioni in cui il numero di segnalazioni ricevute non supera le 2-3 al mese. La presenza dei Centri regionali può certamente supportare tali attività, ma andrebbe probabilmente fatta una valutazione ad ampio spettro sul beneficio/costo del sistema di segnalazione spontanea in Italia.

Riferimenti Bibliografici:

1. Farmacovigilanza, <https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza1>
2. Vigifarmaco: la segnalazione online di reazioni avverse da farmaci Focus Farmacovigilanza 2017;96(3):1; <https://www.farmacovigilanza.eu/>
3. Regolamento di esecuzione (UE) N.520/2012 della commissione del 19 giugno 2012 <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:IT:PDF>
4. Direttiva 2010/84/UE del parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2010L0084:20110120:IT:PDF>
5. Articolo 32, Decreto Ministeriale 30 aprile 2015 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/DM_30_aprile%202015.pdf

IL VALORE CLINICO DELLE FARMACIE DI COMUNITÀ, TRA EVOLUZIONE E INNOVAZIONE

Autori: Bertin R.¹

1. Membro CS di SIFaCT (Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia).

Il progressivo invecchiamento della popolazione, il cambiamento degli stili di vita e l'emergenza sanitaria da Covid-19 hanno portato negli ultimi anni ad un mutato scenario epidemiologico, caratterizzato da necessità assistenziali radicalmente diverse.

Una fra le tante trasformazioni in ambito professionale riguarda la farmacia, intesa non solo come luogo privilegiato di erogazione del farmaco, ma anche come presidio socio-sanitario polifunzionale a servizio della comunità, punto di raccordo tra ospedale e territorio e *front office* del Servizio Sanitario Nazionale nel rispetto delle direttive nazionali e regionali.

C'è allora da chiedersi se, al di là della visione commerciale e delle dinamiche legate al marketing, la farmacia di comunità possa realmente svolgere un ruolo clinico attivo sul territorio sviluppando competenze trasversali acquisite con una specifica formazione professionale.

La ESCP (Società Europea di Farmacia Clinica) ha recentemente pubblicato un *position statement* nel quale ha chiarito come la *clinical pharmacy* rappresenti non solo un ambito di ricerca, ma anche una pratica professionale riservata al farmacista indipendentemente dal *setting* in cui opera (comunità, territorio o ospedale), al fine di favorire ed ottimizzare l'impiego dei medicinali per raggiungere obiettivi clinici rivolti al paziente e alla salute pubblica [1]: un aspetto incoraggiante per rilanciare lo sviluppo di nuovi modelli assistenziali attraverso l'integrazione delle farmacie nel contesto delle cure primarie [2-4].

Condizione preminente per poter rispondere con efficienza a questo paradigma è l'acquisizione e la condivisione di competenze cliniche a servizio del cliente/paziente: d'altronde lo stesso Codice Deontologico individua fra i ruoli del farmacista anche la promozione del progresso scientifico, il cui obiettivo primario è quello di migliorare le conoscenze per tutelare la salute dei pazienti (art. 5) e la *pharmaceutical care* intesa come presa in carico del paziente nel territorio (art.

13); è inoltre incentivata l'attuazione di ogni utile iniziativa professionale volta ad assicurare la migliore aderenza e appropriatezza terapeutiche, collaborando con il medico e con le strutture del SSN.

I riferimenti normativi

Il riferimento normativo più importante a supporto del ruolo clinico del farmacista di comunità è quello che comunemente viene ricondotto alla farmacia dei servizi: la Legge n.69/2009 (art. 11) per la prima volta individuava e legittimava "nuovi servizi a forte valenza socio-sanitaria, erogati dalle farmacie pubbliche e private non più limitati al solo regime privato, ma anche a carico del SSN": tra questi, i servizi di primo livello (programmi di educazione/prevenzione sanitaria) e di secondo livello (prestazioni analitiche di prima istanza, o su prescrizione di MMG/PLS in accordo con i PDTA esistenti). Le ultime leggi di bilancio (L. n. 205/2017, n. 160/2019 e n. 234/2021) hanno permesso di dare concretezza alle progettualità della "farmacia dei servizi", prevedendo l'avvio di sperimentazioni su servizi cognitivi, servizi di *front-office* e analisi di prima istanza con oneri a carico del SSN secondo specifici cronoprogrammi di formazione, attuazione e monitoraggio.

La Regione Veneto, a seguito del recepimento delle linee di indirizzo per la sperimentazione dei nuovi servizi nelle farmacie di comunità, ha avviato a partire dal 2018 le prime progettualità sul territorio finalizzate a garantire il corretto utilizzo dei medicinali prescritti e il relativo monitoraggio, promuovendo l'aderenza alle terapie anche attraverso la partecipazione a specifici programmi di farmacovigilanza.

La sperimentazione ha previsto il reclutamento e il follow-up dei pazienti fragili con patologie croniche (diabete, ipertensione, BPCO), successivamente estesi all'attivazione del Fascicolo Sanitario Elettronico, ai servizi di telemedicina (ECG, holter cardiaco/pressorio, spirometria) e alla raccolta dei campioni per lo scree-

ning colon-rettale (vedi Tab. 1). Per il biennio 2021/2022 l'Intesa Stato-Regioni n. 41/CSR del 30 marzo 2022 ha stanziato una somma annua di 25.300.000 euro sulla base del criterio della quota capitaria di accesso al Fondo Sanitario nazionale (2021); per il Veneto la quota di finanziamento destinata alle progettualità sperimentali è di 2.323.528 euro (8.20%) per ciascuno dei due anni, con conclusione prevista entro il 31 dicembre 2023. Alla luce di queste nuove acquisizioni, si potrebbe dire che il farmacista stia vivendo un momento storico di drastico cambio di immagine adeguato alla sfida dei

tempi, in cui i presupposti assistenziali rilanciano verso nuove competenze a servizio del cittadino e la presa in carico del paziente cronico avviene in stretta collaborazione con le strutture ospedaliere. Medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e infermieri rispondono alle esigenze dei pazienti e dei familiari, fornendo loro la possibilità di cura nel contesto territoriale in cui vivono, e aumentando la fruibilità dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA): è questo l'ambito in cui la farmacia di comunità deve principalmente integrarsi.

