

REGIONE DEL VENETO



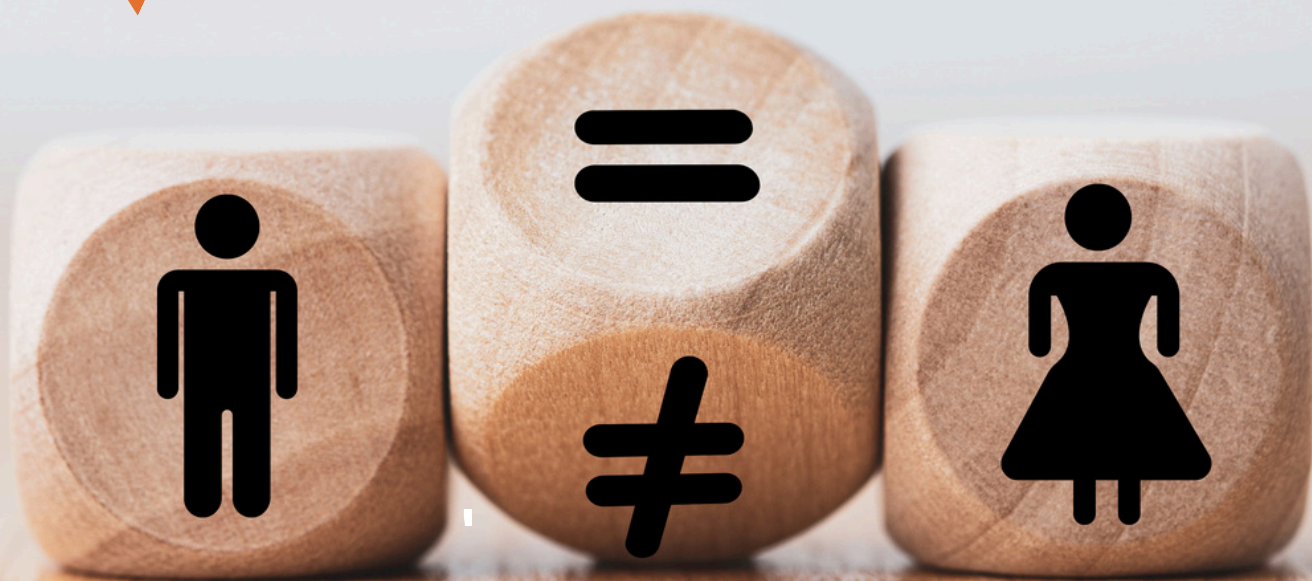
ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 4

OTTOBRE-DICEMBRE 2024



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT
WWW.AULSS6.VENETO.IT

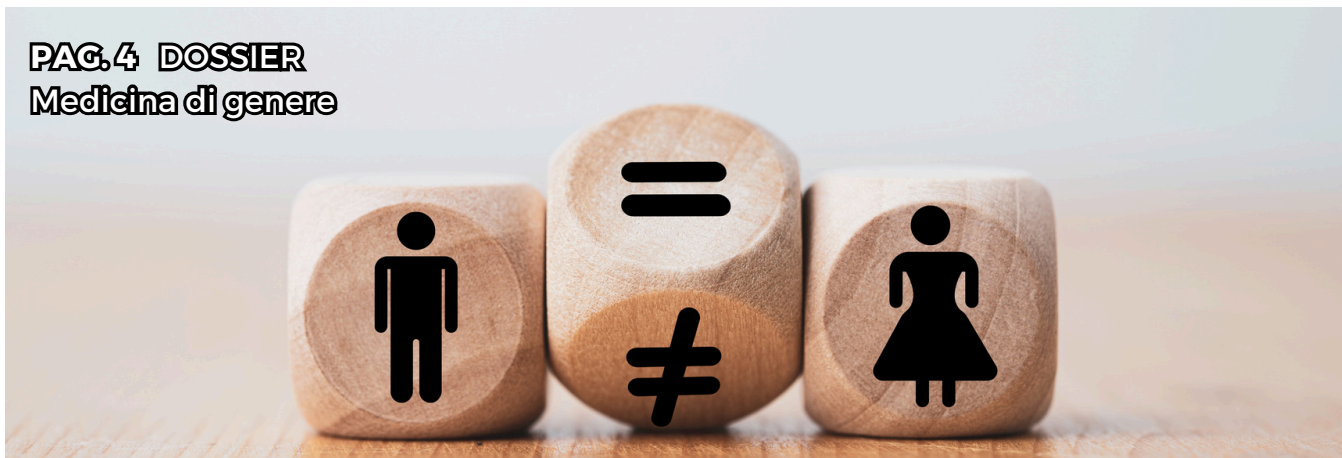
InfoFarma è membro di:



