



## IN QUESTO NUMERO



**LA GESTIONE DEL TEV:  
DOMANDE E RISPOSTE PER IL MMG**

PAG. 2



**PILLOLE DALLA LETTERATURA  
STUDIO TIMING: QUANDO INIZIARE I NOAC  
DOPO UN ICTUS ISCHEMICO NEI PAZIENTI CON  
FIBRILLAZIONE ATRIALE?**

PAG. 14



**NOVITÀ DAL MONDO  
REGOLATORIO  
COMUNICATO EMA-HMA  
SULL'INTERCAMBIABILITÀ TRA  
FARMACI BIOSIMILARI**

PAG. 15

## Attualità in terapia

**Romozosumab** per l'osteoporosi severa nelle donne in  
post menopausa

PAG. 18

**Vaccini bivalenti per Sars-Cov-2 (OMICRON BA.4/5)**

PAG. 23

**Nuove entità terapeutiche**

Dal 21/09/2022 al 15/12/2022

PAG. 26

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

Dal 16/09/2022 al 15/12/2022

PAG. 37

## USO APPROPRIATO DEGLI ANTICOAGULANTI NELLA PROFILASSI E TRATTAMENTO DEL TEV: DOMANDE & RISPOSTE PER IL MMG

U. Gallo<sup>1</sup>, L. Scarano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Ulss 6 Euganea

<sup>2</sup>UOC Medicina - P.O. Cittadella, Ulss 6 Euganea

### Acronimi utilizzati nell'articolo

AVK = antagonisti della vitamina K

CECG = calze elastiche a compressione graduata

CSA = centri servizi anziani (c.d. "case di riposo")

DOAC = anticoagulanti diretti (c.d. NAO)

ENF = eparine non frazionate

FPX = fondaparinux

EBPM = eparine a basso peso molecolare

MMG = medico di medicina generale

PPS = Padua Prediction Score

RSA = residenze sanitarie assistite

SSN = servizio sanitario nazionale

TEV = tromboembolismo venoso

TVP = trombosi venosa profonda

TVS = trombosi venosa superficiale

### Introduzione

Il **tromboembolismo venoso** (TEV) è un disturbo cardiovascolare molto comune e si manifesta attraverso due condizioni cliniche: l'**embolia polmonare** (EP) e la **trombosi venosa profonda** (TVP). Queste condizioni sono strettamente correlate tra loro essendo, nella maggior parte dei casi, la prima conseguenza della seconda e, pertanto, inquadrabili in un unico *continuum fisiopatologico*.

Nella popolazione generale l'incidenza di un primo episodio di TEV è di 1-2 casi su 1.000 persone/anno, con valori minimi durante l'infanzia e l'adolescenza (0,005%) ma con un incremento esponenziale sino a 5-25/1000 persone/anno nei pazienti con età >65 anni.<sup>[1]</sup> Nei Paesi occidentali rappresenta, nella popolazione generale, la terza causa di mortalità cardiovascolare a breve termine dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus cerebrale ischemico.<sup>[2]</sup> Dati estrapolati dalla letteratura stimano che il rischio "lifetime" per un individuo di incorrere in un episodio di TEV sia pari a circa l'11%.<sup>[3]</sup> Da non sottovalutare, inoltre, complicanze tardive del TEV quali la sindrome post-trombotica e l'ipertensione polmonare cronica post-embolica.<sup>[4]</sup>

Diversi fattori possono contribuire al rischio di sviluppare un evento tromboembolico venoso. Tali fattori di rischio possono essere suddivisi in:

- fattori persistenti:** età avanzata, fattori ereditari (es. fattore V li Leiden o variante della protrombina), immobilità prolungata, neoplasia, malattie infiammatorie intestinali, storia personale e familiare di pregressi eventi TEV;
- fattori transitori:** traumi o intervento chirurgico, gravidanza, uso di contraccettivi orali, obesità, fumo, infezioni, insufficienza cardiaca, ecc.

Maggiori sono i fattori di rischio che si sommano in uno stesso individuo, maggiore è il suo rischio di sviluppare una TVP e/o una EP. È da rilevare che le condizioni ereditarie note possono determinare uno stato intrinseco di "ipercoagulabilità" ma non sono di per sé una causa di trombosi, salvo che non siano associati altri fattori. Il ricorso invece a procedure chirurgiche o la presenza di condizioni patologiche acute, che riducono temporaneamente la mobilità, rappresentano invece i principali fattori di rischio transitori che possono aumentare il rischio di TEV. In quest'ultimo caso, le linee guida internazionali raccomandano il ricorso ad una appropriata profilassi anticoagulante declinando tempi e razionalità d'impiego dei farmaci a seconda del tipo di intervento chirurgico e/o delle diverse tipologie di pazienti non chirurgici ospedalizzati. La stessa letteratura, inoltre, raccomanda che la decisione di intraprendere una profilassi anticoagulante debba essere **sempre** preceduta da un'appropriata e puntuale **valutazione individuale**, attraverso le caratteristiche personali e la storia familiare, **sia del rischio tromboembolico che di quello emorragico**, possibilmente attraverso l'impiego di score validati (quando disponibili).<sup>[5]</sup>

I farmaci utilizzati nella profilassi e nel trattamento del TEV possono essere suddivisi in **anticoagulanti parenterali ed orali**. A distanza di diversi anni dalla loro commercializzazione, le schede tecniche degli anticoagulanti impiegati nel TEV evidenziano ancora una certa eterogeneità sia per le indicazioni registrate che per i dosaggi proposti per la profilassi. A tutt'oggi, inoltre, alcune indicazioni d'impiego per la profilassi/trattamento del TEV non trovano ancora un'adeguata corrispondenza nelle singole schede tecniche dei medicinali, con conseguenti **prescrizioni "off-label"** che determinano importanti ricadute nella pratica clinica quotidiana sia in termini di responsabilità medico-legale sia di decisione in merito alla decisione di porre o meno il medicinale a carico del SSN.

**Scopo del presente articolo**, articolato con la formula di "Domanda & Risposta", è quello di fornire ai MMG utili informazioni sull'appropriato utilizzo degli anticoagulanti nella profilassi/trattamento del TEV sulla base delle recenti indicazioni fornite dalle recenti **linee di indirizzo regionali** sul tema, con particolare riferimento alla corretta profilassi degli anticoagulanti nei pazienti "non chirurgici" (c.d. pazienti di pertinenza medica), al trattamento della TVP/TVS e agli usi "off-label" degli anticoagulanti iniettivi.<sup>[6]</sup>

## Quesito 1

### Quali sono i metodi per la profilassi e il trattamento del TEV?

Nella profilassi del TEV si possono distinguere diverse opzioni che possono essere utilizzate assieme o in alternativa, a seconda del profilo di rischio tromboembolico ed emorragico del paziente.

#### 1. Metodi generali

Nei pazienti immobilizzati, la stasi venosa può essere contrastata incoraggiando l'esecuzione di alcuni esercizi degli arti inferiori e la *mobilizzazione precoce*, quando possibile.

#### 2. Metodi farmacologici:

- **Profilassi del TEV:** sempre **raccomandata nei pazienti con elevato rischio tromboembolico**. Da numerosi anni la profilassi farmacologica del TEV si avvale dell'uso di anticoagulanti iniettivi quali le eparine non frazionate (ENF), le eparine a basso peso molecolare (EBPM) e il fondaparinux (FPX). Rispetto alle prime, le EBPM e il FPX presentano alcuni vantaggi correlati sia ad un profilo farmacocinetico più prevedibile, che ne consente un'unica somministrazione giornaliera, sia un ridotto rischio trombocitopenico.
- **Trattamento del TEV:** per quanto riguarda il trattamento del TEV, per decenni gli antagonisti della vitamina K o AVK [warfarin (Coumadin®) e acenocumarolo (Sintrom®)] hanno rappresentato la terapia anticoagulante di elezione. Nell'ultimi anni, a questi farmaci, si sono affiancati gli anticoagulanti diretti (DOAC o NAO) distinti a loro volta in inibitori diretti del fattore Xa o xabani [rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®)] e inibitori diretti della trombina [dabigatran (Pradaxa®)].

#### 3. Metodi meccanici

Le calze elastiche a compressione graduata, CECG (c.d. "calze antitrombo"), possono rappresentare un'opzione per la profilassi nei pazienti a rischio di TEV con controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica a causa della concomitante presenza di un elevato rischio emorragico. Nei pazienti chirurgici, le CECG possono essere usate in combinazione con la profilassi farmacologica allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP. Controindicazioni al loro uso sono la presenza di arteriopatie agli arti inferiori, neuropatie periferiche o dermatiti.

## Quesito 2

- **Come valutare il rischio tromboembolico e il rischio emorragico di un paziente che affersce all'ambulatorio della Medicina Generale per una patologia acuta non chirurgica?**
- **Quale anticoagulante usare e con quali dosaggi?**
- **Per quanto tempo?**

Alcuni assistiti di pertinenza della Medicina Generale potrebbero necessitare di una profilassi tromboembolica per la comparsa di eventi acuti quali, ad esempio, un'importante patologia infettiva (es. broncopolmonite, infezione delle vie urinarie complicata), un aggravamento dello scompenso cardiaco o di una BPCO. Per quanto riguarda i pazienti ambulatoriali con infezione da Covid-19 sintomatica ma clinicamente stabile e non associata ad altri fattori di rischio, la profilassi con EBPM non ha ottenuto alcun beneficio rispetto al placebo né in termini di mortalità, che di ospedalizzazione, che di eventi TEV.<sup>[7]</sup> Le suindicate situazioni possono comportare un **temporaneo allettamento** del paziente (non inferiore a 3 giorni) e la necessità di valutare l'avvio di una profilassi anticoagulante, previa valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico. È importante sottolineare che queste persone rappresentano una popolazione molto eterogenea a causa del differente grado di fragilità e che **gli score di seguito proposti sono stati validati in pazienti ricoverati in reparti internistici a causa di una patologia acuta**.

- **Valutazione del rischio di TEV:** le linee di indirizzo regionali raccomandano la stratificazione del rischio tromboembolico effettuata attraverso il *Padua Prediction Score* (**Tabella 1**). Questo algoritmo permette di classificare il rischio individuale di TEV in due categorie: basso (<4 punti; rischio TEV  $\approx 0,3\%$ ) o alto ( $\geq 4$  punti; rischio TEV  $\approx 6,7\%$ ).<sup>[8]</sup>
- **Valutazione del rischio emorragico:** per la valutazione del rischio emorragico, in questa tipologia di pazienti, è raccomandato l'utilizzo dell'*IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score* (**Tabella 2**). Questo algoritmo permette di stratificare il rischio individuale di sanguinamento in due categorie: basso (<7 punti; rischio sanguinamento maggiore  $\approx 0,4\%$ ) o alto ( $\geq 7$  punti; rischio sanguinamento maggiore  $\approx 4,1\%$ ).<sup>[9]</sup>

La valutazione del rischio di TEV e di quello emorragico permette di stratificare i pazienti nelle seguenti categorie:

1. **Rischio di TEV basso (score PPS <4):** nessuna profilassi farmacologica o meccanica.
2. **Rischio TEV alto (score PPS  $\geq 4$ ) e rischio emorragico basso (score IMPROVE <7):** profilassi farmacologica con EBPM o FPX o ENF. In pazienti ad altissimo rischio tromboembolico può essere prevista anche l'aggiunta di una profilassi meccanica con calze elastiche a compressione graduata (CECG).
3. **Rischio TEV alto (score PPS  $\geq 4$ ) e rischio emorragico alto (score IMPROVE  $\geq 7$ ):** profilassi meccanica con CECG. Se il rischio emorragico si riduce e il rischio di TEV resta elevato, si può valutare l'avvio di una profilassi farmacologica. Si suggerisce, tuttavia, che la valutazione delle azioni da intraprendere in questa particolare categoria di pazienti dovrebbe essere effettuata in accordo con uno specialista di riferimento.

Nella **Figura 1** è riportato l'algoritmo decisionale da adottare nel paziente allettato con patologia acuta mentre nella **Tabella 3** sono elencati gli anticoagulanti iniettivi da utilizzare con i relativi dosaggi consigliati da scheda tecnica e la durata della profilassi che **non deve superare i 14 giorni di trattamento**.

**Tabella 1.** Valutazione del rischio TEV nel paziente non chirurgico: il “Padua Prediction Score”.

Fattori di rischio	Punteggio
Cancro attivo <sup>(1)</sup>	3
Pregresso TEV (con l’esclusione della trombosi venosa superficiale)	3
Mobilità ridotta <sup>(2)</sup>	3
Trombofilia nota <sup>(3)</sup>	3
Trauma e/o chirurgia recente (≤ 1 mese)	2
Età ≥ 70 anni	1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	1
Infarto miocardico acuto o ictus cerebrale ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatologica	1
Obesità (BMI ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup> )	1
Terapia ormonale in corso	1
<b>Punteggio complessivo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punteggio &lt;4: basso rischio di TEV</li> <li>• Punteggio ≥4: alto rischio di TEV</li> </ul>	

1.Presenza di metastasi locali o distanti e/o chemioterapia o radioterapia effettuata negli ultimi 6 mesi.

2.Immobilitazione a letto o possibilità di accedere solo al bagno (sia per limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni.