Tab. 1. La sperimentazione dei nuovi servizi per la comunità promossi dalla Regione Veneto ai sensi del DGR n. 47/2020

Ambito di riferimento	Servizi in sperimentazione	Patologie/Attività in sperimentazione per lo specifico servizio
SERVIZI COGNITIVI	Riconciliazione della terapia farmacologica	Ricognizione terapia farmacologica
	Monitoraggio dell'aderenza e screening diabetologico	Ipertensione
		Diabete
		BPCO
SERVIZI DI FRONT-OFFICE	Servizio FSE	Attivazione FSE
		Arricchimento FSE
		Consultazione FSE
ANALISI DI PRIMA ISTANZA	Servizi di telemedicina	Holter pressorio
		Holter cardiaco
		Auto spirometria
		ECG
	Supporto allo screening del FSO per la prevenzione del tumore del colon retto	Coinvolgimento del paziente e consegna dei kit e del materiale informativo
	Ritiro kit	

I possibili ambiti di applicazione

Seguendo un approccio metodologico basato sulle evidenze, le aree di potenziale interesse clinico all'interno delle *retail pharmacies* riguardano l'informazione scientifica e l'educazione sanitaria, la galenica clinica e i servizi in farmacia.

Di seguito sono proposti alcuni possibili esempi di facile implementazione per qualificare le farmacie di comunità come presidi socio-sanitari intimamente coordinati con il SSN.

1. Informazione scientifica/educazione sanitaria

L'attività di vendita al banco, a diretto contatto con gli utenti, rende il farmacista l'interlocutore a cui spesso i cittadini si rivolgono per ricevere informazioni sui farmaci e sulle eventuali problematiche correlate al loro utilizzo.

Le strategie che possono essere adottate per educare al corretto uso dei farmaci sono numerose: un esempio che è stato proposto in questi anni ai farmacisti della Regione Veneto riguarda l'adesione al progetto VigiRete, una rete regionale di farmacie operanti nel campo della farmacovigilanza in diretta comunicazione con il Centro Regionale di Verona (CRFV), che dal 2015 è divenuto progetto multiregionale approvato dall'AIFA e rivolto alle farmacie territoriali.

Le farmacie aderenti a VigiRete possono usufruire di una piattaforma on-line attraverso cui poter scaricare e stampare 61 schede relative a 51 principi attivi in Dispensazione per Conto (DPC). Si tratta di schede pensate per rendere più comprensibili al paziente le informazioni essenziali di cui ha bisogno per usare al meglio i farmaci della DPC, che il farmacista può consegnare al paziente contestualmente alla prima erogazione del farmaco [5] (vedi esempio in Fig. 1, pag 34).

Un'altra strategia informativa che può, al contempo, contribuire a rafforzare la credibilità e la professionalità della farmacia è l'attivazione di un canale social dedicato (es. YouTube®): uno strumento che può prestarsi alla diffusione di contenuti di rilevanza socio-sanitaria (ad esempio sul corretto uso dei farmaci, su aspetti riferiti a prevenzione e corretti stili di vita... e così via) mediante video o tutorial dal linguaggio semplice e immediato, con cui poter creare un'interazione con gli utenti di età (prevalentemente) più giovane. Vanno ovviamente privilegiati i *topic* ritenuti più rilevanti, sia in base al contesto sociale in cui è inserita la farmacia, sia in base al periodo storico: si possono condividere video per lanciare delle campagne di screening, o per spiegare come diluire una sospensione antibiotica in polvere, o su come gestire correttamente l'autocontrollo/monitoraggio della pressione arteriosa a casa... i campi di applicazione in tal senso sono innumerevoli.

Altra opportunità (più strutturata) è rappresentata dalla realizzazione di audit targettizzati in base alle necessità della farmacia, mediante la somministrazione di questionari rivolti alla propria clientela. Si tratta di uno strumento che, partendo da uno specifico bisogno formativo disatteso, permette di calibrare la propria offerta in base all'opinione del cittadino, elaborando i risultati della survey entro un intervallo di tempo definito (vedi Fig. 2).



Fig. 2. Schematizzazione del processo di audit mediante la somministrazione di un questionario alla clientela della farmacia

Un'idea potrebbe essere quella di riformulare la proposta dei servizi che la farmacia mette a disposizione degli utenti in funzione al reale bisogno e al loro gradimento, o rilevare l'effettivo grado di conoscenza della popolazione sull'antibiotico-terapia e l'antimicrobico-resistenza, al fine di promuovere un counseling mirato per sanare le eventuali lacune e favorire l'adozione di comportamenti corretti.

2. Galenica clinica

L'arte della galenica rappresenta un elemento che, più di altri, caratterizza il farmacista rispetto alle altre professioni sanitarie. E' possibile sostenere il clinico nell'approccio terapeutico al paziente quando, per mancanza di alternative commerciali, si renda necessario il ricorso a medicinali appositamente allestiti su specifiche esigenze di cura. Il galenico magistrale rientra infatti a pieno titolo tra gli strumenti a disposizione del medico prescrittore, avendo pari dignità rispetto alle specialità medicinali di derivazione industriale - sia dal punto di vista clinico, sia in merito al profilo di sicurezza.

Uno dei problemi più annosi della galenica risiede spesso nella scarsa visibilità del laboratorio rispetto alla convenzionale attività di vendita al banco. In pochi (medici compresi) sono consapevoli delle potenzialità di un laboratorio pienamente operativo, conoscono i processi produttivi e i criteri con cui viene gestito: per questa ragione può essere opportuno pubblicizzarne l'attività a MMG e pazienti mediante la realizzazione di opuscoli o brochures - non molto diversi dalla "carta dei servizi" che viene spesso resa disponibile nelle strutture sanitarie private.

La varietà delle preparazioni galeniche che ciascuna farmacia sceglie di allestire dipende molto dal contesto in cui opera: anche in questo caso, è buona norma sapersi differenziare per offrire delle proposte nelle quali specializzarsi previa adeguato aggiornamento. Ci si può dedicare, per esempio, all'allestimento di *cannabis* terapeutica in ragione a specifici accordi con le strutture sanitarie di riferimento, o alla preparazione di capsule di citisina per la disassuefazione dal tabagismo secondo programmi individuati dalle Aziende Sanitarie competenti per territorio; contribuire alla continuità terapeutica per malattie rare sul territorio, o specializzarsi sull'allestimento di preparazioni pediatriche - dai

microclismi di diazepam alla sospensione orale di ibuprofene per carenza di disponibilità del medicinale industriale sul territorio nazionale; dalle sottoripartizioni in dose, all'individuazione di forme farmaceutiche personalizzate di migliore *compliance* per la somministrazione (es. caramelle gommose, chewing-gum medicati o lollipop, ecc).