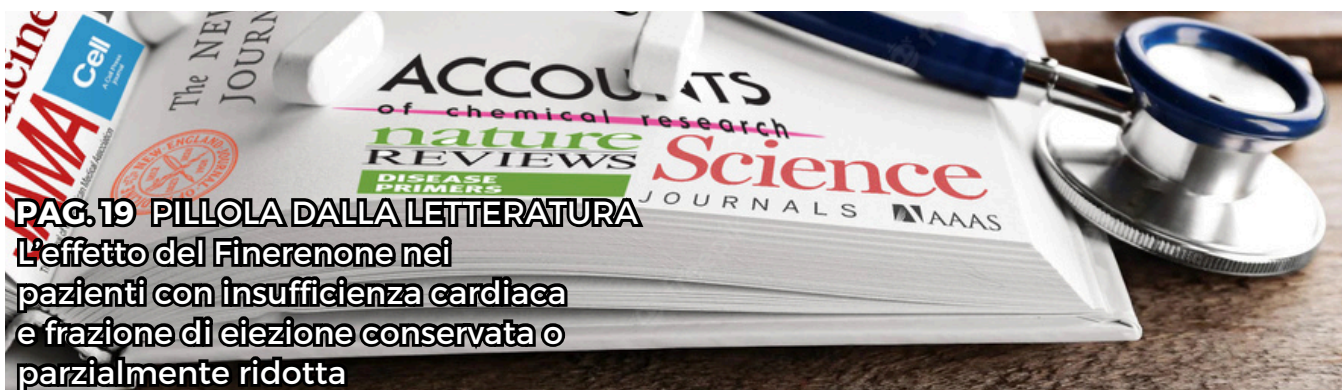
INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

PAG. 4 DOSSIER
Medicina di genere



PAG. 19 PILLOLA DALLA LETTERATURA
L'effetto del Finerenone nei
pazienti con insufficienza cardiaca
e frazione di eiezione conservata o
parzialmente ridotta



AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 24 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 16 settembre 2024 al 15 dicembre 2024

PAG. 31 Nuove Indicazioni (NI)
dal 16 settembre 2024 al 15 dicembre 2024

PAG. 33 Lista farmaci L. 648/96
dal 16 settembre 2024 al 15 dicembre 2024



EDITORIALE

Care Lettrici
Cari Lettori

Il dossier dell'ultimo numero di InfoFarma del 2024 è dedicato ad approfondire l'argomento della medicina di genere o medicina genere-specifica.

Da alcuni anni la ricerca biomedica ha posto una particolare attenzione allo studio delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) che influenzano lo stato di salute e di malattia di ogni persona. La medicina di genere non è una branca della medicina a sé stante, al contrario si fonda su concetti interdisciplinari e riguarda lo studio dell'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, fisiopatologia e patologia umana, ma anche sulle differenze in termini di prevenzione, diagnosi e terapia.

Benchè sia ormai riconosciuto che molte malattie si manifestano in modo diverso tra uomini e donne, e che la risposta ai trattamenti può variare a seconda del sesso, le donne sono sottorappresentate in tutte le fasi di sviluppo dei farmaci, sia in quelle precliniche che in quelle cliniche e, in particolare, negli studi di fase I. Ciò porta a un significativo gap di conoscenza riguardo ai dosaggi ottimali da utilizzare nelle fasi successive di sviluppo di nuove molecole / indicazioni terapeutiche e riguardo alla sicurezza dei trattamenti impiegati nelle donne.

Il dossier del n. 4 di Infofarma ha scelto di esaminare le differenze di genere nelle patologie cardiovascolari e nel diabete. Il primo contributo offre un'analisi critica della letteratura, mettendo in evidenza le lacune conoscitive che impediscono una corretta identificazione dei sintomi di queste malattie nelle donne. Il secondo articolo esamina le differenze di genere nello stroke e nel diabete, analizzando i dati raccolti da MilleinRete della Scuola Veneta di Medicina Generale.

Il dossier si conclude con una interessante riflessione sui profili di sicurezza dei farmaci, a partire dalle differenze biologiche tra maschi e femmine.