3.Portatori di difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, fattore Leiden, mutazione G20210A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

**Tabella 2.** Valutazione del rischio emorragico nel paziente non chirurgico: lo “score IMPROVE”

Fattori di rischio	Punteggio
Insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m <sup>2</sup> )	1
Sesso maschile	1
Età 40-84 anni (vs < 40 anni)	1,5
Cancro attivo	2
Malattia reumatologica	2
Catetere venoso centrale	2
Ricovero in unità di terapia intensiva /area critica	2,5
Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/m <sup>2</sup> )	2,5
Insufficienza epatica (INR > 1,5)	2,5
Età ≥ 85 anni (vs < 40 anni)	3,5
Conta piastrinica < 50 X 10 <sup>9</sup> /L	4
Emorragia recente (entro 3 mesi)	4
Ulcera gastroduodenale in fase attiva	4,5
<b>Punteggio complessivo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;7 punti = basso rischio di sanguinamento</li> <li>• ≥ 7 punti = aumentato rischio di sanguinamento</li> </ul>	

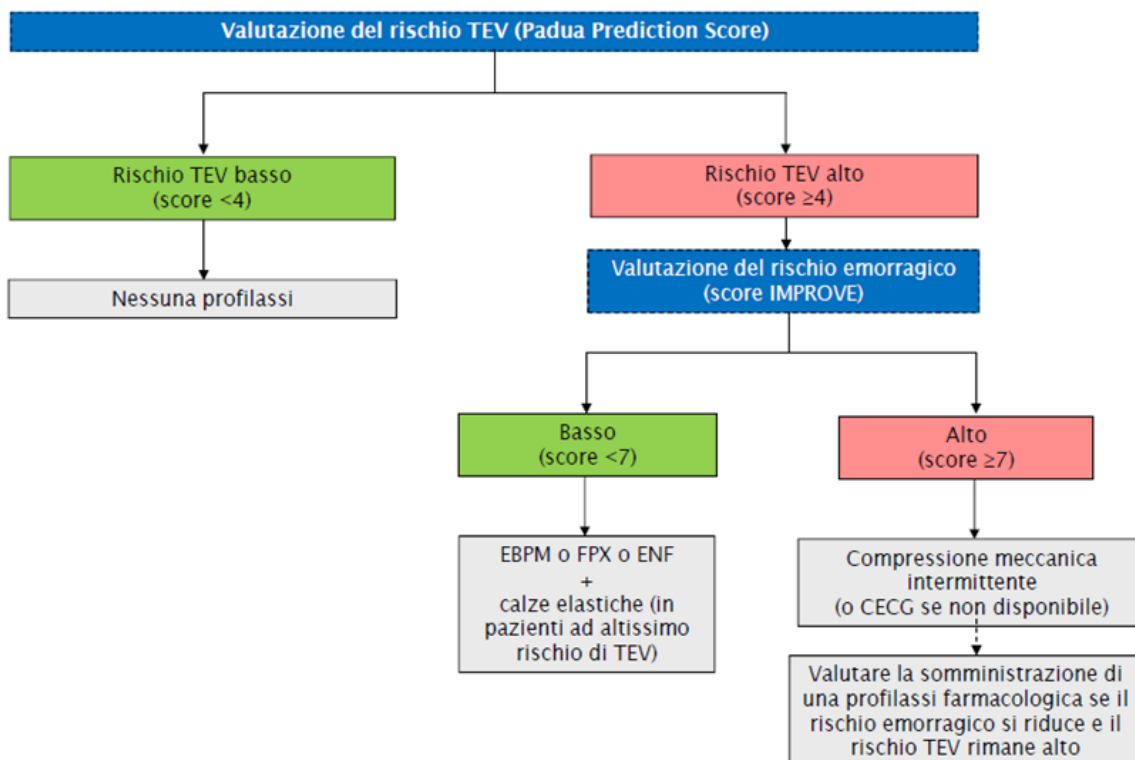
**Tabella 3.** Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV nel paziente medico (“non chirurgico”)

Medicinale	Dose/die	Durata profilassi <sup>(1)</sup>
<b>Enoxaparina</b> (Clexane <sup>®</sup> , Inhixa <sup>®</sup> , Enoxaparina Rovi Ghemaxan <sup>®</sup> , Rovinadil <sup>®</sup> )	4.000 UI	7-14 giorni
<b>Parnaparina sodica</b> (Fluxum <sup>®</sup> )	4.250 UI	
<b>Fondaparinux sodico</b> (Arixtra <sup>®</sup> )	2,5 o 1,5 mg <sup>(2)</sup>	
<b>Eparina non frazionata</b>	5.000 UI x 2-3/die	
<b>Bemiparina</b> (Ivor <sup>®</sup> )	non indicata	-
<b>Nadroparina</b> (Fraxiparina <sup>®</sup> , Seleparina <sup>®</sup> )	non indicata	-

1. In casi selezionati di prolungamento dell'immobilizzazione la profilassi potrà essere estesa oltre i 14 giorni. In ogni caso la terapia farmacologica non può essere continuativa e l'eventuale prolungamento oltre i 28 giorni non è raccomandato. In questi casi la prescrizione dovrà attenersi a quanto previsto dalla normativa vigente in tema di uso “off-label” dei medicinali (consenso informato e farmaco non a carico del SSN).

2. Fondaparinux 1,5 mg nel caso di insufficienza renale moderata (clearance creatinina 20-50 ml/min). Non raccomandato nei pazienti nel caso di insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m<sup>2</sup>). Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance creatinina <20 ml/min).

**Figura 1.** Algoritmo decisionale per la profilassi del TEV nel paziente medico (“non chirurgico”)



### Quesito 3

#### Come valutare i pazienti cronicamente allettati a domicilio o istituzionalizzati?

Le persone cronicamente allettate a domicilio o istituzionalizzate (ospiti di centri servizi anziani, CSA o di residenze sanitarie assistite, RSA) rappresentano una classe di pazienti molto diversificata dal punto di vista clinico. Nonostante la loro similitudine con i pazienti ricoverati nei reparti di pertinenza medica (non chirurgica), attualmente sono disponibili poche indagini condotte in questi ambiti assistenziali volti a valutare il rischio di tromboembolico ed emorragico. Le linee di indirizzo regionali propongono quanto di seguito riportato.

- **Valutazione del rischio di TEV:** nei pazienti anziani in dimissione ospedaliera, e successivamente allettati a domicilio o in CSA/RSA, il rischio di TEV aumenta e risulta compreso tra l'1% e il 2,4%, una percentuale simile a quella osservata nei pazienti geriatrici ricoverati in area medica. Non sono attualmente disponibili studi di buona qualità metodologica condotti in soggetti allettati a domicilio o in CSA/RSA che abbiano valutato il profilo rischio/beneficio di un'anticoagulazione protratta nel lungo termine. A questo proposito, le linee di indirizzo regionali, in analogia alle raccomandazioni ACCP e alle schede tecniche di tutti gli anticoagulanti iniettivi, suggeriscono che *“la presenza della sola immobilità prolungata non deve costituire da sola un'indicazione alla profilassi continuativa”*. Pertanto, nel paziente cronicamente allettato a domicilio o in CSA/RSA, viene suggerito di **non praticare un uso routinario della profilassi anticoagulante**. Solo in caso di insorgenza di una patologia acuta (es. infezioni, riacutizzazioni di scompenso cardiaco o BPCO, ecc.) si potrà applicare anche su questa popolazione il *Padua Prediction Score* (**Tabella 1**) per la valutazione del rischio di TEV al fine di considerare l'eventuale impiego di una profilassi farmacologica che, di norma, non dovrà superare i 14 giorni di terapia.
- **Valutazione del rischio emorragico:** in analogia alle considerazioni effettuate nel precedente quesito, per la valutazione del rischio emorragico, le linee di indirizzo regionali suggeriscono l'utilizzo dell'*IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score* (**Tabella 2**).

Per particolari tipologie di pazienti (es. soggetto ad alto rischio tromboembolico ed emorragico) è auspicabile una valutazione multidisciplinare del caso clinico con uno specialista di riferimento.

### Quesito 4

- **Quale è la gestione del paziente sottoposto a intervento di chirurgia ortopedica maggiore?**
- **Quale anticoagulante usare e con quali dosaggi?**
- **Per quanto tempo?**

Nella **Tabella 4** sono riportati gli interventi di chirurgia ortopedia maggiore che comprendono la frattura di femore, la chirurgia di protesi dell'anca e quella di ginocchio.

- **Valutazione del rischio di TEV:** in tutti gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore il solo rischio tromboembolico correlato all'intervento supera il rischio associato all'eventuale presenza di fattori individuali predisponenti. In questa popolazione il rischio di TEV è importante ( $\approx 4,3\%$ ) e si mantiene elevato anche nei giorni successivi l'intervento.<sup>[5]</sup> Non sono pertanto identificati criteri di stratificazione del rischio di TEV e si raccomanda una profilassi farmacologica prolungata **fino ad un massimo di 35 giorni dopo l'intervento**.
- **Valutazione del rischio emorragico:** attualmente non esiste uno score validato per la stratificazione del rischio emorragico ma solo un elenco di fattori di rischio individuali e correlati all'intervento da considerare per decidere il tipo di profilassi da utilizzare (meccanica o farmacologica).

Anche in questo caso, i pazienti con elevato rischio emorragico dovranno essere oggetto di una valutazione condivisa con lo specialista di riferimento per definire se avviare solo una profilassi meccanica iniziale e quando eventualmente intraprendere quella farmacologica (sempre consigliata se il rischio emorragico si riduce).

Nella **Tabella 5** sono elencati gli anticoagulanti (iniettivi o orali) da utilizzare nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica maggiore (alto rischio) con i relativi dosaggi consigliati da scheda tecnica e la durata di trattamento.

**Tabella 4.** Classificazione degli interventi ortopedici

Chirurgia ortopedica maggiore	Chirurgia ortopedica minore
Artroprotesi (sostituzione completa di un'articolazione)	Artroscopie senza finalità ricostruttiva
Endoprotesi (sostituzione parziale di un'articolazione)	Correzioni di deformità su piccoli segmenti scheletrici (per es. alluce valgo, dita a martello)
Revisioni protesiche	Tenolisi (per es. dito a scatto)
Colonna vertebrale (deformità, oncologia, mielo-radicolopatie)	Asportazione di neoformazioni benigne di piccole dimensioni (per es. cisti del polso)
Osteotomie correttive (segmenti scheletrici maggiori/deformità primitive e secondarie)	Interventi su parti molli
Ricostruzioni capsulo-legamentose (artroscopiche e aperte)	Esostosectomie
Ricostruzioni tendinee (artroscopiche e aperte)	Svuotamento di raccolte
Resezioni e ricostruzioni oncologiche	Neurolisi (per es. tunnel carpale)
Artroplastiche biologiche	Piccole biopsie
Artrodesi	
Disarticolazioni/amputazioni (segmenti scheletrici maggiori)	
Pseudoartrosi	
Osteomieliti	

**Tabella 5.** Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica minore e maggiore

Medicinale	Chirurgia ortopedica minore		Chirurgia ortopedica maggiore	
	Dose/die	Durata profilassi	Dose/die	Durata profilassi
<b>Bemiparina</b> (Ivor <sup>®</sup> )	non indicata		3.500 UI/die	fino a 35 gg
<b>Enoxaparina</b> (Clexane <sup>®</sup> , Inhixa <sup>®</sup> , Enoxaparina Rovi <sup>®</sup> , Ghemaxan <sup>®</sup> , Rovinadil <sup>®</sup> )	2.000 UI/die	7-10 giorni (fino a mobilizzazione)	4.000 UI/die	fino a 35 gg
<b>Nadroparina</b> (Seledie <sup>®</sup> , Seleparina <sup>®</sup> , Fraxiparina <sup>®</sup> , Fraxodi <sup>®</sup> )	in base al peso corporeo	almeno 10 giorni (fino a mobilizzazione)	in base al peso corporeo	fino a 35 gg
<b>Parnaparina</b> (Fluxum <sup>®</sup> )	non indicata		4250 UI/die	fino a 35 gg
<b>Fondaparinux</b> (Arixtra <sup>®</sup> )	non indicato		2,5 mg/die o 1,5 mg/die <sup>[1]</sup>	fino a 35 gg
<b>Dabigatran</b> (Pradaxa <sup>®</sup> )	non indicato		110 mg/bid <sup>[2]</sup> <sup>[3]</sup> o 75 mg/bid <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup>	CPG: 10 gg CPA: 28-35 gg <sup>[4]</sup>
<b>Rivaroxaban</b> (Xarelto <sup>®</sup> )	non indicato		10 mg/die <sup>[2]</sup>	CPG: 14 gg CPA: 35 gg <sup>[4]</sup>
<b>Apixaban</b> (Eliquis <sup>®</sup> )	non indicato		2,5 mg/bid <sup>[2]</sup>	CPG: 10-14 gg CPA: 32-38 gg <sup>[4]</sup>
<b>Edoxaban</b> (Lixiana <sup>®</sup> )	non indicato			
<b>Warfarin</b> (Coumadin <sup>®</sup> )	non è indicato per un impiego routinario a causa sia della sua minore efficacia rispetto alle eparine che alla difficoltà di gestione e monitoraggio			
<b>Eparine non frazionate</b> (ENF)	5.000 UI x 2-3/die			

1. Dosaggio da utilizzare nel caso di insufficienza renale moderata. Il trattamento non è invece raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (per i valori di riferimento v. schede tecniche).

2. Non prescrivibile dal MMG ma solo da centri ospedalieri o specialista ortopedico/fisiatra.

3. Prevista "dose di carico" (v. scheda tecnica).

4. CPG = chirurgia protesica del ginocchio; CPA = chirurgia protesica dell'anca.

### Quesito 5

- **Quale è la gestione del paziente sottoposto a intervento di chirurgia ortopedica minore?**
- **Quale anticoagulante usare e con quali dosaggi?**
- **Per quanto tempo?**

Questa categoria di pazienti presenta, generalmente, un rischio di TEV inferiore rispetto ai soggetti sottoposti a interventi ortopedici maggiori. Nella **Tabella 4** sono evidenziati riportati gli interventi di chirurgia ortopedia minore tra i quali sono ricomprese le artroscopie (senza finalità ricostruttive) e le correzioni di deformità su piccoli segmenti scheletrici (es. alluce valgo).

- **Valutazione del rischio di TEV:** per la valutazione del rischio di TEV correlato agli interventi ortopedici minori la stratificazione del rischio tromboembolico deve essere effettuata dallo specialista ortopedico sulla base del tipo di intervento effettuato e della puntuale valutazione di eventuali fattori di rischio individuali.
- **Valutazione del rischio emorragico:** anche per questa tipologia di pazienti non esiste uno score validato per la stratificazione del rischio emorragico ma solo un elenco di fattori di rischio individuali e correlati all'intervento da considerare per decidere il tipo di profilassi da utilizzare.