3. Servizi in farmacia

I servizi che possono essere eseguiti nelle farmacie costituiscono un ambito molto eterogeneo e in forte evoluzione; possono divenire strumenti di appropriatezza terapeutica in stretta collaborazione con il medico curante. Così l'autoanalisi delle urine eseguita in farmacia o il tampone orofaringeo per la ricerca dello streptococco beta-emolitico possono fornire utili indicazioni per indirizzare il medico sulla terapia da prescrivere e/o per promuovere il consiglio del farmacista; anche la determinazione quantitativa della proteina C-reattiva (PCR) nel sangue risulta di grande utilità per la diagnosi e il monitoraggio di infezioni e infiammazioni non infettive, evitando una possibile assunzione non necessaria di antibiotici.

Un servizio che rientra pienamente nelle competenze del farmacista, che consente di guidare/orientare l'utente e fornire un'immagine altamente qualificata e professionale della farmacia è la *Medication Review* (MedRev), termine che si riferisce al counseling finaliz-

zato alla corretta posologia delle terapie prescritte, all'individuazione e alla segnalazione di sospette reazioni avverse, alla valutazione delle possibili interazioni farmaco/farmaco e farmaco/integratore e agli eventuali rischi derivanti dall'assunzione di farmaci durante la gravidanza/allattamento.

La consulenza può essere fornita tramite colloquio con il farmacista in un ambiente dedicato, a partire dalla consultazione di piattaforme e banche dati facilmente accessibili (come ad es. InterCheck Web) [6,7] e dal confronto con la letteratura scientifica, secondo un approccio *evidence-based*. (vedi Fig. 3).

Diversi studi pubblicati hanno confermato (e quantificato) l'importanza della MedRev nel *setting* delle farmacie territoriali; una revisione sistematica e una metanalisi condotte nel periodo 1997-2019 su 40 RCT ha evidenziato una riduzione significativa di ipertensione arteriosa, colesterolo totale ed emoglobina glicata in seguito all'attuazione di programmi di revisione farmacologica in farmacia su pazienti cronici territoriali [8].

Non da ultimo, il recente riconoscimento dei nuovi servizi erogati "a regime" dalle farmacie nell'ambito dell'SSN relativamente alla somministrazione dei vaccini anti SARS-CoV-2 e antinfluenzali, e all'effettuazione di test antigenici rapidi alla cittadinanza: un traguardo di fondamentale importanza per il farmacista, alla luce del riconoscimento di nuove specifiche competenze sanitarie [9].

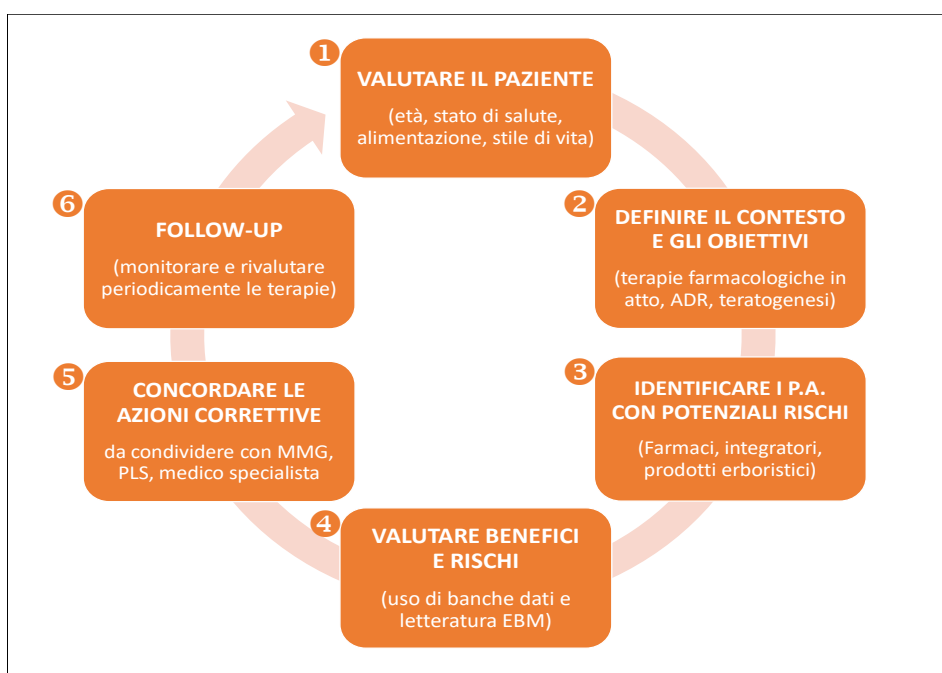


Fig. 3. Flow-chart del processo di MedRev eseguito in farmacia.

Conclusioni

L'evoluzione del sistema farmacia dal modello farmacocentrico a quello paziente-centrico ha permesso di qualificare il farmacista territoriale con nuove competenze sotto il profilo clinico, ampliando l'ambito della *pharmacy practice* alla *pharmaceutical care*; oggi infatti si delinea la necessità di passare da una medicina di attesa a una medicina di azione, di iniziativa e di prevenzione integrando tutti gli attori territoriali coinvolti.

Gli interventi di educazione sanitaria (*counseling*, MedRev, farmacovigilanza, ...), così come la galenica clini-

ca e i servizi sanitari, possono influenzare positivamente il grado di soddisfazione e consapevolezza degli utenti e rappresentano un'opportunità per la farmacia nell'ottimizzare il percorso di cura dei pazienti.







L'attitudine a questo approccio clinico può contribuire a rendere polivalente la professionalità del farmacista con un ritorno in termini di gratificazione umana e professionale, e consente di collaborare con il medico al conseguimento di un obiettivo comune: il successo terapeutico dei pazienti e il miglioramento della loro qualità di vita.

Riferimenti bibliografici:

1. Dreischulte T, Van den Bemt B, Sterbaut S. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *Int J Clin Pharm* 2022.
2. Newman TV, Hernandez I, Keyser D, San-Juan Rodriguez A, Swart ECS, Shrank WH, Parekh N. Optimizing the role of community pharmacists in managing the health of populations: barriers, facilitators, and policy recommendations. *J. Manag Care Spec Pharm* 2019; 25(9): 995-1000.
3. Adams ML, Blouin RA. The role of the pharmacist in health care: expanding and evolving. *NCMJ* 2017; 78(3): 165-167.
4. Piquer-Martinez C, Urionaguena A, Benrimoji SI, Calvo B, Martinez-Martinez F, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V, Gastelurrutia MA. Integration of community pharmacy in primary health care: the challenge. *Res Social Adm Pharm.* 2022; 18(8): 3444-3447.
5. Schmid F, Stano MG, Magro L, Leone R, Font M, Mezzalira L. Informazione sui farmaci ai cittadini – uno strumento per ottimizzare l'informazione ai pazienti sui medicinali in DPC. *Infofarma* 2020; 4: 17-23.
6. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, Onder G, Bettoni D. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med* 2014; 25(9):843-846.
7. <https://intercheckweb.marionegri.it/>
8. Al-babtain B, Cheema E, Hadi MA. Impact of community-pharmacist-led medication review programmes on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Soc Adm Pharm* 2022; 18(4):2559-2568.
9. Legge 52/2022 di conversione del DL 24/2022 (*pubblicata in GU 23/05/2022*).