La rubrica "Pillola dalla letteratura" dell'ultimo numero di quest'anno di Infofarma è dedicata a valutare, nuovamente, il farmaco finerenone. In questo caso viene analizzato lo studio FINEARTS-HF, pubblicato sul NEJM il 1 settembre di quest'anno e che aveva l'obiettivo di verificare l'utilità di finerenone nel ridurre il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca e morte per cause CV nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata o lievemente ridotta.

Conclude il n. 4 dell'anno 2024 la rubrica "Aggiornamento sui farmaci": Nuove Entità Terapeutiche, Nuove Indicazioni e le Novità incluse nell'elenco di farmaci della L.648/96.



Auguriamo una buona lettura e un anno 2025 di pace e serenità!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Roberta Joppi

1. Medicina di Genere nelle patologie cardiovascolari: il caso del diabete e dell'ictus cerebrale

Rita Banzi, Silvio Garattini

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Negli ultimi anni nel mondo della ricerca e della medicina si è acceso l'interesse verso lo studio delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) che influenzano lo stato di salute e di malattia di ogni persona. È la medicina di genere, detta anche medicina genere-specifica, almeno secondo la definizione data dall'Organizzazione mondiale della sanità (1). La medicina genere-specifica non è una branca distinta dalle altre specialità cliniche, ma si fonda su concetti interdisciplinari che dovrebbero applicarsi a tutti i livelli. Comprende infatti lo studio dell'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, fisiopatologia e patologia umana, ma anche sulle differenze in termini di prevenzione, diagnosi e terapia. È in pratica una medicina delle differenze, che ha come obiettivo ultimo l'equità delle cure. Alcuni osservatori fanno risalire la "nascita" della medicina di genere all'inizio degli anni '90 nel campo della ricerca sulle malattie cardiovascolari. Bernardine Patricia Healy, non appena nominata Direttrice dell'Istituto di Cardiologia dello Istituto Nazionale della Salute (NIH) degli Stati Uniti, si accorse che la ricerca scientifica in quell'Istituto era condotta solo sugli uomini e sugli animali maschi e che a livello clinico le donne erano sottoposte molto meno degli uomini a procedure diagnostiche e terapeutiche tipo coronarografie, trombolisi, *stent* coronarici. Scrisse quindi un famoso editoriale, intitolato *The Yentl Syndrome*, riferendosi a Yentl, l'eroina di una storia di B. Singer, che dovette rasarsi il capo e vestirsi da uomo per poter entrare nella scuola ebraica e studiare il Talmud (2). Healy si chiedeva se le donne dovessero vestirsi da uomo per essere curate, visto che la ricerca e la medicina stavano discriminando e penalizzando le donne.

Per questo motivo e per la loro ampia diffusione nella popolazione, le malattie cardiovascolari rappresentano un modello ottimale per un approfondimento sulla medicina di genere, per fare luce sugli indubbi progressi recenti, ma anche per evidenziare quali siano ancora i punti aperti da affrontare.

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nelle donne in molti paesi industrializzati, Italia compresa. Tuttavia, la percezione generale, compresa quella delle donne stesse e di molti operatori sanitari, è che siano i tumori, in particolare quello al seno, la patologia associata alla maggiore mortalità nelle donne. Ciò porta spesso a sottovalutare il rischio cardiovascolare, con un ritardo della presa in carico di importanti manifestazioni croniche e, in taluni casi, errata o ritardata diagnosi di eventi acuti come l'infarto. Il caso dell'infarto del miocardio rappresenta un

paradigma classico della medicina di genere: si sono fin qui applicati modelli clinici e fisiopatologici sviluppati sugli uomini che non tengono conto delle differenze sesso/genere specifiche che condizionano la presentazione clinica dell'infarto. La sintomatologia "tipica" dell'infarto acuto del miocardio è spesso sfumata nella donna o addirittura assente. Le donne in caso di sindromi coronariche acute presentano frequentemente sintomi prodromici quali malessere generale, astenia, facile faticabilità, epigastralgia, ansia. Ciò porta spesso a difficoltà nel riconoscere la gravità della situazione clinica e a un ritardo nella presa in carico d'urgenza, come evidenziato da diversi studi, tra cui uno studio condotto in Germania nel 2018, da cui risulta che in caso di infarto cardiaco il ricovero d'urgenza avviene molto più tardi nelle donne sopra i 65 anni che negli uomini della stessa età (3).