Nella **Tabella 5** sono elencati gli anticoagulanti iniettivi da utilizzare nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica minore (rischio moderato) con i dosaggi consigliati da scheda tecnica e la durata di trattamento.

### Quesito 6

#### **Quale è la gestione del paziente ortopedico non chirurgico con lesioni traumatiche dell'arto inferiore (es. portatore di gesso o tutore)?**

I soggetti con trauma non chirurgico dell'arto inferiore (es. pazienti gessati o portatori di tutori) rappresentano una classe di pazienti ampiamente eterogenea dal punto di vista clinico. In letteratura, il rischio di TEV associato all'immobilizzazione di un arto inferiore varia ampiamente a seconda del disegno dello studio e alla definizione dell'evento (TVP asintomatiche o sintomatiche). Nel paziente con trauma non chirurgico dell'arto inferiore si raccomanda, da parte dello specialista ortopedico, la stratificazione del rischio tromboembolico attraverso l'uso dell'algoritmo *L-TRiP(cast) score*. Lo score, realizzato sulla base di un vasto studio caso-controllo condotto su circa 10.500 soggetti con gessatura, ha identificato una serie di variabili predittive, correlate ad un aumentato rischio di TEV. I pazienti con un punteggio totale <9 punti sono stati identificati come pazienti a basso rischio, ad alto rischio i soggetti con punteggio  $\geq 9$  punti.<sup>[10]</sup>

A questo proposito si precisa che nessun anticoagulante iniettivo presenta l'indicazione in scheda tecnica per la profilassi tromboembolica in questa tipologia di pazienti (uso "off-label") e, pertanto, **il farmaco non può essere posto a carico del SSN**. Si rileva, infine, la necessità della raccolta del consenso informato da parte del paziente ai sensi della Legge 94/98 in materia di utilizzo "off-label" di medicinali.<sup>[11]</sup>

### Quesito 7

- Qual è la gestione della TVP/EP nel paziente non oncologico emodinamicamente stabile (1° episodio)?
- Quale anticoagulante usare e con quali dosaggi?
- Per quanto tempo?

La prevalenza di TVP nella popolazione generale è stimata essere pari a 1-2 casi/1.000 abitanti; tale valore aumenta progressivamente con l'invecchiamento fino a raggiungere i 13 casi/1.000 abitanti nei soggetti con età >65 anni.<sup>[1]</sup>

Circa i 2/3 di casi di TEV sono rappresentati da trombosi venose profonde distinte in prossimali (≈80%), con localizzazione a partire dalla vena poplitea e responsabili della maggior parte degli eventi embolici, e distali (≈20%) ossia trombosi che si verificano al di sotto di questo livello. Il 60% dei casi di TVP riconoscono una causa specifica detti "fattori provocanti" (chirurgia, trauma, neoplasia); il rimanente 40% è invece di "natura idiopatica".<sup>[12]</sup>

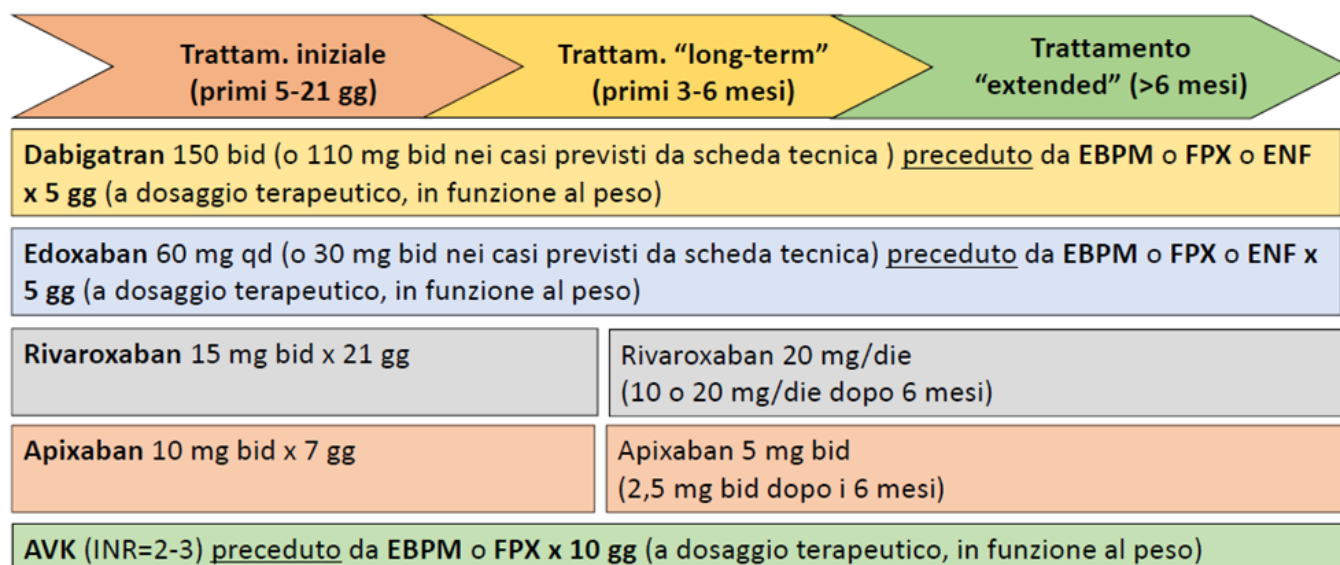
La TVP rappresenta un importante fattore di rischio per il successivo sviluppo di EP e/o di complicazioni nel breve-medio termine (es. estensione del trombo, manifestazioni di recidive) o a lungo termine (es. comparsa di una sindrome post-trombotica agli arti inferiori). In linea generale si può affermare che il profilo rischio/beneficio di un trattamento anticoagulante in corso di TVP è favorevole nei primi 3 mesi di terapia mentre, oltre tale periodo, dovrà essere attentamente valutato il rischio emorragico del singolo paziente.

Il trattamento della TVP, nel paziente non oncologico, è classicamente suddiviso nelle seguenti tre fasi (v. **Figura 2**):

1. **Terapia iniziale:** riferita ai **primi 5-21 giorni** di terapia (a seconda dello schema di trattamento), ha l'obiettivo di prevenire la mortalità, l'estensione del trombo, l'embolizzazione e di ridurre il rischio di recidiva precoce. Questa prima fase prevede la somministrazione di: a) EBPM o FPX o ENF fino a 10 giorni in embridazione con AVK o b) EBPM o FPX o ENF fino a 5 giorni, sostituite poi con dabigatran o edoxaban o c) apixaban o rivaroxaban, secondo gli schemi previsti dalle rispettive schede tecniche.
2. **Terapia "long-term":** che arriva **fino a 3-6 mesi** dall'evento acuto, il cui obiettivo è quello di ridurre il rischio di recidive associate all'evento e le cosiddette recidive "tardive" (presenti fino al 50% in caso di assenza di terapia).
3. **Terapia "extended":** che va **oltre 6 mesi** e riguarda quei pazienti ritenuti a rischio persistente di nuovi episodi di TEV (valutando, in ogni caso, il profilo rischio/beneficio della prosecuzione del trattamento per ciascun individuo).

Nella **Tabella 6** sono elencati gli anticoagulanti indicati per il trattamento del tromboembolismo e la prevenzione delle recidive con i rispettivi dosaggi e durata della terapia.

**Figura 2.** Schema di trattamento farmacologico del TEV nel paziente non oncologico (emodinamicamente stabile)



**Tabella 6.** Dosaggi e durata della terapia degli anticoagulanti nel trattamento del TEV

Medicinale	Dose/die	Durata
Warfarin (Coumadin®)	sulla base dell'INR (2-3)	almeno 3 mesi
Eparina non frazionata	sulla base del pTT	fino a 10 giorni <sup>(1)</sup>
Bemiparina sodica (Ivor®)	in funzione al peso	fino a 10 giorni <sup>(1)</sup>
Enoxaparina sodica (Clexane®, Inhixa®, Enoxaparina Rovi®, Ghemaxan®, Rovinadil®)	in funzione al peso	
Nadroparina calcica (Fraxiparina®, Seleparina®, Seledie®, Fraxodi®)	in funzione al peso	
Parnaparina sodica (Fluxum®)	in funzione al peso	
Fondaparinux (Arixtra®)	in funzione al peso	
Dabigatran (Pradaxa®) <sup>(2)</sup>	150 mg x 2 o 110 mg x 2 <sup>(3)</sup>	almeno 3 mesi
Rivaroxaban (Xarelto®) <sup>(2)</sup>	30 mg x 3 sett. seguiti da 20 mg <sup>(4)</sup>	
Apixaban (Eliquis®) <sup>(2)</sup>	20 mg x 7 gg seguiti da 5mg x 2 <sup>(4)</sup>	
Edoxaban (Lixiana®) <sup>(2)</sup>	60 mg o 30 mg <sup>(3)</sup>	

1. Tempo necessario all'embricazione con successiva terapia anticoagulante orale.

2. I DOAC nel trattamento del TEV sono prescrivibili dal MMG solo su Piano Terapeutico di un Centro autorizzato

3. Riduzione della dose secondo i casi riportati in scheda tecnica.

4. Dosaggi riferiti al trattamento del TEV. Per la prevenzione delle recidive di TEV fare riferimento alle rispettive schede tecniche.

## Quesito 8

- Qual è la gestione della trombosi venosa superficiale (TVS)?
- Quale anticoagulante usare e con quale dosaggio?
- Per quanto tempo?

La TVS è una condizione clinica tradizionalmente considerata come benigna e, pertanto, meno studiata della TVP, ma che si manifesta in realtà con una incidenza più alta (0,1-0,2%). In quasi 9 casi su 10 il fattore eziologico scatenante è la presenza di vene varicose (soprattutto grande safena).<sup>[13]</sup>

La TVS, raramente idiopatica, è associata generalmente ad un quadro di insufficienza venosa cronica, neoplasia, trombofilia congenita, gravidanza, terapia estroprogestinica, obesità e anamnesi di pregresse TVP. L'interesse clinico nella diagnosi e trattamento della TVS si basa sulla potenziale gravità correlata al rischio di estensione del trombo al distretto venoso profondo sia attraverso la giunzione safeno-femorale sia attraverso quella safeno-poplitea. A questo proposito, revisioni sistematiche di letteratura indicano che 1 paziente su 5 con TVS manifesta successivamente una TVP.<sup>[14]</sup>

L'unico anticoagulante iniettivo con l'indicazione per il trattamento della TVS degli arti inferiori (di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagini ultrasonografica) è il **fondaparinux alla dose di 2,5 mg al giorno**. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni fino ad un **massimo di 45 giorni** nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche.<sup>[15]</sup>

## Quesito 9

### Quali sono gli usi “off-label” degli anticoagulanti rimborsati dal SSN e quali sono le modalità per la loro prescrizione?

- Alcuni utilizzi “off-label”, limitatamente alle EBP e inseriti nell’elenco dei medicinali previsti dalla Legge 648/96.<sup>[16]</sup> Tale disposizione prevede l’erogazione delle EBPM **solo attraverso l’erogazione diretta da parte delle strutture pubbliche** (Farmacie Ospedaliere e/o Distretti, a seconda delle modalità distributive adottate da ciascuna Azienda Ulss).
  - Di seguito sono riportati gli usi “off-label” rimborsati nell’ambito della sopraindicata normativa:
- Profilassi delle trombosi venose profonde in **pazienti oncologici ambulatoriali o in pazienti con mieloma multiplo ad elevato rischio di TEV** (con condizione che l’indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo).
- Pazienti **portatori di valvole meccaniche** in terapia con AVK e INR<1,5.
- Profilassi del TEV in **pazienti in terapia con AVK per manovre chirurgiche e/o invasive** (c.d. “terapia ponte” o “bridging”). Sono esclusi dalla rimborsabilità, in quanto la “terapia ponte” non è ritenuta appropriata, i soggetti sottoposti a procedure con basso rischio di sanguinamento come procedure dermatologiche minori (es. escissione di tumori basali, cheratosi attiniche e nevi), interventi di cataratta con anestesia topica, avulsioni dentarie semplici, biopsie ossee. Si precisa che **nei pazienti in terapia con anticoagulanti diretti (c.d. NAO) non è necessaria alcuna terapia ponte** ma è sufficiente la sospensione del farmaco diversificata a seconda del rischio di sanguinamento dell’intervento e della funzionalità renale del paziente.
- Donne in gravidanza o puerperio ad elevato rischio tromboembolico** quali: pazienti con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi, con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, portatrici di valvole meccaniche, anamnesi di pregresso TEV idiopatico o in corso di trattamento con estroprogestinici, pregressi aborti ricorrenti in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita, anamnesi di pregressa morte endouterina o di pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco placentare. Per queste pazienti è indispensabile la raccolta e la trasmissione ad AIFA di un monitoraggio trimestrale e, pertanto, la prescrizione può essere effettuata esclusivamente da parte dello specialista dipendente o accreditato con il SSN.
- Infine, a conclusione del presente contributo, si ritiene utile riassumere nella **Tabella 7** le modalità per la corretta prescrizione degli anticoagulanti iniettivi in Medicina Generale.