Fig. 1. Scheda informativa per il paziente.

Per il PAZIENTE, 15/10/2020

ERTUGLIFLOZIN Steglatro®		Comprese rivestite da 5 o 15 mg		  	
INFORMAZIONI GENERALI					
<p>Ertugliflozin è un farmaco antidiabetico usato per trattare il diabete mellito di tipo 2 negli adulti. Questo farmaco agisce rimuovendo lo zucchero in eccesso dall'organismo attraverso i reni, diminuendo così la quantità di zuccheri nel sangue (glucosio). Ertugliflozin può essere usato da solo o assieme ad altri farmaci antidiabetici.</p> <p>Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia in cui l'organismo non è in grado di utilizzare l'insulina (un ormone prodotto dal pancreas che permette al nostro corpo di utilizzare il glucosio presente nel sangue) o ne produce in quantità limitata. Questo determina elevati livelli di zuccheri nel sangue che, se non controllati, possono provocare danni al rene, al cuore e agli occhi.</p> <p>Consigli generali: i pazienti diabetici devono seguire una dieta adeguata (a basso contenuto di grassi e di dolci e ad alto contenuto di fibre), praticare esercizio fisico ed impegnarsi a ridurre il peso corporeo in eccesso e smettere di fumare.</p>					
INFORMAZIONI PER L'USO					
<p>Frequenza della somministrazione: una compressa al giorno, al mattino, con o senza cibo. In caso di difficoltà a deglutire, la compressa può essere frantumata.</p> <p>Conservazione: conservare le compresse nella loro confezione per proteggerle dall'umidità.</p>			<p>Interruzione del trattamento: non interrompere la cura senza aver consultato il medico.</p> <p>Se credi di aver preso più farmaco del dovuto informa il tuo medico.</p> <p>Se dimentichi una dose: prendi subito la compressa. Non prendere una dose doppia (due compresse lo stesso giorno) per compensare la dimenticanza.</p>		
POSSIBILI EFFETTI AVVERSI				PRECAUZIONI	
Sintomi/effetti	Frequenza*		Da discutere con il medico		Chiama subito il medico
	Molto comune o comune	Non Comune, raro o non noto	Solo se grave	In tutti i casi	
Calo di zuccheri (<i>ipoglicemia</i>) §	●			●	 Non usare in gravidanza
Brucciore quando si urina, urina dall'aspetto torbido, urina abbondante, stimolo di urinare urgentemente o spesso (<i>infezioni urinarie</i>)	●			●	 Non usare durante l'allattamento
Irritazione ai genitali, con prurito, gonfiore, rossore e perdite biancastre (<i>infezioni genitali</i>)	●			●	 Non somministrare al di sotto dei 18 anni
Bocca secca, sete, stanchezza, capogiri, poca urina o assenza di urina, palpitazioni (<i>disidratazione</i>)	●			●	
Nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà respiratorie, confusione, astenia inusuale e sonnolenza, crampi muscolari (<i>chetoacidosi</i>) #		●			
Dolore o gonfiore ai genitali, febbre e mallessere (<i>gangrena di Fournier</i>) #		●			
<p>*molto comune: >10% dei pazienti trattati; comune: tra l'1% e il 10%; non comune: tra lo 0,1% e l'1%; raro: <0,1%; non noto: non determinabile dai dati disponibili</p> <p>§ sintomi che accompagnano il calo di zuccheri: sudorazione, tremore, pelle umida, mal di testa, nausea, vomito, palpitazioni, sonnolenza, stanchezza e debolezza inusuali, ansia, difficoltà di parola, stato confusionale, perdita di coscienza.</p> <p># in presenza di questi sintomi smetti di prendere il farmaco</p>					
INTERAZIONI					
Situazione in cui l'effetto del farmaco viene modificato da un'altra sostanza (farmaco, integratore, cibo o prodotto erboristico)					
Non assumere altri farmaci o prodotti erboristici durante la terapia con ertugliflozin senza prima chiedere il parere del medico o del farmacista perché potrebbero aumentare il rischio di effetti avversi.					
DA MONITORARE					
<p>Monitorare i livelli di glucosio nel sangue.</p> <p>Se hai problemi ai reni, controlla periodicamente la funzione renale con un esame del sangue.</p>					

Questa scheda è uno strumento di supporto al foglietto illustrativo e non intende sostituirlo. Per approfondimenti si rimanda ad esso.

STUDIO SECURE: LA POLIPILLOLA È PIÙ EFFICACE DI ASPIRINA, RAMIPRIL E ATORVASTATINA ASSUNTI SEPARATAMENTE PER PREVENIRE EVENTI CARDIOVASCOLARI E MORTALITÀ PER CAUSE CARDIOVASCOLARI

Autori: Baviera M.¹, Ojeda Fernandez M. L.¹, Foresta A.¹, Roncaglioni M. C.¹

1. Laboratorio di Prevenzione Cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano ancora oggi la principale causa di morbidità e mortalità, a livello globale, pesando in maniera rilevante anche sui costi del Sistema Sanitario [1]. Sebbene l'efficacia dei farmaci raccomandati per la prevenzione CV (statine, antiaggreganti, antipertensivi) sia stata dimostrata in diversi studi clinici [2-4], la politerapia, la complessità dei regimi terapeutici o la scarsa accessibilità ai trattamenti specialmente nei paesi a reddito medio-basso, compromettono spesso l'aderenza alle terapie croniche [5-7]. È noto da tempo che oltre il 50% dei pazienti con patologia CV non assume adeguatamente la terapia, con conseguente rischio aumentato di ospedalizzazioni e mortalità [8].

Nel 2001 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) propose l'uso della "polipillola" come una possibile strategia per migliorare la prevenzione CV secondaria [9]. Successivamente, Wald e Low, sulla base di un calcolo teorico dimostrarono che somministrare una "polipillola", contenente i farmaci raccomandati per la prevenzione CV, a tutti i soggetti di età ≥ 55 anni avrebbe ridotto il rischio degli eventi CV di oltre l'80% [10]. Tale affermazione suscitò reazioni contrastanti, per lo più dovute all'eccessiva medicalizzazione di una popolazione a basso rischio a discapito dei corretti stili di vita, esponendola, inoltre, al possibile rischio di eventi avversi.