Importanti differenze di genere riguardano anche i fattori di rischio cardiovascolare. Tra questi è possibile distinguere fattori detti tradizionali, cioè quelli comuni a uomini e donne, ad esempio diabete tipo 2, dislipidemia, ipertensione, fumo di sigaretta, inattività fisica, sindrome metabolica, e fattori specifici del sesso femminile come parto pretermine, ipertensione e diabete in gravidanza.

Le diagnosi di diabete di tipo 2 sono in crescita nel mondo. In Italia si stimano quasi 4 milioni di casi con una prevalenza maggiore negli uomini (7%) rispetto alle donne (6.3% tasso grezzo 2022). I casi aumentano al crescere dell'età fino a un valore del 21,6% nelle persone con età uguale o superiore a 75 anni (4). Il diabete è fortemente associato ad altri fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, ipercolesterolemia, eccesso ponderale e sedentarietà. In generale, gli uomini sviluppano il diabete di tipo 2 in età più giovane e con un indice di massa corporea inferiore rispetto alle donne, tuttavia le donne al momento della diagnosi di diabete presentano in genere altri fattori di rischio. Il diabete gestazionale è il più importante fattore di rischio indipendente per la progressione del diabete di tipo 2 nelle donne. Le donne con diabete hanno un rischio più elevato degli uomini di sviluppare complicanze cardiovascolari, anche aggiustando i dati per età e altri fattori di rischio (5). Le modifiche ormonali dopo la menopausa giocano un ruolo importante, ma, ancora una volta, tra le cause vanno annoverate certamente la minore consapevolezza e ritardata presa in carico e il generale sotto-trattamento dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

Lo studio delle differenze di genere nel trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 e nella risposta ai farmaci è un ambito di grande interesse. Nonostante una

biodisponibilità comparabile, è stato dimostrato che uno dei farmaci ipoglicemizzanti più prescritti, la metformina, causa una maggiore riduzione dell'emoglobina glicata negli uomini. Altri studi suggeriscono che le donne siano meno aderenti a questa terapia e abbiano maggiori probabilità di soffrire di effetti collaterali. Infine, alcuni dati mostrano una prescrizione inferiore di antidiabetici di nuova introduzione, come gli inibitori SGLT2 (gliflozine), nelle donne, sebbene sia stata dimostrata la loro efficacia nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, insufficienza cardiaca e il miglioramento della funzionalità renale (5).

In Italia l'ictus è la seconda causa di morte, dopo le malattie ischemiche del cuore, è responsabile del 9-10% di tutti i decessi e rappresenta la prima causa di invalidità. Circa il 20-30% delle persone colpite da ictus cerebrale muore entro un mese dall'evento e il 40-50% entro il primo anno. Solo un quarto dei sopravvissuti ad un ictus guarisce completamente, il 75% sopravvive con una qualche forma di disabilità, e di questi, la metà è portatore di un deficit così grave da perdere l'autosufficienza. L'ictus è più frequente dopo i 55 anni, la sua prevalenza raddoppia successivamente ad ogni decade; il 75% degli ictus si verifica nelle persone con più di 65 anni. La prevalenza di ictus nelle persone di età 65-84 anni è del 6,5% (negli uomini 7,4%, nelle donne 5,9%) (6).

A fronte di una maggior prevalenza, si calcola che 1 donna su 5 avrà un ictus nell'arco della sua vita (per gli uomini 1 su 6), considerando che le donne vivono più a lungo degli uomini. Inoltre, il 61% delle morti per ictus riguarda le donne e l'impatto dei fattori di rischio è diverso, con fumo e diabete "più pericolosi" per le donne che per gli uomini. Inoltre, le donne sono maggiormente colpite da fibrillazione atriale, un'aritmia cardiaca piuttosto frequente nella popolazione che aumenta fino a cinque volte il rischio di ictus cardioembolico.

Analogamente a ciò che si è brevemente accennato nel caso dell'infarto, il riconoscimento precoce dei sintomi dell'ictus è il primo passo per confermare la diagnosi e

iniziare trattamenti adeguati. Complessivamente, circa il 9% dei casi di ictus non viene diagnosticato tempestivamente in pronto soccorso, con maggiori errori e ritardi diagnostici nelle donne rispetto agli uomini (7). Le differenze di genere nel trattamento acuto dell'ictus ischemico non sono ancora del tutto chiarite. Alcuni studi suggeriscono che gli uomini siano più frequentemente trattati con trombolitici con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante, con conseguente aumento del rischio di emorragie intracraniche. Al contrario, nelle donne sono più frequenti gli interventi di trombectomia endovascolare, probabilmente a causa di un minore trattamento preventivo della fibrillazione atriale e al conseguente maggior rischio di ictus cardioembolici a carico dei grandi vasi.