**Tabella 7.** Tabella riassuntiva sulle modalità di prescrizione/erogazione degli anticoagulanti iniettivi

Indicazione	Anticoag. prescrivibile	Modalità di erogazione	Durata
Chirurgia ortopedica maggiore	EBPM/FPX	DPC	fino a 35 giorni
Chirurgia ortopedica minore	EBPM	DPC	fino a 10 giorni
Chirurgia maggiore non ortopedica	EBPM	DPC	fino a 10 giorni (28 giorni per pazienti sottoposti a chirurgia oncologica addominale o pelvica)
Paziente medico (“non chirurgico”)	EBPM/FPX	DPC	7-14 giorni
Trattamento TVP <sup>(1)</sup>	EBPM/FPX	DPC	5-10 giorni
Trattamento TVS arti inferiori	FPX (2,5 mg)	DPC	fino a 45 giorni
Terapia ponte in pazienti in terapia con AVK <sup>(2)</sup>	EBPM	Solo distribuzione diretta	N. di conf. sufficienti all’intervento
Profilassi TEV paziente oncologico (su indicazione dell’oncologo o ematologo) <sup>(2)</sup>	EBPM	Solo distribuzione diretta	Fino a permanenza del rischio
Profilassi gravidanza rischio TEV - (il MMG non può ricettare) <sup>(2)</sup>	EBPM (solo specialista)	Solo distribuzione diretta	Tutto il periodo della gravidanza e del puerperio
Altre indicazioni (ricetta “bianca” con scritto “farmaco non rimborsato dal SSN”) <sup>(2)</sup>	A carico del paziente	Farmacie territorio con onere economico a carico del cittadino	-

1. v. anche Figura 2 su gestione della terapia iniettiva nella fase di trattamento iniziale, diversificata a seconda dell’anticoagulante orale.  
 2. Usi “off-label”: necessità di acquisire il consenso informato scritto da parte del paziente.

## Bibliografia

1. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020; 135(5):305-316.
2. Beckman, MG, et. al. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 6454; 72:S839-501.
3. Konstantinides A, Torbicki A, Agnelli G et al. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35:3033-80.
4. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012; 379: 1835-46.
5. American College of Chest Physicians (ACCP). Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. *Chest*. 2012; 141(2): 1S-801S.
6. Decreto n. 61 del 02.05.2022. Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo venoso. Disponibile al sito: [www.regione.veneto.it/web/sanita/linee-di-indirizzo-regionale1](http://www.regione.veneto.it/web/sanita/linee-di-indirizzo-regionale1) (accesso verificato il 18.12.2022).
7. Cools F et al for the ETHIC Investigators. Thromboprophylactic low-molecular-heparin versus standard of care in unvaccinated, at risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Hemat*. 2022; [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00173-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00173-9).
8. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 2450-7.
9. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011; 139(1):69-79.
10. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, et al. Venous thrombosis risk after cast immobilization of the lower extremity: derivation and validation of a clinical prediction score, L-TRIP(cast), in three population-based-case-control-studies. *PLoS Med*. 2015; 12: e1001899.
11. Legge 8 aprile 1998, n. 94. Conversione in legge, con modificazioni del DL 17.02.98 n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e alter misure in materia sanitaria. *GU n. 86 del 14.04.1998*.
12. Heit GA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(8):464-74.
13. Nasr H. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ*. 2015; 350:h2039 doi: 10.1136/bmj.h2039.
14. Di Minno D, Ambrosino P, Tremoli E et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(5):964-72.
15. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(13): 1222-32.
16. Legge 23 dicembre 1996, n. 648. Conversione in legge del DL 21.10.1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996. *GU n. 23.12.1996*. Disponibile al sito: [www.aifa.gov.it/legge-648-96](http://www.aifa.gov.it/legge-648-96) (accesso verificato il 18.12.2022).

# PILLOLE DALLA LETTERATURA

## Studio TIMING:

Qual è il momento migliore per iniziare il trattamento con i Nuovi Anticoagulanti Orali (NOAC), dopo un ictus ischemico nei pazienti con fibrillazione atriale?

Baviera Marta<sup>1</sup>, Battaglia Alessandro<sup>2</sup>, Adami Alessandro<sup>3</sup>, Joppi Roberta<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

<sup>2</sup>MMG

<sup>3</sup>UO Neurologia IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria

<sup>4</sup>UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS9

### Criteri di inclusione



Età ≥ 18 anni

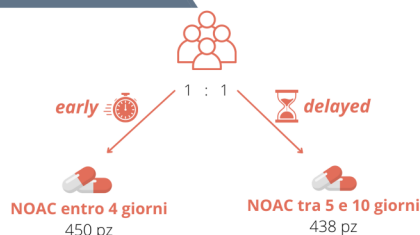


Fibrillazione atriale



Ictus ischemico (entro 72 ore)

### Materiale & Metodi



Pazienti arruolati registrati sullo Swedish Stroke Register

**Trial design**  
Studio randomizzato, controllato, multicentrico, open-label, di non-inferiorità

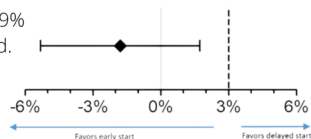
**Outcome primario**  
Recidiva di ictus ischemico, emorragia intracerebrale sintomatica o morte per qualunque causa entro 90 giorni dall'evento ictus

### Risultati

#### Analisi ITT

Endpoint primario raggiunto dal 6,89% dei pz early vs l'8,68% dei pz delayed.

Differenza Rischio Assoluto: -1,79% (95%CI: -5,31%; 1,74%)



#### Analisi PP

- **Endpoint primario:** 6,65% dei pz early vs 7,54% pz delayed. Risk difference: -0,89% (95%CI: -4,41%; 2,63%)
- **Recidive stroke ischemico:** 3,09% vs 4,02% Risk difference: -0,93% (95%CI: -3,47%; 1,61%)
- **Rischio di morte per ogni causa:** 4,51% vs 4,77% Risk difference: -0,26% (95%CI: -3,15%; 2,62%)

### Conclusione autori dello studio



Lo studio suggerisce che sia sicuro iniziare precocemente il trattamento con NOAC

**Iniziare precocemente (entro 4 giorni) la terapia con NOAC nei pazienti con fibrillazione atriale che hanno avuto ictus ischemico è risultato non inferiore rispetto ad iniziarlo nei 5-10 giorni dopo l'evento**

### Commenti ai risultati

#### Limiti

- Lo studio è pesantemente sotto campionato. La potenza statistica calcolabile ex-post risulta poco più della metà di quella programmata (47,7% vs 80%) .
- Gli autori hanno calcolato la numerosità campionaria tenendo conto di un errore  $\alpha=0,05$ , mentre negli studi di non-inferiorità il margine di errore accettato andrebbe tarato su un test ad una sola coda, con un errore  $\alpha=0,025$ .
- Gli autori hanno dichiarato nelle conclusioni la "minor incidenza" di eventi fatali e di stroke. In realtà tale affermazione sarebbe corretta solamente nel caso in cui i limiti di confidenza relativi a questi due endpoint avessero soddisfatto oltre all'ipotesi di non-inferiorità anche quella di superiorità, ovvero avessero presentato, per entrambi gli estremi dell'intervallo di confidenza, il segno negativo.

#### Punti di forza

- Lo studio è stato condotto con molta cura. La randomizzazione è stata stratificata per Stroke Unit ed è stata eseguita a livello centrale attraverso numeri random generati da un computer. Ne risulta un buon bilanciamento tra i due bracci rispetto alle caratteristiche basali, con l'eccezione dei livelli medi di INR;
- La sperimentazione è stata svolta in aperto. Tuttavia la valutazione dell'outcome è stata condotta in cieco;
- Durante il follow-up non si è verificato alcun drop-out. In questo studio i risultati delle analisi ITT e PP vanno nella stessa direzione;
- Gli autori hanno confrontato gli 888 pazienti arruolati nella ricerca con i 9.063 soggetti non inclusi ma registrati nello Swedish Stroke Register durante il periodo di arruolamento nel trial. Le caratteristiche basali di entrambi i gruppi sono risultate simili, a testimonianza di una buona rappresentatività real world del campione incluso nello studio sperimentale.

### Implicazioni cliniche

I risultati dello studio TIMING sostengono la correttezza dell'attuale comportamento prescrittivo dei neurologi nelle stroke unit.

Il timing dell'introduzione dei NOAC in terapia dipende dalla severità clinica dell'ictus (scala NIHSS) e dalle dimensioni della lesione ischemica (neuroimaging). Al maggior valore di queste variabili corrisponde un maggior rischio di trasformazione emorragica, esaltato dalla terapia anticoagulante. L'inizio della terapia sarà quindi tanto più precoce quanto più è ridotta la severità dell'ictus. Le correnti linee guida consigliano il seguente timing:

#### dopo 3 giorni



**Ictus lieve**

lesione piccola o NIHSS <8

#### dopo 6 giorni



**Ictus moderato**

lesione intermedia o NIHSS 8-16

#### dopo 12 giorni



**Ictus severo**

lesione grande o NIHSS >16

#### REFERENZE:

Oldgren J, et al. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-1066.

Realizzato da: Annetta J. Caporin M. Spornavanzani in Farmacia Ospedaliera (Università BS). Studi di Padova per conto di InfoFarma, Bollettino di Informazione Indipendente, AULSS9 Scaligera, Servizio Farmaceutico Territoriale.

# NOVITA' DAL MONDO REGOLATORIO

## COMUNICATO EMA-HMA SULL'INTERCAMBIABILITA' TRA FARMACI BIOSIMILARI

Il 19 settembre 2022 è stata pubblicata una comunicazione congiunta da parte dall'agenzia europea dei medicinali (EMA) e della rete dei Direttori delle Agenzie per i Medicinali (HMA), in cui sono spiegate le motivazioni per cui i farmaci biosimilari approvati nell'UE vengono considerati intercambiabili da un punto di vista scientifico.<sup>1,2</sup>

**“Dichiarazione congiunta EMA-HMA sull'intercambiabilità:  
I biosimilari approvati nell'UE sono intercambiabili**

L'intercambiabilità si riferisce alla possibilità di scambiare un farmaco con un altro che si prevede abbia lo stesso effetto clinico. L'HMA e l'EMA ritengono che, una volta approvato nell'UE, un biosimilare sia intercambiabile, il che significa che il biosimilare può essere utilizzato al posto del suo prodotto di riferimento (o viceversa) o che un biosimilare può essere sostituito con un altro biosimilare dello stesso prodotto di riferimento. Le decisioni relative alla sostituzione (la pratica di dispensare un farmaco al posto di un altro senza consultare il prescrittore) non rientrano nelle competenze dell'EMA e sono gestite dai singoli Stati membri.”

### Background

Per “biosimilare” si intende un medicinale altamente simile ad un medicinale biologico già commercializzato nell'UE, detto *originator*. Il medicinale biosimilare può essere prodotto in seguito alla scadenza della copertura brevettuale del medicinale di riferimento e presenta caratteristiche molto *simili* a quest'ultimo per quanto concerne la struttura chimica e l'attività biologica.<sup>3</sup> Per quei farmaci biologici che hanno perso il brevetto, l'utilizzo del biosimilare apporta un risparmio notevole sul-

la spesa sanitaria, considerando che nell'UE il prezzo dei biosimilari risulta in media inferiore di circa il 30% rispetto ai relativi *originator*,<sup>4</sup> senza rinunciare a qualità, efficacia e sicurezza del trattamento. Allo stato attuale, in Europa, è scaduta la copertura brevettuale di 18 principi attivi biologici e sono stati autorizzati complessivamente 86 biosimilari,<sup>1,5</sup> che vengono riportati nella tabella di seguito.

PRINCIPIO ATTIVO	BIOSIMILARE	ORIGINATOR	Classe/ via distribuzione	ALTRE FORMULAZIONI
ENOXAPARINA	Inhixa, Enoxaparina Rovi, Ghemaxan, Rovinadil	Clexane	A/PHT	No
INSULINA GLARGINE	Abasaglar	Lantus	A/PHT	Toujeo
INSULINA LISPRO	Insulina lispro Sanofi	Humalog	A	No
INSULINA ASPART	Insulina aspart Sanofi	Novorapid	A	Fiasp
EPOIETINA	Binocrit, Retacrit,	Eprex, Eporatio, *Aranesp *Neorecormon	A/PHT	*Mircera

## Elenco dei farmaci biosimilari attualmente in commercio in Italia e dei relativi originator

PRINCIPIO ATTIVO	BIOSIMILARE	ORIGINATOR	Classe/ via distribuzione	ALTRE FORMULAZIONI
<b>FILGRASTIM</b>	Accofil, Nivestim, Tevagrastim, Zarzio,	Granulokine	A/PHT	No
<b>PEGFILGRASTIM</b>	Pelgraz, Pelmeg, Ziextenzo, Fulphila	Neulasta	A/PHT	No
<b>FOLLITROPINA ALFA</b>	Bemfola, Ovaleap	Gonal F	A/PHT	No
<b>TERIPARATIDE</b>	Movymia, Terrosa, Livogiva, Oseffyl, Teriparatide Teva, Sondelbay	Forsteo	A	No
<b>SOMATROPINA</b>	Omnitrope	Saizen, Nutropina Q, Humatrope, Norditropin, Genotropin, Zomacton	A/PHT (in distribuzione diretta)	No
<b>ETANERCEPT</b>	Benepali, Erelzi	Enbrel	H	No
<b>ADALIMUMAB</b>	Amgevita, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Yuflyma	Humira	H	No
<b>BEVACIZUMAB</b>	Mvasi, Zirabev, Abevmy, Alymsys, Aybintio, Oyavas	Avastin	H	No
<b>INFLIXIMAB</b>	Remsima, Inflectra, Flixabi, Zessly	Remicade	H	No
<b>RITUXIMAB</b>	Rixathon, Truxima, Ruxience	Mabthera	H	Formulazione sc (Mabthera)
<b>TRASTUZUMAB</b>	Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac	Herceptin	H	Formulazione sc (Herceptin)

\*Neorecormon (epoietina beta) e Aranesp (darbepoietina alfa) somministrazione settimanale; Mircera (metossietilenglicole epoietina beta) somministrazione mensile.