Al di là del dibattito suscitato, il concetto di polipillola come "strategia" per migliorare l'aderenza terapeutica, fu accolto con interesse, portando alla conduzione di trial clinici, prevalentemente nei soggetti ad alto rischio CV, e osservando un'associazione positiva tra l'uso della polipillola e l'aumento dell'aderenza rispetto ai trattamenti assunti singolarmente [11-14].

L'invecchiamento della popolazione e il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con malattie CV porta ad un aumento della popolazione candidabile all'uso della polipillola in prevenzione secondaria.

L'impatto della polipillola sull'aderenza terapeutica nei pazienti infartuati è stato dimostrato per la prima volta nello studio FOCUS -"Fixed Dose Combination Drug For Secondary Prevention"-, condotto nelle cardiologie di diversi Paesi tra cui Spagna, Italia, Argentina, Brasile e Paraguay.

In tutto furono randomizzati quasi 700 pazienti con infarto del miocardio, osservando un significativo aumento dell'aderenza, pari al 22%, nel "gruppo polipillola" rispetto a quello in terapia con i trattamenti, assunti separatamente [15].

Il passaggio successivo è stato quello di valutare se il miglioramento dell'aderenza terapeutica fosse anche associato ad una riduzione degli eventi CV e della mortalità.

Una recente meta-analisi di tre studi randomizzati controllati aveva riportato una più bassa incidenza di eventi CV nei pazienti in trattamento con la polipillola, rispetto alla terapia standard in prevenzione primaria [16].

Successivamente, lo Studio SECURE -Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly-, conclusosi di recente, ha valutato l'effetto della polipillola in prevenzione secondaria nei pazienti infartuati.

Entrambi gli studi, FOCUS e SECURE, sono stati finanziati dalla Commissione Europea e coordinati dal Centro Nacional De Investigaciones Cardiovascolare (CNIC) di Madrid. A livello italiano il Laboratorio di Prevenzione Cardiovascolare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano, ha contribuito alla pianificazione e realizzazione degli studi.

In SECURE hanno partecipato 113 centri di cardiologia, in 7 Paesi Europei: Spagna, Italia, Germania, Francia, Polonia, Repubblica Ceca e Ungheria. A livello italiano è stato coordinato, ancora una volta, dai ricercatori del Laboratorio di Prevenzione Cardiovascolare dell'Istituto Mario Negri.

I risultati di SECURE sono stati recentemente presentati al Congresso Europeo di Cardiologia, tenutosi a Barcellona lo scorso 26 agosto e contemporaneamente pubblicati sul New England Journal of Medicine [17].

In tutto sono stati inclusi 2.499 pazienti (età \geq 65 anni) con storia di infarto entro 6 mesi, di cui il 30% a livello italiano, randomizzati a ricevere una polipillola [contenente, come in fig.1: aspirina (100 mg), ramipril (2,5, 5 o 10 mg) e atorvastatina (20 o 40 mg)] o i trattamenti standard raccomandati (gruppo controllo), assunti separatamente.

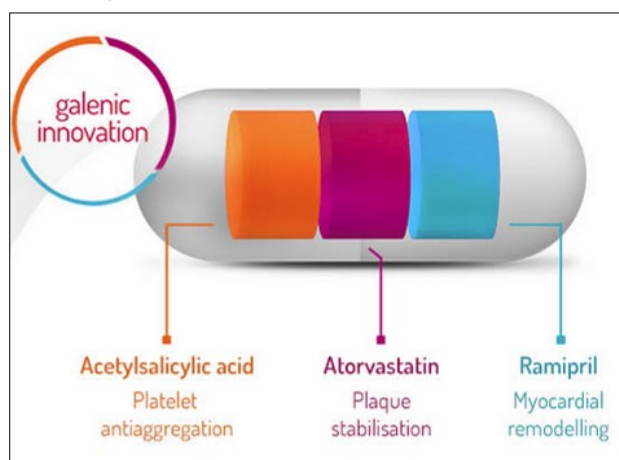


Fig. 1. Composizione della polipillola.

L'età media della popolazione era 76 anni, il 38% erano ex-fumatori, il 78% iperteso, il 43% diabetici e il 36% presentava una patologia renale cronica. Il follow-up mediano dei pazienti è stato di 3 anni.

L'incidenza di eventi CV (outcome composito di mortalità CV, infarto del miocardio di tipo I e ictus ischemico non fatali, e rivascolarizzazione d'urgenza) è stata del 9.5% (118/1.237) nel "gruppo polipillola" e del 12.7% in quello di controllo (156/1.229).

L'uso della polipillola ha ridotto del 24% l'outcome primario composito (HR 0.76; 95% CI 0.60-0.96; $P < 0.001$ per la non inferiorità, $P = 0.02$ per la superiorità). Una riduzione consistente si è osservata anche per i singoli componenti dell'outcome, fatta eccezione per la rivascolarizzazione di urgenza, raggiungendo una riduzione significativa solo per la mortalità CV, che è diminuita del 33% (HR 0.67; 95% CI 0.47-0.97). Nessuna differenza tra i gruppi si è osservata per la mortalità totale.

L'incidenza degli eventi avversi era simile nei due gruppi, circa il 32%. Tra quelli di interesse per lo studio

(sanguinamenti, tosse, disfunzione renale, allergia) i più frequenti sono risultati essere i sanguinamenti: il 4.6% per la polipillola e 4.0% per la terapia standard. Gli eventi avversi seri non fatali sono stati pari al 19% in entrambi i gruppi.

L'aderenza alla terapia è risultata pari al 70.6% nel gruppo polipillola versus 62.7% nel braccio di controllo, mantenendosi significativamente più elevata nel gruppo polipillola anche a distanza di 24 mesi (risk ratio: 1.17; 95% CI, 1.10 to 1.25), confermando, quindi, i risultati dello studio FOCUS.

Conclusione

I risultati dello studio SECURE mostrano che il trattamento con la polipillola, contenente aspirina, ramipril e atorvastatina riduce in maniera significativa il rischio di eventi CV maggiori e di mortalità per cause CV rispetto alla terapia standard, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello osservato con la somministrazione dei singoli trattamenti.

Implicazione per la pratica clinica

L'effetto positivo osservato nel gruppo trattato con la polipillola potrebbe essere, almeno in parte, attribuibile alla maggiore aderenza alla terapia. Pertanto, questi risultati confermano che la polipillola può diventare parte integrante delle strategie per migliorare la prevenzione CV, in particolare nei pazienti anziani affetti da pluripatologie che implicano l'assunzione di un numero rilevante di farmaci, rappresentando un impedimento alla corretta aderenza terapeutica.