Nelle donne con ictus, l'età di esordio più avanzata, la maggiore gravità di sintomi e disabilità residua, il minore accesso a cure riabilitative e le condizioni socio-economiche, più spesso svantaggiate, hanno importanti conseguenze in termini di qualità della vita, capacità di svolgere le attività quotidiane e aspetti quali depressione, ansia e dolore.

Alla base di queste differenze, brevemente illustrate per diabete e ictus, c'è un'intricata relazione tra fattori legati al sesso e genere e, molto spesso, ad elementi associati a sesso e genere che agiscono da confondenti. La ricerca medica è storicamente focalizzata sullo studio degli organismi maschili, dal laboratorio alla clinica e ciò ha generato grandi lacune di conoscenza. La ricerca deve sviluppare strumenti nuovi per poter includere in modo efficiente la prospettiva di genere in tutti gli studi, partendo da quelli preclinici su modelli cellulari e animali, e in quelli clinici, anche precoci, nei quali si studiano, ad esempio, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei nuovi farmaci. In taluni casi, sarà necessario sviluppare protocolli distinti, per informare in modo adeguato le scelte cliniche di medici e operatori sanitari, al fine di fornire cure davvero incentrate sulle persone.



Lo storico orientamento della ricerca medica verso gli organismi maschili, dal laboratorio alla clinica, ha prodotto lacune di conoscenza, determinando frequentemente una **scarsa identificazione** della **sintomatologia** di alcune patologie **nelle donne** (e.g. diabete e malattie cardiovascolari).

La **medicina genere-specifica** è lo studio delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) che influenzano lo stato di salute e di malattia di ogni persona.

Il suo obiettivo è **l'equità delle cure tra uomo e donna**.



Bibliografia essenziale:

1. https://www.who.int/health-topics/gender#tab=tab_1

2. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199107253250408?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122276/>

4. Dati ISTAT da https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3480

5. Diabetologia (2023) 66:986-1002 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10163139/>

6. <https://www.salute.gov.it/portale/alleanzaCardioCerebrovascolari/dettaglioSchedeAlleanzaCardioCerebrovascolari.jsp?lingua=italiano&id=28&area=Alleanza%20italiana%20per%20le%20malattie%20cardio-cerebrovascolari&menu=malattie>

7. Newman-Toker DE et al. Diagnosis (Berl). 2014;1(2):155-66.

2. Differenze di genere nello Stroke e nel Diabete 2

Alessandro Battaglia, Bruno Franco Novelletto, Massimo Fusello
SVEMG – Scuola Veneta di Medicina generale

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano una delle principali cause di morte nel mondo [1]. Sebbene le donne abbiano solitamente un'incidenza inferiore di CVD rispetto agli uomini, alcune esperienze hanno dimostrato una mortalità più elevata e prognosi peggiori per il sesso femminile [2].

Il rischio di malattie cardiovascolari nelle donne è spesso sottostimato a causa dell'errata percezione che le donne siano più "protette" rispetto agli uomini nei confronti di queste patologie e dei loro esiti e che, pertanto, necessitino di strategie di trattamento meno aggressive rispetto ai maschi [3].

È stato anche suggerito che l'approccio terapeutico alla CVD debba essere specifico per genere a causa dell'esistenza di disparità legate al sesso nella fisiologia cardiovascolare [4].

In quest'ottica abbiamo utilizzato una casistica veneta per rilevare eventuali differenze di genere nel *management* e negli esiti di due importanti, e frequenti, condizioni: l'ictus ischemico e il diabete 2.

Materiali e metodi

Bacino di utenza

MilleinRete [5] è un prodotto della Scuola Veneta di Medicina Generale, istituita nel 2001 per scopi di formazione, *audit* clinico e ricerca [6]. Al 31 dicembre 2022, il *network* epidemiologico era alimentato dalle cartelle elettroniche di 74 Medici di Medicina Generale (MMG), distribuiti in sei province venete.

Il *dataset* MilleinRete, al 31 dicembre 2022, è rappresentato da 174929 soggetti di età >6 anni, assistiti entro il decennio 2013-2022, di cui 130563 vivi e attivi almeno un giorno nel corso dell'anno 2022.

Il campione ha una struttura anagrafica altamente rappresentativa della popolazione veneta (dato ISTAT). I dati storici sono stati raccolti e analizzati in modo rigorosamente anonimo; l'identità del singolo paziente è nota solo al medico curante.