A partire dal 2006, data di autorizzazione del primo biosimilare in UE, questi medicinali sono stati oggetto di attento monitoraggio e l'esperienza acquisita nella pratica clinica in questi anni ha dimostrato che i biosimilari sono paragonabili ai rispettivi originator in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità. Alla luce di queste evidenze, l'EMA afferma nel comunicato in oggetto che i medicinali biosimilari approvati nell'UE sono intercambiabili con il medicinale originator di riferimento o con un biosimilare equivalente. Nello stesso documento l'EMA sottolinea tuttavia che, nonostante sia stabilita a livello centrale l'intercambiabilità dei biosimilari, si demandano ai singoli Stati membri i provvedimenti inerenti la sostituibilità automatica, ossia la dispensazione

di un medicinale intercambiabile al posto di un altro da parte del farmacista senza consultazione del medico prescrittore.<sup>1,2</sup>

In Italia, allo stato attuale, non è autorizzata la sostituibilità automatica dei biosimilari da parte del farmacista, come succede per i farmaci equivalenti o "generici" dei farmaci tradizionali. La scelta del trattamento per un farmaco biologico/biosimilare è affidata esclusivamente al clinico prescrittore. Tuttavia, l'AIFA ribadisce che il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è lo stesso dei medicinali originator, sia per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura, ed invita i clinici ad un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità della spesa sanitaria.<sup>6</sup>

## Conclusioni

Dopo più di 15 anni dall'introduzione in commercio del primo biosimilare, l'UE ha acquisito una profonda conoscenza su tali farmaci e sulla loro qualità, sicurezza ed efficacia, soprattutto grazie al monitoraggio post-marketing. Ad oggi, l'uso intercambiabile di biosimilari è diventato comune nella pratica clinica in molti Stati membri, e la posizione dell'EMA mira ad armonizzare l'approccio dell'UE.<sup>1</sup> L'intercambiabilità dei biosimilari autorizzati dall'UE è stata confermata, in quanto questi hanno dimostrato un'efficacia, una sicurezza e un'immunogenicità comparabili a quelle dei loro prodotti di

riferimento.<sup>7-10</sup> Pertanto, i farmaci biosimilari approvati nell'UE possono essere prescritti in modo intercambiabile al posto dell'originator o sostituiti da un altro biosimilare dello stesso medicinale di riferimento.

L'AIFA dovrà decidere se la sostituzione automatica è consentita a livello di farmacia al pubblico e in Ospedale. Tale decisione potrebbe comportare un notevole risparmio al SSN. Alla luce del comunicato EMA sull'intercambiabilità, occorrerà attendere un pronunciamento da parte dell'AIFA in merito alla sostituibilità automatica da parte del farmacista ospedaliero e territoriale.

## Bibliografia

1. Comunicato EMA "Biosimilar medicines can be interchanged". Pubblicato 19/09/2022. Disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged> e riportato sul sito di AIFA al link: <https://www.aifa.gov.it/-/dichiarazione-ema-hma-intercambiabilita-biosimilari-ue>
2. Documento EMA - HMA. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. Pubblicato 19/09/2022. Disponibile al link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf)
3. Documento elaborato congiuntamente dall'EMA e dalla Commissione europea. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Ultimo update: 02/10/2019. Disponibile al link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)
4. Blackstone EA, Fuhr JP. The Economics of Biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013; 6 (8): 469-478
5. EMA, Medicines. Disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Ultima consultazione: 10/11/2022
6. Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. Pubblicato 10/04/2018. Disponibile al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/808717/2\\_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/808717/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf)
7. Pekka Kurki, Leon van Aerts, Elena Wolff-Holz, Thijs Giezen, Venke Skibeli, Martina Weise. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *Bio-Drugs* 2017 Apr;31(2):83-91
8. Liese Barbier, Allary Mbuaki, Steven Simoens, Paul Declerck, Arnold G. Vulto, and Isabelle Huys. Regulatory Information and Guidance on Biosimilars and Their Use Across Europe: A Call for Strengthened One Voice messaging. *Frontiers in Medicine* 2022, Vol 9, 820755
9. Pekka Kurki, Sean Barry, Ingrid Bourges, Panagiota Tsantili, Elena Wolff-Holz. Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs* 2021 Nov;81(16):1881-1896
10. Ebbers H, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opinion Biol Ther*. 2012;12:1473-85

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## EVENTY<sup>®</sup> (Romosozumab)

**Codice ATC:** M05BX06, altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione

**EVENTY<sup>®</sup>** 2 penne sc 90 mg/ml 1,17 ml

**Prezzo:** € 1.051,82 (al pubblico, IVA inclusa); € 637,31 (ex-factory)

**Titolare AIC:** UCB Pharma S.A.

**Classe di rimborsabilità:** A, nota 79.

**Tipo di ricetta:** RRL – Ricetta Ripetibile Limitativa

**Data di autorizzazione europea:** 09/12/2019

**Data di AIC in Italia:** 02/09/2020

### INDICAZIONE:

Eventy<sup>®</sup> è indicato per il trattamento dell'osteoporosi severa in donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura

### RIMBORSABILITÀ' (nota 79 AIFA):

Eventy<sup>®</sup> è rimborsato in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- donne in menopausa con osteoporosi documentata, in prevenzione secondaria ( $\geq 1$  frattura vertebrale moderata grave oppure 2 fratture vertebrali lievi oppure 2 fratture non vertebrali da fragilità in anamnesi oppure una frattura femorale nei due anni prima) e con rischio di frattura a dieci anni  $\geq 20\%$  (determinato con calcolatore validato);
- impossibilità a proseguire trattamenti alternativi efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato);
- assenza di pregressi eventi cardio e cerebrovascolari e di rischio cardiovascolare elevato (definito come rischio  $\geq 20\%$  secondo le carte del rischio del progetto CUORE).<sup>1,2</sup>

### POSOLOGIA:

La dose raccomandata è di 210 mg una volta al mese per 12 mesi. La somministrazione è suddivisa in due iniezioni sottocutanee da 105 mg ciascuna, effettuate nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio; la seconda iniezione dev'essere effettuata immediatamente dopo la prima, ma in una diversa sede d'iniezione<sup>1</sup>.

### LIMITAZIONI D'USO:

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, con redazione di piano terapeutico a valenza annuale. Ai fini della prescrizione del medicinale, i medici specialisti afferenti ai centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata disponibile a fronte dell'accesso attraverso il sito istituzionale dell'AIFA, all'indirizzo web <https://servizionline.aifa.gov.it/>

Romosozumab è controindicato in pazienti con pregresso infarto miocardico o ictus. Nel decidere se utilizzare romosozumab, è opportuno prendere in considerazione per ciascuna singola paziente il rischio di frattura nel corso dell'anno successivo e i fattori di rischio cardiovascolari (ad es. accertata patologia cardiovascolare, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, tabagismo, insufficienza renale severa, età). È opportuno che romosozumab venga utilizzato quando il prescrittore e la paziente convengono che il beneficio è superiore al rischio. Se una paziente manifesta infarto del miocardio o ictus durante la terapia, il trattamento con romosozumab dev'essere interrotto.<sup>1</sup>

## BACKGROUND

L'osteoporosi è una malattia sistemica dell'apparato scheletrico, caratterizzata da una bassa densità minerale e dal deterioramento della micro-architettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea. Questa situazione porta ad un aumento del rischio di frattura (in particolare di vertebre, femore, omero, ossa del polso e della caviglia) per traumi anche minimi.<sup>3</sup>

Secondo i dati ISTAT relativi all'anno 2020, l'8,1% della popolazione italiana (il 13,5% delle femmine e il 2,3% dei maschi) ha dichiarato di essere affetto da osteoporosi, con prevalenza che aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, in particolare nelle donne dopo i 55 anni, fino a raggiungere il 32,2% oltre i 74 anni (il 47% delle femmine e il 10,3% dei maschi).<sup>3</sup>

In Veneto più di 680.000 persone sono affette da osteoporosi nel 2018; sono prevalentemente donne

## EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza di romosozumab sono state valutate in due studi pivotal, uno studio controllato di superiorità con alendronato (ARCH<sup>5</sup>) ed uno studio controllato con placebo (FRAME<sup>6</sup>).<sup>1</sup>

Si tratta di due RCT di fase III in doppio cieco con lo scopo di valutare efficacia e sicurezza del romosozumab in donne in post-menopausa.

In ARCH, le pazienti arruolate (N=4093) avevano un'età compresa tra 55 e 90 anni ed uno dei seguenti criteri di inclusione: densità minerale ossea espressa in T-score di  $\leq -2,5$  a livello del femore totale o del collo femorale e almeno una frattura vertebrale moderata o severa; almeno due fratture vertebrali lievi; densità minerale ossea espressa in T-score di  $\leq -2$  a livello del femore totale o del collo femorale e almeno due fratture vertebrali moderate o severe; una frattura del femore prossimale verificatasi nei 3-24 mesi precedenti la randomizzazione.<sup>1,5</sup>

In FRAME, donne in post-menopausa della stessa età (N=7180) invece, presentavano al basale un T-score medi nella colonna vertebrale e nell'anca pari rispetti-

(544.194), per la maggior parte di età superiore ai 55 anni. La prevalenza aumenta con l'età fino agli 84 anni e, complessivamente, nelle donne risulta pari a 4 volte la prevalenza rilevata per gli uomini (21,3 vs 5,6 per 100 assistiti).<sup>4</sup>

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG2) che si lega alla sclerostina inibendola, aumentando di conseguenza sia la formazione ossea a seguito dell'attivazione delle cellule del rivestimento osseo, sia la produzione di matrice ossea da parte degli osteoblasti e il reclutamento di cellule osteoprogenitrici. Inoltre, romosozumab altera l'espressione dei mediatori osteoclastici, riducendo pertanto il riassorbimento osseo. Complessivamente, questo duplice effetto di aumento della formazione ossea e riduzione del riassorbimento osseo comporta rapidi aumenti nella massa ossea trabecolare e corticale nonché miglioramenti nella struttura e nella resistenza ossea.<sup>1</sup>

vamente a -2,7 e -2,5.<sup>1,6</sup>

I soggetti arruolati in entrambi gli studi, sono stati randomizzati 1:1 a ricevere in cieco per 12 mesi iniezioni di romosozumab 210mg e alendronato 70mg oppure romosozumab e placebo, rispettivamente negli studi ARCH e FRAME. Dopo il periodo di studio in doppio cieco, le donne in entrambi i bracci sono passate alla terapia con solo alendronato in ARCH (per 24 mesi) o solo denosumab 60mg in FRAME (per 12 mesi), rimanendo in cieco rispetto al loro trattamento iniziale.

Gli end-point primari, simili in entrambi gli studi, riguardavano l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali. Romosozumab ha ridotto significativamente l'incidenza di nuove fratture rispetto al controllo (del 48% in ARCH e 75% in FRAME), effetto mantenuto anche una volta sospeso il farmaco durante il trattamento in aperto.<sup>1,5,6</sup>

Anche se non ancora approvato dall'EMA e AIFA per il trattamento dell'osteoporosi nel sesso maschile, l'efficacia del romosozumab è stata analizzata anche su tali

pazienti nello studio BRIDGE. Si tratta di un RCT di fase III in doppio cieco in cui i soggetti arruolati (N=245) erano uomini di età compresa tra 55 e 90 anni, con osteoporosi definita da un T-score della colonna lombare, dell'anca o del collo femorale di  $\leq 2,5$  o  $\leq -1,5$  con una storia di fragilità non vertebrale o fratture vertebrali. Questi sono stati randomizzati 2:1 a ricevere romosozumab o placebo. L'end-point primario, rappresentato dalla variazione percentuale di BMD lombare valutato mediante DEXA, è stato pienamente raggiunto, con un

aumento del BMD nel braccio di trattamento rispetto al controllo del 12,5%.<sup>7</sup>

Gli studi FRAME ed ARCH hanno dimostrato riduzioni significative del rischio relativo di nuove fratture a 12 mesi, effetto mantenuto per altri 12 mesi di terapia con il farmaco di controllo in aperto. È importante sottolineare che la superiorità di romosozumab nello studio ARCH è stata dimostrata con un gruppo di controllo con amino-bisfosfonati (alendronato), un pilastro nel trattamento dell'osteoporosi.

Tabella 1: RCT di romosozumab nell'osteoporosi femminile e maschile

Studio	FRAME (NCT01575834)	ARCH (NCT01631214)	BRIDGE (NCT02186171)
Popolazione	Donne in post-menopausa 55 $\geq$ età $\leq$ 90 con osteoporosi moderata-grave	Donne in post-menopausa 55 $\geq$ età $\leq$ 90 con osteoporosi grave	Uomini 55 $\geq$ età $\leq$ 90 con osteoporosi
Disegno dello studio	Doppio cieco, randomizzato 1:1 a RMZ o PBO; poi in aperto con solo DNB	Doppio cieco, randomizzato 1:1 a RMZ o ALN; poi in aperto con solo ALN	Doppio cieco, randomizzato 2:1 a RMZ o PBO
N	7.180	4.093	245
Trattamento	RMZ 210 mg		
Controllo	PBO e DNB 60 mg	ALN 70 mg	PBO
Durata (mesi)	24	36	12
End-point primari	incidenza di nuove fratture vertebrali	incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali	BMD lombare valutato mediante DEXA
Risultati	RR fratture 75% con RMZ vs PBO	RR fratture 48% con RMZ vs ALN	+ 12,5% con RMZ rispetto a PBO (P<0.001)

ALN: alendronato, BMD: densità minerale ossea, DEXA: densitometria ossea, DNB: dupilumab, PBO: placebo, RMZ: romosozumab, RR: riduzione rischio.

## SICUREZZA

In tutti gli studi sopra elencati, eventi avversi seri e non, sono risultati ben bilanciati tra i gruppi di trattamento e di controllo.<sup>8</sup> Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: rinofaringite, artralgia, mal di schiena e osteoartriti, reazioni di ipersensibilità e reazioni in sede di iniezione.