Tuttavia, la polipillola potrebbe non essere prescrivibile nei pazienti che hanno controindicazioni anche ad uno dei principi attivi o essere interrotta per la comparsa di possibili effetti indesiderati o aggiustamento del dosaggio. In quest'ultimo caso, però, la polipillola di SECURE avendo più dosaggi permetterebbe di scegliere la formulazione più appropriata in base alle caratteristiche dei pazienti.

La disponibilità della polipillola, a livello globale, avrebbe comunque implicazioni rilevanti in termini di salute pubblica, in particolare nei paesi a basso reddito dove il carico delle malattie CV è maggiore e i trattamenti per la prevenzione di gran lunga sottoutilizzati.

Al momento la polipillola non è più disponibile in Italia, mentre è presente sul mercato in diversi Paesi Europei e in alcuni del Sud America.

Ci auguriamo che, a seguito dei risultati dello studio SECURE, la ditta produttrice presenti all'Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA, la richiesta di autorizzazione all'immissione sul mercato italiano della polipillola nelle tre formulazione studiate con un prezzo che sia più competitivo rispetto a quello dei singoli principi attivi. Considerata l'ampia popolazione candidabile ad assumere questa terapia, e per un periodo medio-lungo, la polipillola rappresenta un importante strumento di governo della sanità pubblica sia in termini di salute sia in termini economici.

Riferimenti bibliografici:

1. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality>. Accessed September 16, 2022
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
3. Gilles R Dagenais, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368:518-88.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
5. Yusuf et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231-1243.
6. Salim Yusuf et al. Cardiovascular risk and events in 17 low, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371:818-827.
7. Kotseva K et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *EUROASPIRE III-Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:121-37.
8. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(2):203-12.
9. World Health Organization, Wellcome Trust. Secondary prevention of non-communicable disease in low and middle income countries through community-based and health service interventions. Geneva, 2002. In http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf?ua=1
10. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-1424.
11. Thoms S et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:918.
12. Selak V et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348:g3318-8.
13. Patel A et al. A pragmatic randomized trial of a poly-pill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 22:920-930.
14. Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Med.* 2015 Aug 11;12(8):e1001862. doi: 10.1371/journal.pmed.1001862. eCollection 2015 Aug.
15. Castellano JM et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J AM Coll Cardiol.* 2014; 64:2071-82.
16. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398: 1133-46
17. Castellano JM et al.; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):967-977.

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 16 giugno 2022 al 20 settembre 2022

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

NET nel territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Cenobamato	<p>Ontozry® Angelini Pharma 14 cpr riv 12,5 + 14 cpr riv 25 mg (€ 232,33) 14 cpr riv 50 mg (€ 116,16) 28 cpr riv 50 mg (€ 232,33) 14 cpr riv 100 mg (€ 116,16) 28 cpr riv 100 mg (€ 232,33) 14 cpr riv 150 mg (€ 116,16) 28 cpr riv 150 mg (€ 232,33) 14 cpr riv 200 mg (€ 116,16) 28 cpr riv 200 mg (€ 232,33)</p> <p>Classe: A RR Ricetta: RRL PHT Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo)</p>	<p>Terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno due medicinali antiepilettici.</p>
Ertuglifozin/ Sitagliptin	<p>Steglujan® MSD Italia 28 cpr riv 5 + 100 mg 28 cpr riv 15 + 100 mg (€ 112,52)</p> <p>Classe: A RR Ricetta: RRL Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)</p> <p>Nota AIFA 100 Scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche</p>	<p>In pazienti adulti di età ≥ 18 anni con diabete mellito di tipo 2 come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Per migliorare il controllo glicemico quando metformina e/o sulfanilurea (SU) e uno dei monocomponenti di Steglujan® non forniscono un adeguato controllo glicemico; - In pazienti già in trattamento con l'associazione ertugliflozin e sitagliptin in compresse separate.

NET in ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Cidofovir	Cidofovir Tillomed® ev 1 fl 75 mg/ml 1 fl 5 ml (€ 514,80 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP	Trattamento della retinite da citomegalovirus (CMV) negli adulti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), senza disfunzioni renali. Deve essere utilizzato solo nel caso in cui altri medicinali siano considerati non idonei.
Dostarlimab	Jemperly® Glaxosmithkline ev 1 fl 50 mg/ml 10 ml (€ 6.272,38 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA	Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da cancro endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di Mismatch Repair (dMMR)/ elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino.
Glasdegib	Daurismo® Pfizer 60 cpr riv 25 mg 30 cpr riv 100 mg (€ 11.193,00 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA	In associazione a citarabina a basse dosi, per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi de novo oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard.
Pemigatinib	Pemazyre® Incyte Biosciences 14 cpr 4,5 mg 14 cpr 9 mg 14 cpr 13,5 mg (€ 6.978,13 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), che ha manifestato una progressione dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica.

<p>Sacituzumab govitecan</p>	<p>Trodely® Gilead Sciences ev 200 mg polvere 1 fl (€ 1.031,40 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.</p>
---	---	---

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Glucarpidase</p>	<p>Voraxaze® SERB ev 1.000 UI/ml 1 fl (€ 50.289,19)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Per ridurre concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età ≥ 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato.</p>
<p>Vaccino anti COVID-19</p>	<p>Comirnaty Original/Omicron Bivalent Pfizer® Prezzo in definizione</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età ≥ 12 anni che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19</p> <p>Deve essere trascorso un intervallo di almeno 3 mesi dall'ultima vaccinazione anti COVID-19 e la somministrazione di tale vaccino.</p>
<p>Vaccino anti COVID-19</p>	<p>Spikevax Bivalent Original/Omicron Moderna® Prezzo in definizione</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età ≥ 12 anni che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19.</p> <p>Deve essere trascorso un intervallo di almeno 3 mesi dall'ultima vaccinazione anti COVID-19 e la somministrazione di tale vaccino.</p>
<p>Vaccino anti COVID-19</p>	<p>Vaccino COVID-19 Valneva® Prezzo in definizione</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-COV-2, in soggetti di età compresa tra 18 e 50 anni. È utilizzato per la vaccinazione primaria</p> <p>Viene somministrato come ciclo di 2 dosi a distanza di 28 giorni.</p>