Patologie e terapie

I casi di diabete e di ictus sono stati identificati, utilizzando le codifiche illustrate nelle **Appendici 1 e 2**. Sono disponibili, su richiesta, le codifiche ATC, utilizzate per intercettare le terapie, e le codifiche ICD9, pertinenti alle

altre patologie illustrate nell'articolo.

La prevalenza di una malattia (*lifetime*) è stata calcolata utilizzando al numeratore i casi noti al 31 dicembre dell'anno indice e al denominatore il numero di pazienti vivi e attivi almeno un giorno nell'anno indice.

La morbilità dei pazienti è stata definita dall'indice di *Charlson*: un valore >3 è considerato indice di un'importante multimorbilità [7].

Confronti monovariati

La distribuzione di variabili dicotomiche tra i due sessi è stata studiata in confronti statistici tramite Pearson chiquadro; quella di variabili continue, categoriche o discrete, è stata studiata attraverso il test non parametrico di Mann-Whitney.

È molto importante sottolineare che queste analisi non hanno alcuna pretesa di inferenza, avendo come unico scopo una valutazione approssimativa della forza di associazione nei singoli confronti; il cut - off di p 0.05 è stato scelto arbitrariamente come soglia di attenzione.

Analisi multivariata

Abbiamo studiato nei diabetici il rapporto esistente tra genere e controllo glicemico attraverso analisi multivariate nel contesto di un approccio *panel* (=studio longitudinale di osservazioni non indipendenti).

Essere femmina era la variabile indipendente indagata. L'*endpoint* (variabile dipendente) veniva misurato in occasione di ciascun dosaggio dei parametri glicometabolici. Valori di glicemoglobina <7% - espressi dicotomicamente - erano considerati indicatori di un buon controllo.

In un primo modello *logit*, e in un approccio *cluster-specifico random intercept*, il *Level1* era rappresentato dalle occasioni di dosaggio della emoglobina glicata (gHb), consecutive nel tempo, per ciascun paziente, mentre il *Level2* era rappresentato dai pazienti sottoposti a questi dosaggi (*clusters*).

Il rapporto tra *outcome* e tempo è stato indagato in ipotesi lineari, polinomiali, in interazioni tra genere e tempo e nella ricerca di una *random slope* per il tempo.

La selezione delle covariate e dei modelli è stata eseguita attraverso *Likelihood ratio* test. Il modello pletorico iniziale è stato costruito attraverso una selezione di covariate basata su un livello di confidenza dell'80% [8].

Per tutte le tappe ulteriori, la selezione è stata guidata dai livelli di confidenza abituali (95%).

Abbiamo integrato la verifica dell'esistenza di un eventuale

rapporto tra genere e controllo glicemico anche attraverso un approccio "marginal" (=population averaged,) mediato da un modello GEE (*Generalized Estimating Equations*). Per la scelta delle covariate e per la selezione della *within-group correlation structure*, abbiamo usato gli stessi livelli di confidenza illustrati e un confronto tra modelli basato su un approccio *Quasi-Likelihood* (utilizzando, rispettivamente, le statistiche Qic_u e Qic [8]).

Le covariate di aggiustamento studiate in entrambi gli approcci sono state: *Charlson comorbidity index* (<4 vs ≥4), età al momento del dosaggio (anni), ipertensione arteriosa

(si/no al momento del dosaggio), dislipidemia (si/no al momento del dosaggio), ictus (si/no al momento del dosaggio), *outcome* composito di complicanze diabetiche: *claudicatio*, amputazioni, retinopatia, piede diabetico, nefropatia diabetica (si/no al momento del dosaggio), insufficienza renale (si/no al momento del dosaggio), numero di farmaci antidiabetici prescritto nell' anno solare, in cui era stato eseguito il dosaggio.

Per il modeling delle covariate non categoriche abbiamo utilizzato, quando necessario, una trasformazione della variabile in *restricted cubic splines* a tre *knots* [9].

Bacino di utenza



Risultati

Stroke

Al 31 dicembre 2022 abbiamo intercettato 7765 casi *lifetime* di ictus ischemico, codificato secondo i criteri *Health Search*; 3817 interessavano le femmine e 3948 i maschi (+3.4% a favore dei maschi).

Nel 2022, in MilleinRete, la prevalenza cruda era pari a 5.95%, risultando più alta nel sesso maschile (M 6.32%, F 5.61%).