È stato però attenzionato il **rischio cardiovascolare** in seguito ad un segnale di sicurezza emerso nello studio ARCH, segnale che ha portato nel 2017 ad un iniziale parere negativo da parte del CHMP.<sup>9</sup> Eventi avversi cardiovascolari sono però emersi in tutti e tre gli RCT, con i dati di seguito riportati:

Tabella 2: Eventi avversi ed eventi avversi seri

Eventi Avversi	FRAME N(%)		ARCH N(%)		BRIDGE N(%)	
	Trattamento (da RMZ a DNB)	Controllo (da PBO a DNB)	Trattamento (da RMZ a ALN)	Controllo (ALN)	Trattamento (RMZ)	Controllo (PBO)
Nasofaringite	557 (16%)	546 (15%)	363 (18%)	373 (19%)	35 (21%)	22 (27%)
Artralgia	585 (16%)	565 (16%)	343 (17%)	380 (19%)	8 (10%)	10 (6%)
Mal di schiena	463 (13%)	516 (14%)	330 (16%)	395 (20%)	4 (5%)	15 (9%)
Osteoartriti	369 (11%)	431 (12%)	247 (12%)	268 (13%)	8 (5%)	4 (5%)
Reazioni di ipersensibilità	314 (9%)	331 (9%)	205 (10%)	185 (9%)	8 (5%)	4 (5%)
Reazioni in sede di iniezioni	188 (5%)	106(3%)	90 (4%)	53 (3%)	9 (6%)	3 (4%)
<b>Eventi Avversi Seri*</b>	<b>565 (16%)</b>	<b>540 (15%)</b>	<b>586 (29%)</b>	<b>605 (30%)</b>	<b>21 (13%)</b>	<b>10 (12%)</b>

Sebbene le differenze percentuali degli eventi cardiovascolari fra i bracci di trattamento e di controllo non fossero statisticamente significative, tali eventi si sono verificati maggiormente nei pazienti trattati con romosozumab in ogni studio, con differenze più pronunciate negli studi ARCH e BRIDGE.<sup>7</sup>

In entrambi gli studi gli eventi cardiovascolari seri che si sono presentati sono stati: eventi di ischemia cardiaca, eventi cerebrovascolari, arresto cardiaco, e morte per eventi cardiovascolari (tutti con una frequenza <3%, simile fra loro e fra trattamento e controllo).<sup>1,5,7</sup>

**Tabella 3: Eventi cardiovascolari totali**

Studio	FRAME	ARCH	BRIDGE
Trattamento	2,3%	6,5%	4,9%
Controllo	2,2%	6,1%	2,5%

In una review diverse ipotesi sono state analizzate per spiegare l'aumento del tasso di eventi cardiovascolari nei gruppi di trattamento con romosozumab. Alcune di queste teorie includono la possibilità che l'inibizione della sclerostina, localizzata anche nella muscolatura liscia vascolare e tessuto valvolare, possa aumentare il rischio di eventi cardiovascolari e che l'aumento del rischio cardiovascolare possa essere semplicemente legato ai fattori di rischio al basale nei soggetti arruolati negli studi, nonostante non siano risultati statisticamente significativi.

Fin quando non saranno disponibili ulteriori prove nel real world (report descrittivi saranno pubblicati nel 2023, report comparativi ad interim saranno disponibili dal 2024; quelli di fine studio dal 2026)<sup>8</sup>, romosozumab non dev'essere somministrato nei pazienti con un recente evento cardiovascolare e dev'essere utilizzato con cautela nei pazienti con alto rischio cardiovascolare.<sup>9</sup>

Visto il rischio di eventi cardiovascolari, è stato attuato il Piano di gestione del rischio (RMP) secondo il quale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire l'attuazione del programma educazionale inerente il trattamento dell'osteoporosi severa nelle donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura. Tale programma educazionale è finalizzato a ridurre ulteriormente il rischio di eventi cardiovascolari seri di infarto miocardico e ictus.<sup>8</sup>

Come riportato nel Risk Management Plan dell'EPAR, la ditta prevede tre studi post-autorizzativi come attività supplementare di farmacovigilanza come misure di minimizzazione del rischio in riferimento a: eventi cardiovascolari seri (infarto del miocardio, ictus e tutte le cause di mortalità correlate al romosozumab), infezioni serie nei pazienti in trattamento con romosozumab rispetto a quelli che ricevono trattamenti alternativi per l'osteoporosi e studi di aderenza alle misure di minimizzazione del rischio.<sup>10</sup>

## VISTO DAGLI ALTRI

### HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)

Parere favorevole al rimborso di Evenity® nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale grave solo nelle donne di età <75 anni, con una storia di gravi fratture ed in assenza di patologie coronariche.

Parere sfavorevole al rimborso nel trattamento delle donne con osteoporosi post-menopausa di età ≥75 anni o <75 anni con una storia di malattia coronarica.<sup>11</sup>

### NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)

Evenity® è raccomandato come opzione per il trattamento dell'osteoporosi grave nelle donne in post-menopausa ad alto rischio di fratture, solamente se: hanno avuto una frattura osteoporotica maggiore (frattura della colonna vertebrale, dell'anca, dell'avambraccio o dell'omero) entro 24 mesi (quindi sono a rischio di un'altra frattura imminente).<sup>12</sup>

### THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)

Evenity® approvato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa con alto rischio di fratture, utilizzo però limitato alle pazienti che hanno subito o sono a rischio (entro 24 mesi) di una frattura da fragilità.<sup>13</sup>

### THE CANADIAN AGENCY FOR DRUGS & TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADHT)

Evenity approvato per il trattamento dell'osteoporosi in donne in menopausa con una storia di fratture osteoporotiche e con un alto rischio di fratture future, e che non hanno mai ricevuto terapie per l'osteoporosi.<sup>14</sup>

### INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG)

Evenity reca un notevole beneficio aggiuntivo in quanto riduce il numero di fratture vertebrali e di altre tipiche fratture nelle donne in menopausa ad alto rischio di fratture.<sup>15</sup>

## DEFINIZIONI

**T-score:** i risultati del test di densitometria ossea vengono riportati utilizzando il T-score, un valore che mostra di quanto la densità ossea è maggiore o minore rispetto a quella di un adulto di 30 anni. Più basso è il T-score, più bassa è la densità ossea.

Secondo l'OMS:

- Un T-score di -2,5 o meno è diagnostico di osteoporosi
- Un T-score di -2,5 insieme con una o più fratture da fragilità è diagnostico di osteoporosi conclamata.

## BIBLIOGRAFIA

1. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName= foter\\_000747\\_048408\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m=b13](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName= foter_000747_048408_RCP.pdf&retry=0&sys=m=b13)
2. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_548-2022\\_EVENITY.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_548-2022_EVENITY.pdf)
3. <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp? area = Salute + donna&id=4491&menu =patologie#:-:text=Secondo%20i%20dati%20ISTAT%20relativi,il%2032%2C2%25%20oltre%20i>
4. [https://www.ser-veneto.it/publicRapporto\\_epidemiologico\\_malattie\\_croniche\\_Veneto\\_2018.pdf](https://www.ser-veneto.it/publicRapporto_epidemiologico_malattie_croniche_Veneto_2018.pdf)
5. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoai708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457.
6. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbin CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoai607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143.
7. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, Miyauchi A, Maddox J, Chen L, Horlait S. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1;103(9):3183-3193. doi: 10.1210/clinem.2017-02163. PMID: 29931216.
8. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_it.pdf)
9. Fixen, C., Tunoa, J. Romosozumab: a Review of Efficacy, Safety, and Cardiovascular Risk. *CurrOsteoporos Rep* 19, 15–22 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00652-w>
10. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/evenity-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/evenity-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
11. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243905/en/evenity-romosozumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/en/evenity-romosozumab)
12. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta791/resources/romosozumab-for-treating-severe-osteoporosis-pdf-82611612263365>
13. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5657/romosozumab-evenity-final-october-2020-for-website.pdf>
14. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0676%20Evenity%20-%20CADTH%20Final%20Rec\\_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0676%20Evenity%20-%20CADTH%20Final%20Rec_Final.pdf)
15. [https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage\\_9941.html](https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_9941.html)

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## Vaccini bivalenti aggiornati per le nuovi varianti di Sars-Cov-2

<b>COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1®</b>	<b>SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.1®</b>
<b>Principio attivo e dosaggio:</b> 15µg tozinameran + 15µg riltozinameran <sup>1</sup>	<b>Principio attivo e dosaggio:</b> 25µg elasomeroan + 25µg imelasomeroan <sup>2</sup>
<b>COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4/5®</b>	<b>SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.4/5® (mRNA-1273.222)</b>
<b>Principio attivo e dosaggio:</b> 15µg tozinameran + 15µg famtozinameran <b>Indicazione:</b> immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19 in soggetti di età ≥12 anni che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19. <b>Via di somministrazione:</b> intramuscolare <b>Posologia:</b> La dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 è di 0,3 mL. La somministrazione deve essere fatta almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di un vaccino anti-COVID-19. <sup>3</sup>	<b>Principio attivo e dosaggio:</b> 25µg elasomeroan + 25µg davesomeroan <b>Indicazione:</b> immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19 in soggetti ≥ 12 anni che hanno precedentemente ricevuto almeno un ciclo vaccinale primario contro COVID-19. <b>Via di somministrazione:</b> intramuscolare <b>Posologia:</b> La dose di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 è di 0,5 mL. La somministrazione deve essere fatta almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di un vaccino anti-COVID-19. <sup>4</sup>

### BACKGROUND

Il rapido sviluppo di vaccini ha consentito di controllare il propagarsi dell'epidemia da COVID-19 e, a livello clinico, ha comportato una notevole riduzione del rischio di sviluppare gravi complicanze. Il SARS-CoV-2 sta dando tuttavia prova di sapersi evolvere molto rapidamente, in quanto le nuove varianti sono caratterizzate da una più alta capacità di trasmissione e di eludere le difese immunitarie, rendendo difficile la sua completa eradicazione. In particolare, la variante Omicron è diventata quella più diffusa, grazie alla sua capacità di sfuggire agli anticorpi neutralizzanti indotti dall'infezione e dai vaccini.<sup>5</sup>

Secondo l'ultimo rapporto dell'ISS, in Italia le varianti attualmente a maggior prevalenza sono Omicron BA.4 (4,27%) e Omicron BA.5 (93,01%).<sup>6</sup> I nuovi vaccini "adattati" nascono con l'intento di fornire protezione verso le varianti attualmente in circolazione. Ad oggi sono stati approvati 4 vaccini adattati, di cui due hanno come target la sottovariante Omicron BA.1<sup>1,2</sup> e due sono invece diretti contro BA.4 e BA.5<sup>3,4</sup>, che presentano una proteina spike identica.<sup>7</sup>

I nuovi vaccini sono "bivalenti" in quanto contengono sia il mRNA che codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2 ancestrale, sia il mRNA corrispondente alla proteina spike delle specifiche sottovarianti bersaglio di Omicron<sup>7</sup>. In particolare, i due vaccini bivalenti di Pfizer/BioNTech contengono entrambi il tozinameran, presente anche nel vaccino originario diretto contro il SARS-CoV-2 ancestrale, con l'aggiunta, rispettivamente, di riltozinameran (nel vaccino che protegge contro Omicron BA.1) o famtozinameran (nel vaccino contro Omicron BA.4/5).<sup>1,3</sup>

I due vaccini bivalenti commercializzati invece da Moderna contengono entrambi l'elasomeroan (mRNA per spike ancestrale) con l'aggiunta di imelasomeroan (vaccino contro Omicron BA.1) o davesomeroan (vaccino contro Omicron BA.4/5)<sup>2,4</sup>. Tutti e 4 i nuovi vaccini, nel corso delle sperimentazioni cliniche, hanno dimostrato un incremento di efficacia misurata in termini di livelli di anticorpi neutralizzanti verso le sottovarianti Omicron bersaglio, rispetto ai vaccini originari diretti contro il SARS-CoV-2 ancestrale (vedi Infografica a pag. 25).

Gli studi che hanno approfondito l'efficacia e la sicurezza di questi vaccini non mancano tuttavia di alcuni limiti. Nel caso del vaccino Moderna infatti, lo studio clinico manca di randomizzazione: sebbene i pazienti dei due gruppi siano stati arruolati in periodi vicini per mantenere un ambiente epidemiologico simile in termini di varianti circolanti, le sequenze effettive delle stesse non sono state accertate.

Nello studio è stata inoltre valutata solo la risposta immunitaria umorale, quindi sarà necessario nei prossimi lavori misurare quella cellulare. Infine, questo studio non è stato disegnato per la valutazione della reale *effectiveness* in quanto il tempo di follow-up in seguito alla somministrazione del vaccino è limitato e ciò preclude di definire delle conclusioni sulla protezione a lungo termine<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto Caratteristiche del Prodotto di COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1. med Sci. 2022 Oct 15;29(1):82. doi: 10.1186/s12929-022-00853-8
2. Riassunto Caratteristiche del Prodotto di SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.1
3. Riassunto Caratteristiche del Prodotto di COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4/5
4. Riassunto Caratteristiche del Prodotto di SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.4/5
5. Chi WY et al. COVID-19 vaccine update: vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. J Bio-  
originario di SARS-CoV-2. 12/09/2022. Disponibile al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.13\\_com-EMA\\_raccomandazione\\_vaccino\\_adattato\\_Comirnaty\\_B4-5\\_ITA.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.13_com-EMA_raccomandazione_vaccino_adattato_Comirnaty_B4-5_ITA.pdf)
6. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Prevalenza e distribuzione delle varianti di SARS-CoV-2 di interesse per la sanità pubblica in Italia. Rapporto n. 25 del 28 ottobre 2022 (dati aggiornati al 24 ottobre 2022). Disponibile al link: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-monitoraggio-varianti-rapporti-periodici-28-ottobre-2022.pdf>
7. EMA raccomanda l'approvazione del vaccino adattato contro le varianti di Omicron BA.4 e BA.5 e il ceppo
8. S.Chalkias et Al, A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19, The new England Journal of Medicine, September 16, 2022, DOI: 10.1056/NEJMoa2208343

# Vaccini bivalenti aggiornati per le nuove varianti Sars-CoV-2

Vaccini bivalenti contenenti le molecole di mRNA che codificano per le proteine spike del ceppo originario di SARS-CoV-2 e delle nuove sottovarianti di Omicron

## Indicazione

I nuovi vaccini sono indicati per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 12 anni che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19

### Comirnaty Original/Omicron BA.1

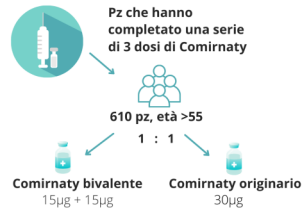
tozinameran + riltozinameran



### Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1

elasomeran + imelasomeran

#### Materiale & Metodi



#### Intervento

Somministrazione di quarta dose con vaccino bivalente Comirnaty oppure con Comirnaty originario.