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
ABIRATERONE Antagonisti ormonali Lo2BX03	Abiraterone Accord®, 120 cpr riv 250 mg	€ 1.851,98	In associazione a prednisone o prednisolone per: <ul style="list-style-type: none"> il trattamento del cancro della prostata resistente alla castrazione metastatico (<i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>, mCRPC) in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente; il trattamento dell'mCRPC in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel; Il trattamento del cancro della prostata ormonosensibile metastatico (<i>metastatic hormone sensitive prostate cancer</i>, mHSPC) ad alto rischio e di nuova diagnosi in associazione a terapia di deprivazione androgenica (<i>androgen deprivation therapy</i>, ADT) in uomini
	Abiraterone Accord®, DR Reddy's 56 cpr riv 500 mg	€ 1.728,51 -47% rispetto a Zytiga® il cui costo è rispettivamente di € 3.474,63 e € 3.242,98	
LACOSAMIDE Antiepilettici No3AX18	Lacosamide Accord®, Aurobindo®,DOC®, EG®, KRKA®, Mylan®, Sandoz®, Teva®, Zentiva®	€ 6,26 € 12,53 € 18,80 € 25,05 € 50,10 € 75,17 € 100,23	1. Come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia. 2. Come terapia aggiuntiva: - nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con epilessia; - nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTCS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica Indicazione rimborsata SSN Come monoterapia e come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti con epilessia <u>che hanno fallito ad un precedente trattamento con levetiracetam o presentino controindicazioni all'uso di levetiracetam</u>
	14 cpr riv 50 mg		
	14 cpr riv 100 mg		
	14 cpr riv 150 mg		
	56 cpr riv 50 mg		
	56 cpr riv 100 mg		
	56 cpr riv 150 mg		
	56 cpr riv 200 mg		
	Classe A RR PT Aifa 1° prescrizione	La differenza di Vimpat® rispetto al farmaco generico è compresa tra € 5,67 ed € 90,67/conf	

<p>LEVOSIMENDAN</p> <p>Stimolanti cardiaci Co1CXo8</p>	<p>Levosimendan Accord®, Kabi®, ev 2,5 mg/ml 5 ml Classe C OSP</p>	<p>€ 1.485,00 Il costo di Simdax® è di € 1.532,74</p>	<p>Trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco cronico grave, in fase di instabilità acuta (ADHF) e laddove la terapia convenzionale non sia sufficiente e in casi dove il supporto di un farmaco inotropo sia considerato appropriato</p>
<p>MELATONINA</p> <p>Ipnotici e sedativi No5CHo1</p>	<p>Melatonina Aurobindo® 30 cpr riv 2 mg ril prol Classe C RR</p>	<p>€ 21,90 -27% rispetto a Cicardin® il cui costo è di € 29,90</p>	<p>Come monoterapia per il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria caratterizzata da una qualità del sonno scadente in pazienti di età ≥ 55 anni.</p>
<p>TRABECETEDINA</p> <p>Citostatici Lo1CXo1</p>	<p>Trabectedina Teva® ev 0,25 mg polv ev 1 mg polv Classe H OSP</p>	<p>€ 334,83 € 1.259,71 -30% rispetto a Yondelis® il cui costo è rispettivamente di € 478,33 e € 1799,59</p>	<p>- Trattamento di pazienti adulti con sarcoma dei tessuti molli avanzato dopo il fallimento di una terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma; - In associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) è indicato per il trattamento di pazienti con cancro ovarico</p>

Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>DIAZEPAM</p> <p>Ansiolitici No5BAo1</p>	<p>Diazepam EG® 25 cpr 2 mg 25 cpr 5 mg 25 cpr 10 mg Classe C RR</p>	<p>€ 5,60 € 6,85 € 8,40 Il costo di Vatron® è rispettivamente € 7,50, € 9,80 e € 11. il costo di Noan® 5 mg è pari a 8,57</p>	<p>Adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento sintomatico dell'ansia. Le benzodiazepine sono indicate solamente nei casi di disturbo grave, debilitante o tale da causare profondo malessere; - trattamento sintomatico della sindrome da astinenza da alcol; <p>Adulti e bambini di età > 6 anni:</p> <p>trattamento sintomatico dello spasmo muscolare scheletrico (infiammazione dei muscoli o delle articolazioni, trauma), compresa spasticità causata da disturbi del neurone motorio superiore (come paralisi cerebrale, paraplegia, nonché atetosi e sindrome della persona rigida).</p>

<p>FENTANIL</p> <p>Opioidi No2AB03</p>	<p>Dogetic Sandoz®, 10 cpr sublinguali 600 mcg 800 mcg</p> <p>Classe A RNR</p>	<p>€ 53,25</p> <p>-37% rispetto a Abstral® il cui costo di è di € 85,05</p>	<p>Gestione del dolore episodico intenso nei pazienti adulti già in terapia a base di oppiacei per il dolore cronico da cancro.</p> <p>Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore cronico persistente diversamente controllato.</p>
---	--	---	---

Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>BECLOMETASONE</p> <p>Glicocorticoidi R03BA01</p>	<p>Beclometasone DOC®, 100 mcg/erogaz 1 cont. 200 dosi</p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 12,26</p> <p>-30% rispetto a Clenil® il cui costo è di</p>	<p>Terapia di mantenimento dell'asma negli adulti e nei bambini, quando è appropriato l'uso di un inalatore dosato pressurizzato</p>

Equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>IDROCORTISONE</p> <p>Glicocorticoidi Ho2AB09</p>	<p>Efmody® 50 cps 5 mg</p> <p>Classe H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (endocrinologo, pediatra)</p>	<p>€ 152,50</p> <p>- 38% rispetto a Plenadren® il cui costo è di € 246,38</p>	<p>Trattamento dell'iperplasia surrenalica congenita (CAH, congenital adrenal hyperplasia) negli adolescenti di età ≥ 12 anni e negli adulti.</p>

<p>LANREOTIDE</p> <p>Somatostatina ed analoghi</p> <p>Ho1CB03</p>	<p>Myrelez®</p> <p>Sc 1 sir 60 mg Sc 1 sir 90 mg Sc 1 sir 120 mg</p> <p>Classe A RR PT PHT</p>	<p>€ 843,71 € 1.030,51 € 1.339,05</p> <p>- 20% rispetto a Ipstyl® il cui costo è rispettivamente di € 1.054,63, € 1.288,14 ed € 1.673,82</p>	<p>1) Trattamento di individui affetti da acromegalia qualora i livelli circolanti di ormone della crescita (GH) e/o fattore di crescita insulino simile 1 (IGF-1) non risultino normalizzati in seguito ad intervento chirurgico e/o radioterapia, o in pazienti che altrimenti necessitano di trattamento medico;</p> <p>2) trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) dell'intestino medio di grado 1, e un sottogruppo di grado 2 (indice Ki67 fino al 10%), pancreatici o di origine non nota laddove siano stati esclusi siti di origine nell'intestino caudale, in pazienti adulti con malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica;</p> <p>3) trattamento dei sintomi associati a tumori neuroendocrini (in particolare carcinoidi).</p>
--	---	--	---