La **Figura 1** illustra la prevalenza rilevata in otto decenni di età che risulta più alta nel sesso maschile, fatta eccezione per una leggerissima maggior prevalenza nelle femmine per le età <45 anni (F:1.67%, M: 1.60%, rapporto F/M=1.04) [Figura 1].

La **Figura 2** rovescia l'analisi, illustrando la prevalenza dei due generi nei pazienti affetti da *stroke*. In due decenni di età (35-44 e 85+) la percentuale di ictus nelle donne risulta leggermente superiore rispetto a quella dei maschi, mentre

è identica nella fascia di età 15-24 [Figura 2].

Per l'anno 2022, lo studio dei dati relativi alla distribuzione dei fattori di rischio nei pazienti con ictus rileva, nelle donne, una minor prevalenza di diabete (25.33% vs 34.09% $p<0.00001$), un minor tasso di comorbidità (*Charlson4+* 47.68% vs 51.01% $p=0.033$), valori più bassi di pressione diastolica (76.26 vs 77.04 mmHg $p=0.0083$), minor esposizione ad alcool (34.166 gr/w vs 99.9 gr/w $p<0.00001$) e a fumo di sigaretta (13% vs 16% $p=0.0001$).

La **Tabella 1** illustra la percentuale di pazienti con ictus trattati farmacologicamente per diverse condizioni associate. Nell'anno 2022, le donne con ictus *lifetime* risultano trattate meno, rispetto agli uomini, con farmaci antiaggreganti (46.3% vs 52.81% $p<0.00001$). Inoltre, tra i pazienti con ictus dislipidemicici, le donne hanno ricevuto un minor numero di confezioni di statine (53.43% vs 57.48% $p=0.0121$).