#### Analisi

Valutazione del GMT e del tasso di sierorispota 1 mese dopo la somministrazione della quarta dose

La quarta dose è stata somministrata da 4,7 a 11,5 mesi (mediana 6,3) dopo la terza dose



#### INTERVENTO

Somministrazione intramuscolare di un volume di 0,5 mL contenente 50µg di vaccino Spikevax Bivalent o 50µg di Spikevax Bivalent

#### ANALISI dopo 28 giorni

1. Valutazione della sicurezza
2. GMT ratio vs omicron Spikevax Bivalent ≥ Spikevax Originario
3. GMT ratio vs SARS-CoV-2 di Spikevax Bivalent sia almeno = a quello di Spikevax

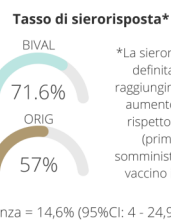
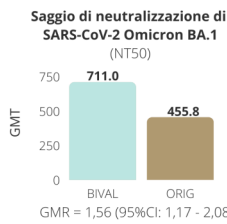
La quarta dose è stata somministrata almeno 3 mesi dopo la terza dose

**Endpoint primario:** superiorità del titolo di anticorpi neutralizzanti e non inferiorità del tasso di sierorispota indotta da una dose di Comirnaty Original/Omicron BA.1 rispetto ad una dose di Comirnaty originario.

**Endpoint primario:** valutazione dell'immunogenicità, sicurezza e reattogenicità del vaccino bivalente mRNA-1273.214 rispetto al vaccino mRNA-1273 precedentemente autorizzato.

#### Risultati

#### Efficacia



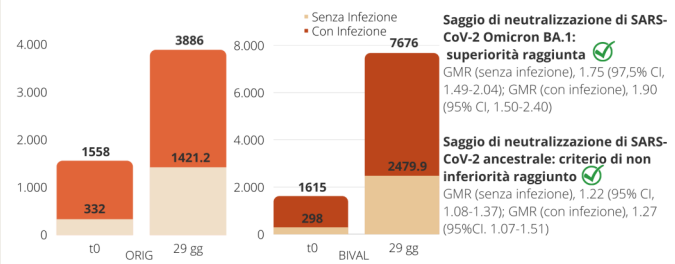
#### Sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo è simile a quello osservato con la terza dose di Comirnaty. ADR più comuni nei 305 partecipanti nel braccio di trattamento dello studio (età>55)\*\*:

Dolore sede iniezione	Stanchezza	Cefalea	Mialgia	Brevidi e artralgia
>50%	>40%	>30%	>20%	>10%

\*\* La sicurezza nei pz di età compresa tra 18 e 55 anni è stata estrapolata dai dati ricavati da un sottogruppo di 315 adulti che avevano ricevuto come quarta dose di vaccino monovalente Omicron BA.1 30µg. Le ADR più frequenti sono state: dolore in sede di iniezione (>70%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia e brividi (>30%), artralgia (>20%).

#### Efficacia



#### Sicurezza

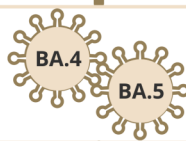
AEs sia locali che sistemiche, riportate nei primi 7 giorni dalla somministrazione, hanno incidenza paragonabile nei due gruppi a confronto.

	Dolore nel sito	Mal di testa	Fatica	Mialgia	Artralgia
Spikevax	76.6%	41.1%	51.4%	38.6%	31.7%
Spikevax Bivalent	77.3%	43.9%	54.9%	39.6%	31.1%

L'incidenza di AEs correlate al vaccino è stata di 5,7% per il vaccino Bivalente e di 5,8% per l'originario. Non sono state osservate SAEs non correlate alla vaccinazione in 2 pz nel gruppo Bivalente ( cancro alla prostata, fratture traumatiche) e in 1 pz nello Spikevax (osteoartrite della colonna vertebrale). Non si sono osservati eventi fatali.

### Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

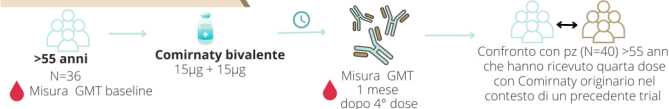
tozinameran + famtozinameran



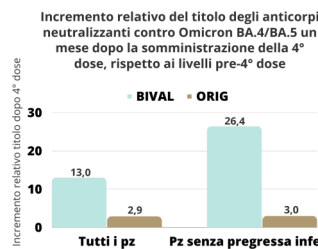
### Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.4-5

elasomeran + davesomeran

#### Metodi & Risultati



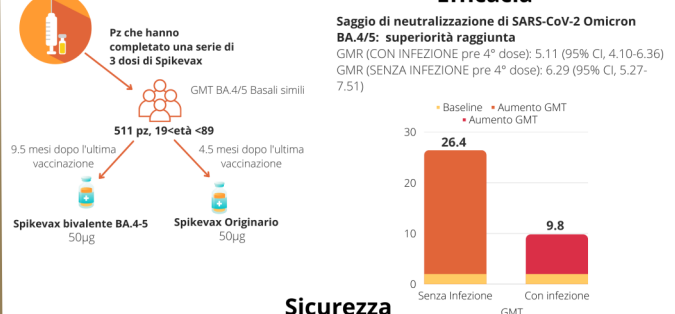
#### Efficacia



#### Sicurezza

Il profilo di sicurezza di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 è stato estrapolato dai dati di sicurezza del vaccino adattato alla variante Omicron BA.1 e del richiamo con Comirnaty originario.

#### Efficacia



#### Sicurezza

L'incidenza di AEs è risultata ≤ di quella osservata successivamente a seconda/terza dose del vaccino originale. Inoltre non sono state identificate nuove problematiche sulla sicurezza sia dopo il periodo di follow-up di un mese sia dopo tre mesi.

• Riassunto Caratteristiche del Prodotto Comirnaty Original/Omicron BA.1 e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5  
• Press release Pfizer, pubblicato il 04/11/22.  
• Preprint: Zou et al. Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine. 17/11/2022

#### REFERENZE

• S. Chalkias et al, A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19, N Engl J Med 2022, DOI: 10.1056/NEJMoa2208343  
• Moderna, Inc, Moderna's BA.4/BA.5 Targeting Bivalent Booster, mRNA-1273.222, Meets Primary Endpoint of Superiority Against Omicron Variants Compared to Booster Dose of mRNA-1273 in Phase 2/3 Clinical Trial, http://www.modernatx.com, 14/11/2022

ABBREVIAZIONI GMT: media geometrica titoli anticorpi; GMR: rapporto tra le medie geometriche; NT50: titolo neutralizzante al 50%; BIVAL: bivalente; ORIG: originario;

Autori: Andretta I<sup>1</sup>, Caeran M<sup>1</sup>, Esposito F.V.<sup>2</sup>, Mastrotto B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova; <sup>2</sup>Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona  
Realizzato per conto di InfoFarma, Bollettino di Informazione Indipendente, AULSS9 Scaligera, Servizio Farmaceutico Territoriale.

# NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 21 settembre 2022 al 15 dicembre 2022

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera

## NET in Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Desvenlafaxina</b>	Faxilex® Neuraxpharm 28 cpr ril prol <b>50 mg</b> (€ 13,50)  Classe: C Ricetta: RR	Trattamento del disturbo depressivo maggiore (MDD) negli adulti.
<b>Fenfluramina</b>	Fintepla® Zogenix os soluz <b>2,2 mg/ml</b> 60 ml (€ 919,67) os soluz <b>2,2 mg/ml</b> 120 ml (€ 1.839,33) os soluz <b>2,2 mg/ml</b> 360 ml (€ 5.517,99) prezzi ex-factory  Classe: A PT PHT Ricetta: RNRL Registro Malattie Rare Regione Veneto (Distribuzione Diretta) Innovazione terapeutica condizionata  Individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Veneto con Decreto n. 106 del 9.8.2022.	Trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età ≥ 2 anni.  <b>Indicazione rimborsata SSN</b> Trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età ≥ 2 anni <b>che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due farmaci antiepilettici.</b>  Centri autorizzati alla prescrizione: UOC Clinica Neurologica e Pediatrica (Az. Ospedaliera Padova), UOC Neuropsichiatria infantile e Neurologia B (Az. Ospedaliera Verona) e IRCSS Medea IST. La Nostra Famiglia, Conegliano .
<b>Tirbanibulina</b>	Klisyri® Allmirall unguento <b>10 mg/g</b> 5 buste 250 mg (€ 75,59)  Classe: A, Nota AIFA 95 Ricetta: RRL  Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)	Trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica (Olsen di grado 1) del viso o del cuoio capelluto, negli adulti.

<p><b>Inclisiran</b></p>	<p>Leqvio® Novartis          Sc 1 siringa <b>189 mg/ml</b> 1,5 ml (€ 2.548,11)          prezzo <i>ex-factory</i></p> <p>Classe: A, PHT          Ricetta: RRL          Scheda raccolta dati informatizzata          (Distribuzione Diretta)</p> <p>Le prime 2 somministrazioni sono ogni 3 mesi, successivamente ogni 6 mesi</p> <p>Individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Veneto con Decreto n. 168 del 12.12.2022.</p>	<p>In adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· in associazione ad una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata di una statina, oppure</li> <li>- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata</li> </ul> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In <b>prevenzione primaria</b> in pazienti di età ≤ 80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥130 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe;</li> <li>- in <b>prevenzione secondaria</b> in pazienti di età ≤80 aa con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥70 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe. Nella scheda vi è la definizione di intolleranza.</li> </ul>
--------------------------	---	---

## NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Danaparoid</b>	<p>Traleusin<sup>®</sup> Mylan ev sc <b>750 UI</b> 10 fl 0,6 ml (€ 557,89) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: RR</p>	<p>Prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in situazioni in cui non deve essere usata l'eparina, compresi pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT).</p> <p>Trattamento di disturbi tromboembolici in pazienti che necessitano di anticoagulazione parenterale urgente a causa dello sviluppo o di anamnesi di HIT</p>
<b>Odevixibat</b>	<p>Bylvay<sup>®</sup> Albireo 30 cps <b>200 mg</b> (€ 22.008,00) 30 cps <b>400 mg</b> (€ 7.336,00) 30 cps <b>1.200 mg</b> (€ 3.668,00)</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica</p> <p>Individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Veneto con Decreto n. 144 del 24.10.2022.</p>	<p>Trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) in pazienti di età ≥ 6 mesi</p> <p>Centri autorizzati alla prescrizione: UOC Clinica Pediatrica e UOC Gastroenterologia dell'AOU di Padova.</p>
<b>Pegcetacoplan</b>	<p>Aspaveli<sup>®</sup> Swedish Orphan sc <b>54 mg/ml</b> 20 ml 1 fl (€ 2.802,96) sc <b>54 mg/ml</b> 20 ml 8 fl (€ 22.423,66) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività condizionata Registro Malattie Rare Regione Veneto</p> <p>Individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Veneto con Decreto n. 131 del 3.10.2022.</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.</p> <p>Centri autorizzati alla prescrizione: UOC Ematologia - AULSS 2 Marca Trevigiana, UOC Ematologia - AULSS 8 Berica, UOC Ematologia - AOU di Padova e UOC Ematologia - AOUI di Verone.</p>
<b>Pralsetinib</b>	<p>Gavreto<sup>®</sup> Roche 120 cps <b>100 mg</b> (€ 8.200,00) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Scheda di monitoraggio AIFA</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b></p> <p>In monoterapia per il trattamento in <b>linee successive alla prima</b> di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET) non precedentemente</p>

<p><b>Setmelanotide</b></p>	<p>Imcivree® Rhythm Pharmaceuticals sc <b>10 mg/ml</b> 1 ml (€ 2.750,00) prezzo <i>ex-factory</i></p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica</p> <p>Individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Veneto con Decreto n. 153 del 10.11.2022.</p>	<p>Trattamento dell'obesità e controllo della fame associati a deficit di prooppiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età ≥ 6 anni</p> <p>Centri autorizzati alla prescrizione: UOC Clinica Medica 3 e Pediatrica dell'AOU Padova, UOC Pediatria B e C ed Endocrinologia, diabetologia e malattie del metabolismo dell'AOUI Verona.</p>
<p><b>Tafasitamab</b></p>	<p>Minjuvi® Incyte Biosciences ev <b>200 mg</b> 1 fl (€ 705,76) prezzo <i>ex-factory</i></p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In associazione a lenalidomide, seguito da MINJU-VI in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL</i>) recidivato o refrattario e non idonei a trapianto autologo di cellule staminali (<i>Autologous Stem Cell Transplant, ASCT</i>)</p>
<p><b>Vosoritide</b></p>	<p>Voxzogo® Biomarín Pharmaceuticals Sc <b>0,4 mg</b> 10 fl (€ 6.575,30) Sc <b>0,56 mg</b> 10 fl (€ 6.575,30) Sc <b>1,2 mg</b> 10 fl (€ 6.575,30) prezzo <i>ex-factory</i></p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica</p> <p>Individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Veneto con Decreto n. 153 del 10.11.2022.</p>	<p>Trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età ≥ 2 anni, le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b></p> <p>Trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.</p> <p>Centri autorizzati alla prescrizione: UOC Clinica Medica 3 e Pediatrica dell'AOU Padova, UOC Pediatria B e C ed Endocrinologia, diabetologia e malattie del metabolismo dell'AOUI Verona.</p>
<p><b>Zanubrutinib</b></p>	<p>Brukinsa® Beigene Ireland 120 cps <b>80 mg</b> (€ 5.474,80) prezzo <i>ex-factory</i></p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Scheda di monitoraggio AIFA</p> <p>Individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Veneto con Decreto n. 166 del 2.12.2022.</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea per pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia</p> <p>Centri autorizzati alla prescrizione: Centri di I, II e III livello della rete dei centri prescrittori di area oncoematologica (Allegato A del Decreto n. 20 del 17.2.2022)</p>

## NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Abrocitinib</b>	<p>Cibinqo® Pfizer 28 cpr riv <b>50 mg</b> (€ 3.520,00) 28 cpr riv <b>100 mg</b> (€ 3.520,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)</p>	Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica.
<b>Daridorexant</b>	<p>Quviviq® Idorsia Pharmaceuticals 30 cpr riv <b>25 mg</b> (€ 99,00) 10 cpr riv <b>50 mg</b> (€ 33,00) 30 cpr riv <b>50 mg</b> (€ 99,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL</p> <p>Prescrizione di centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno o di specialista neurologo</p>	Trattamento di pazienti adulti affetti da insonnia caratterizzata da sintomi presenti da almeno tre mesi e con un considerevole impatto sulla funzionalità durante il giorno.
<b>Eptinizumab</b>	<p>Vyepti® Lundbeck ev <b>100 mg</b> 1 ml (€ 2.448,18)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	Profilassi dell'emicrania negli adulti, con almeno quattro giorni di emicrania al mese.
<b>Finerenone</b>	<p>Kerendia® Bayer 28 cpr riv <b>10 mg</b> (€ 123,21) 28 cpr riv <b>20 mg</b> (€ 123,21)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (geriatra, internista, endocrinologo e nefrologo)</p>	Trattamento dei pazienti adulti con malattia renale cronica (stadi 3 e 4 con albuminuria) associata a diabete di tipo 2
<b>Icosapent etile</b>	<p>Vazkepa® Amaryn Italy 120 cps <b>998 mg</b> (€ 440,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, endocrinologo e internista)</p>	<p>Per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti adulti in trattamento con statine ad elevato rischio cardiovascolare e con trigliceridi elevati (<math>\geq 150</math> mg/dL); e:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>malattia cardiovascolare accertata oppure</li> <li>diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare.</li> </ul>

<p><b>Ramipril/ Amlodipina/ Atorvastatina</b></p>	<p>Trinocard® Medinitaly Pharma 30 cpr riv <b>5+5+10 mg</b> (€ 20,00) 30 cpr riv <b>5+5+20 mg</b> (€ 20,00) 30 cpr riv <b>10+10+20 mg</b> (€ 20,00) 30 cpr riv <b>10+10+40 mg</b> (€ 20,00) 30 cpr riv <b>10+5+20 mg</b> (€ 20,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Terapia sostitutiva nel trattamento dell'ipertensione associata ad ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista in pazienti adulti già adeguatamente controllati con ramipril, amlodipina e atorvastatina somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio della combinazione.</p>
<p><b>Rimegepant</b></p>	<p>Vydura® Pfizer 2 cpr <b>75 mg</b> (€ 66,35)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti individuati dai centri per diagnosi e terapia delle cefalee, neurologo</p>	<p>Tattamento acuto di emicrania con o senza aura negli adulti; trattamento preventivo di emicrania episodica negli adulti che hanno almeno quattro attacchi di emicrania al mese.</p>
<p><b>Tebentafusp</b></p>	<p>Kimtrak® Immunocore Ireland Ev 1 fl polv <b>100 mcg/0,5 ml</b> (€ 28.000,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico</p>
<p><b>Trastuzumab Deruxtecan</b></p>	<p>Enhertu® DaiichiSankio Ev 1 fl polv <b>100 mg</b> (€ 3.849,68)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2.</p>
<p><b>Vaccino pneumococcico Polisaccaridico coniugato zovalente</b></p>	<p>Apexnar® Pfizer sc 1 sir <b>0,5 ml</b> (€ 123,13) sc 10 sir <b>0,5 ml</b> (€ 1.231,34)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive e polmoniti causate dallo <i>Streptococcus pneumoniae</i> negli adulti di età ≥ 18 anni.</p>
<p><b>Vaccino anti COVID-19</b></p>	<p>Comirnaty BB 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, nella prima infanzia, nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose.</p>

<p><b>Vaccino anti COVID-19 Sottovarianti Omicron BA.4 e BA.5</b></p>	<p>Comirnaty Orig Omic BA 4-5 Pfizer® Spikevax Biv Omic BA 4-5 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 hanno precedentemente ricevuto almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19.</p>
---	--	--

## Nuovi farmaci equivalenti:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p><b>SITAGLIPTIN</b></p> <p>Inibitori DPP-4 A10BH01</p>	<p>Sitagliptin DOC®, EG®, KRKA®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, SUN®, Teva®, Zentiva®</p> <p>28 cpr riv 25 mg 28 cpr riv 50 mg 28 cpr riv 100 mg</p> <p>Classe A RR PHT, Nota AIFA 100</p>	<p>€ 22,38</p> <p>- 62% rispetto a Januvia® e Tesavel®, il cui costo è di € 59,22. Il costo di Xelevia® è invece pari a € 25,38.</p>	<p>Per pazienti adulti con diabete di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:</p> <p>In <b>monoterapia</b> in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.</p> <p>In <b>duplice terapia orale</b> in combinazione con metformina, quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia;</p> <p>una sulfonilurea, quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia e quando la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza;</p> <p>un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ) (per es., un tiazolidinedione), quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR γ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.</p> <p>In <b>triplice terapia orale</b> in combinazione con una sulfonilurea e metformina, quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un adeguato controllo della glicemia;</p> <p>un agonista PPAR γ e metformina, quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un adeguato controllo della glicemia.</p> <p>Sitagliptin è anche indicato <b>come terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina)</b>, quando dieta ed esercizio fisico più una dose stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.</p>

<p><b>PIRFENIDONE</b></p> <p>Immunosoppressori Lo4AX05</p>	<p>Pirfenidone Teva®</p> <p>63 cpr riv <b>267 mg</b> 252 cpr riv <b>267 mg</b> 84 cpr riv <b>801 mg</b></p> <p>Classe H RNRL Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo)</p>	<p>€ 381,95 € 1.527,80 € 1.527,80 prezzo ex-factory</p> <p>- 28-33% rispetto a Esbriet®, il cui costo è rispettivamente di € 527,64 ed € 2.290,55.</p>	<p>Trattamento della fibrosi polmonare idiopatica da lieve a moderata</p>
<p><b>VILDAGLIPTIN</b></p> <p>Inibitori DPP-4 A10BH02</p>	<p>Vildagliptin Accord®, Aurobindo®, DOC®, EG®, KRKA, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, Teva®, Zentiva®</p> <p>56 cpr riv <b>50 mg</b></p> <p>Classe A RR PHT, Nota AIFA 100</p>	<p>€ 32,58</p> <p>- 45% rispetto a Galvus®, il cui costo è di € 59,22</p>	<p>Per pazienti adulti con diabete di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:</p> <p>In <b>monoterapia</b> in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.</p> <p>In <b>duplice terapia orale</b> in combinazione con metformina, quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia;</p> <p>una sulfonilurea, quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un adeguato controllo della glicemia e quando la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza;</p> <p>un tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidinedione</p> <p>In <b>triplice terapia orale</b> in combinazione con una sulfonilurea e metformina, quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un adeguato controllo della glicemia;</p> <p>Vildagliptin è anche indicato anche per l'uso in associazione con <b>insulina (con o senza metformina)</b>, quando dieta ed esercizio fisico associati ad una dose stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.</p>

<p><b>VILDAGLIPTIN/ METFORMINA</b></p> <p>Inibitori DPP-4 A10BD08</p>	<p>Vildagliptin/ metformina Aurobin- do<sup>®</sup>, DOC<sup>®</sup>, EG<sup>®</sup>, Pensa<sup>®</sup>, Sandoz<sup>®</sup>, Teva<sup>®</sup></p> <p>60 cpr riv <b>50 mg + 850 mg</b> 60 cpr riv <b>50 mg + 1.000</b> <b>mg</b></p> <p>Classe A RR PHT, Nota AIFA100</p>	<p>€ 33,31</p> <p>- 47% rispetto a Eucreas<sup>®</sup> il cui costo è di € 63,45</p>	<p>Nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo glicemico:</p> <p>in pazienti che non sono adeguatamente controllati con metformina somministrata da sola;</p> <p>in pazienti che sono già stati trattati con una associazione di vildagliptin e metformina, somministrate con compresse separate;</p> <p>in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, inclusa l'insulina, quando questi medicinali non forniscono un adeguato controllo glicemico.</p>
---	--	--	--

## Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p><b>COLECALCIFEROLO</b></p> <p>Vitamina D A11CC05</p>	<p>Colecalciferolo Doc<sup>®</sup></p> <p>2 cps <b>50.000 UI</b></p> <p>Classe A RR Nota AIFA 96</p>	<p>€ 6,32</p> <p>Nodigap<sup>®</sup> presenta il medesimo costo</p>	<p>Trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.</p>

## Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p><b>PALIPERIDONE</b></p> <p>Antipsicotici N05AX13</p>	<p>Paliperidone Teva<sup>®</sup>,</p> <p>im <b>75 mg</b> 1 sir im <b>100 mg</b> 1 sir im <b>150 mg</b> 1 sir</p> <p>Classe H RNRL Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, psichiatra)</p>	<p>€ 166,92 € 208,66 € 260,82 prezzo ex- factory</p> <p>-37% rispetto a Xeplion<sup>®</sup> il cui costi sono rispettivamente € 263,71, € 329,64 ed € 412,04</p>	<p>Per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone. In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare paliperidone senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale, se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata.</p>

## Equivalenti a minor costo

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p><b>METILPREDNISOLONE</b></p> <p>Glicocorticoidi Ho2AB04</p>	<p>Metilprednisolone Doc®</p> <p>30 cpr 16 mg</p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 5,96</p> <p>Il costo di Metilprednisolone Doc® 20 cpr è di € 4,97</p>	<p>Disturbi endocrini, patologie reumatologiche, collagenopatie, patologie dermatologiche, stati allergici, patologie oftalmiche, respiratorie, gastrointestinali, ematologiche, neoplastiche, stati edematosi</p> <p>Per il dettaglio delle varie patologie, si veda la scheda tecnica</p>
<p><b>DOXORUBICINA PEGILATO</b></p> <p>Citostatici Lo1DB01</p>	<p>Zolsketil Peg Lip Accord®</p> <p>Ev 2 mg/ml 20 ml</p> <p>Classe H OSP</p>	<p>€ 200,89 prezzo ex- factory</p> <p>Il costo di Caelyx® è di € 315,57</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, laddove sia presente un rischio cardiaco aumentato;</li> <li>• per il trattamento del cancro dell'ovaio in stadio avanzato in donne in cui sia fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino;</li> <li>• in associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo;</li> <li>• per il trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup>) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa.</li> </ul> <p>Il farmaco può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o di seconda linea in pazienti affetti da KS-AIDS con malattia che è progredita con, o in pazienti intolleranti ad, un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina)</p>

## Riclassificazione della classe CNN:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p><b>BIMEKIZUMAB</b></p> <p>Immunosoppressori L04AC21</p>	<p>Bimzelxs® UCB Pharma sc 2 penne preriempite 160 mg/ml 1 ml</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Scheda di appropriatezza prescrittiva</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)</p>	<p>€ 2.166,00 prezzo ex-factory</p>	<p>Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica</p> <p><b>Indicazione rimborsata SSN</b></p> <p>Trattamento di pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita come: Psoriasis Area Severity Index-PASI &gt;10 o Body Surface Area-BSA &gt;10% oppure BSA &lt;10% o PASI &lt;10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad un DMARD sintetico convenzionale.</p>
<p><b>TUCATINIB</b></p> <p>Inibitori della proteina chinasi L01EH03</p>	<p>Tukysa® Seagen 88 cpr riv 50 mg (€ 1.915,84) 84 cpr riv 150 mg (€ 5.486,41)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività Condizionata</p> <p>Prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p>	<p>€ 1.915,84 € 5.486,41 prezzo ex-factory</p>	<p>In associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.</p>

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

Dal 16 Settembre 2022 al 15 Dicembre 2022

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

Medicinale	Indicazione L. 648/96	Tipo di modifica	Data Entrata in vigore	Riferimento normativo
<b>Mifepristone® in associazione a misoprostolo</b>	Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso, fino alla 63esima giornata di amenorrea.	Inserimento	30/09/2022	Determina n. DG/410/2022 del 23.09.2022 (G.U. n. 228 del 29.09.2022)
<b>Terrosa®, Movymia®, Livogiva® e Teriparatide Teva®</b>	Terapia sostitutiva ormonale per la cura dell'ipoparatiroidismo cronico grave	Inserimento	18/10/2022	Determina n. 114911 del 10.10.2022 (G.U. n. 243 del 17.10.2022)
<b>Venetoclax®</b>	Trattamento della leucemia mieloide acuta (LAM) recidivata/refrattaria, in combinazione con azacitidina o decitabina (in regime 648/96), per l'applicazione dell'accordo di condivisione del rischio per il medicinale DACOGEN (decitabina)	Inserimento	22/10/2022	Determina n. 2 del 18.10.2022 (G.U. n. 247 del 21.10.2022)
<b>Evusheld® (associazione di anticorpi monoclonali tixagevimab e cilgavimab)</b>	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)	Esclusione in seguito all'autorizzazione da parte di EMA del medicinale Evusheld® per l'indicazione "trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg) affetti da COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad aumentato rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19"	06/11/2022	Determina n. DG/498/2022 del 26.10.2022 (G.U. n.259 del 05.11.2022)
<b>Brentuximab Vedotin®</b>	Trattamento di pazienti pediatrici affetti da linfoma di Hodgkin CD30+ recidivato o refrattario o da linfoma anaplastico a grandi cellule CD30+ recidivato o refrattario	Inserimento	13/11/2022	Determina n. 127071 del 7.11.2022 (G.U. n.265 del 12.11.2022)