Riclassificazioni dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>PERTUZUMAB/ TRASTUZUMAB</p> <p>Citostatici</p> <p>Lo1XY22</p>	<p>Phesgo® Roche</p> <p>sc 600 + 600 mg 1 fl 10 ml sc 1.200 + 600 mg 1 fl 15 ml</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p>	<p>€ 3.854,28 € 7.259,26</p> <p>prezzo ex-factory</p>	<p>-In associazione con chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, con positività dello status linfonodale, allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva;</p> <p>-in associazione con docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o localmente recidivato non operabile, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.</p> <p>Indicazione terapeutica NON rimborsata SSN</p> <p>In associazione con chemioterapia nel trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva</p>

<p>SELPERCATINIB</p> <p>Inibitori della proteina chinasi</p> <p>Lo1EX22</p>	<p>Retsevmo® Elli Lilly</p> <p>56 cps 40 mg</p> <p>56 cps 80 mg</p> <p>60 cps 80 mg</p> <p>112 cps 80 mg</p> <p>Classe: H</p> <p>Ricetta: RNRL</p> <p>prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>€ 2.159,83</p> <p>€ 4.319,66</p> <p>€ 4.628,21</p> <p>€ 8.639,33</p> <p>prezzo ex-factory</p>	<p>1) Come monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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</p>
<p>TRALOKINUMAB</p> <p>Dermatologici</p> <p>D11AH07</p>	<p>Adtralza® Leo Pharma</p> <p>sc 4 sir 150 mg</p> <p>Classe: H</p> <p>Ricetta: RNRL</p> <p>prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)</p> <p>Scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva</p>	<p>€ 1.155,20</p> <p>prezzo ex-factory</p>	<p>Trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in adulti che sono candidati alla terapia sistemica</p> <p>Indicazione rimborsata SSN</p> <p>In combinazione con i corticosteroidi topici per il trattamento di adulti con dermatite atopica grave (punteggio EASI ≥24) che sono candidati alla terapia sistemica e per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato</p>
<p>VACCINO PNEUMOCOC-CICO 15 VALENTE</p> <p>Vaccini pneumococcici</p> <p>Jo7AL02</p>	<p>Vaxneuvance® MSD</p> <p>Italia</p> <p>im 0,5 ml (€ 110,00)</p> <p>Classe: C</p> <p>Ricetta: RR</p>	<p>€ 110,00</p>	<p>Immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da Streptococcus pneumoniae nei soggetti di età ≥ 18 anni.</p>

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

Dal 16 giugno 2022 al 15 settembre 2022

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

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Comirnaty® e Spikevax®	Utilizzo come seconda dose booster ai dosaggi autorizzati per la dose booster e per età, a distanza di almeno quattro mesi dalla prima dose booster (o da una precedente infezione da SARS-CoV-2), per i soggetti di età uguale o superiore ai 60 anni, e per i soggetti di età uguale o superiore ai 12 anni che presentino specifici fattori di rischio per la progressione a COVID-19 severo.	Modifica inserimento (nuova indicazione)	13/07/2022	Determina del 12/07/2022 pubblicata in G.U. n.161 del 12/07/2022
Evusheld® (associazione di anticorpi monoclonali tixagevimab e cilgavimab)	Trattamento precoce di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 a rischio di progressione ingravescente di COVID-19 nei quali la prescrizione dei farmaci antivirali e degli anticorpi monoclonali autorizzati da EMA per il setting ambulatoriale sia considerata inappropriata dal punto di vista clinico e/ o epidemiologico (in relazione alla circolazione delle varianti virali)	Inserimento	03/08/2022	Determina del 29/07/2022 pubblicata in G.U. n.179 del 02/08/2022
Nuvaxovid®	Completamento del ciclo vaccinale primario o dose booster per i soggetti nei quali, a seguito di una attenta valutazione clinica individuale, l'utilizzo di un vaccino a mRNA sia considerato inapplicabile	Inserimento	03/08/2022	Determina del 29/07/2022 pubblicata in G.U. n.179 del 02/08/2022
Acetilcolina cloruro	Test farmacologico per la valutazione della funzione vascolare coronarica limitatamente all'uso durante le procedure di cateterismo/ coronarografia	Inserimento nell'Allegato 6	06/08/2022	Determina del 28/07/2022 pubblicata in G.U. n.182 del 05/08/2022

<p>Adalimumab (originator o biosimilare)</p>	<p>Trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado moderato-severo in bambini dai 6 anni che: non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale con corticosteroidi e; non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale con 6-MP o AZA e; non hanno risposto in modo adeguato ad un ciclo di terapia con infliximab entro le prime otto settimane di trattamento o; risultino intolleranti o qualora esista una controindicazione medica a tali terapie</p>	<p>Esclusione</p>	<p>06/08/2022</p>	<p>Determina del 28/07/2022 pubblicata in G.U. n.182 del 05/08/2022</p>
<p>Ponatinib (Inclusig®)</p>	<p>Trattamento di I linea, comprendente induzione e consolidamento in associazione o meno alla chemioterapia intensiva dei pazienti adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo ed eleggibili al trapianto allogenico di cellule staminali come terapia di consolidamento post-remissionale e dei pazienti non eleggibili al trapianto allogenico di cellule staminali ma che presentano una performance status o comorbidità che li rendono idonei alla terapia con ponatinib</p>	<p>Inserimento</p>	<p>06/08/2022</p>	<p>Determina del 28/07/2022 pubblicata in G.U. n.182 del 05/08/2022</p>
<p>Rituximab (originator e biosimilare)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento di pazienti adulti con sindrome nefrosica steroide-dipendente o a frequenti recidive in corso di glomerulopatia a lesioni minime o glomerulosclerosi. • Trattamento della sindrome nefrosica idiopatica cortico-sensibile a frequenti recidive o cortico-dipendente in età pediatrica 	<p>Inserimento</p>	<p>06/08/2022</p>	<p>Determina del 28/07/2022 pubblicata in G.U. n.182 del 05/08/2022</p>
<p>Valganciclovir</p>	<p>Trattamento delle infezioni da citomegalovirus in pazienti pediatrici con sintomatologia grave riconducibile all'infezione (prevalentemente ipoacusia neurosensoriale), sia come opzione terapeutica ex novo, sia come mantenimento dopo la terapia iniziale endovenosa con il medicinale ganciclovir</p>	<p>Inserimento nell'Allegato P2</p>	<p>06/08/2022</p>	<p>Determina del 28/07/2022 pubblicata in G.U. n.182 del 05/08/2022</p>