Figura 1

Prevalenza Ictus in 68077 Femmine e 62486 Maschi MilleinRete 2022

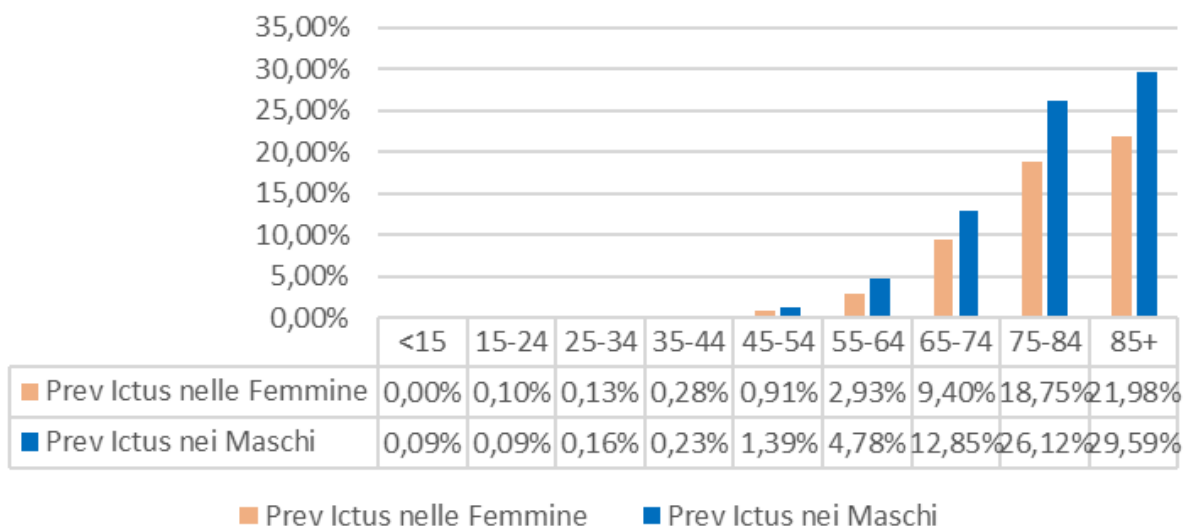


Figura 2

Rapporto Femmine/ Maschi in 7765 casi di Ictus

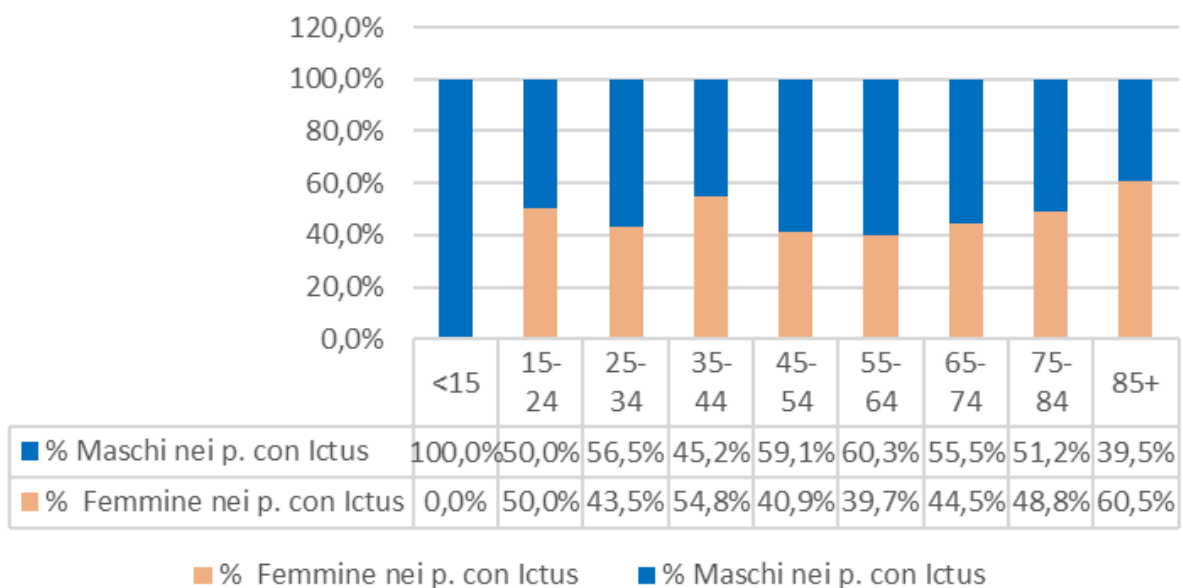


Tabella 1

FARMACOTERAPIA IN PAZIENTI CON STROKE LIFETIME - ANNO 2022							
CONDIZIONE	GENERE	N	%	TEST STATISTICO			F/M
PRESCRIZIONE DI ANTIIPERTENSIVI IN PAZIENTI IPERTESI	FEMMINE	2996	84.98%	Chi squared(df=1)	chi2	0.1440	1.00
	MASCHI	3060	85.33%		p	0.7043	
	TOTALE	6056	85.16%				
PRESCRIZIONE DI ANTIDIABETICI IN DIABETICI	FEMMINE	967	70.42%	Chi squared(df=1)	chi2	1.2951	0.97
	MASCHI	1346	72.59%		p	0.2551	
	TOTALE	2313	71.68%				
PRESCRIZIONE DI STATINE IN DISLIPIDEMICI	FEMMINE	2014	53.43%	Chi squared(df=1)	chi2	6.2893	0.93
	MASCHI	1785	57.48%		p	0.0121	
	TOTALE	3799	55.33%				
PRESCRIZIONE DI ANTIAGGREGANTI	FEMMINE	3817	46.37%	Chi squared(df=1)	chi2	32.1972	0.88
	MASCHI	3948	52.81%		p	0.0000	
	TOTALE	7765	49.65%				
PRESCRIZIONE DI DICUMAROLICI IN PAZIENTI FIBRILLANTI	FEMMINE	676	12.57%	Chi squared(df=1)	chi2	2.2146	0.82
	MASCHI	751	15.31%		p	0.1367	
	TOTALE	1427	14.02%				
PRESCRIZIONE DI NAO IN PAZIENTI FIBRILLANTI	FEMMINE	676	7.69%	Chi squared(df=1)	chi2	1.8309	0.79
	MASCHI	751	9.72%		p	0.1760	
	TOTALE	1427	8.76%				

Diabete

Nel 2022, utilizzando i codici *Health Search*, abbiamo intercettato 9648 soggetti con diabete lifetime (M=5300, F=4348, rapporto F/M=0.82). La **Figura 3** illustra la prevalenza di diabete nelle singole decadi, che risulta decisamente più alta nei maschi di età >45 anni (ossia nelle fasce di età che comprendono il maggior numero di diabetici 2) ma più elevata nelle femmine di età <45 anni (F: 0.86%; M: 0.53%; F/M= 1.62).

Rovesciando il confronto [**Figura 4**], lo studio della proporzione dei due generi entro il pool dei pazienti diabetici rivela un rapporto F/M a favore delle femmine sia nelle età <50 (F: 53.76% M; 46.24% F/M=1.16) sia nelle età 80+ (F: 54.40% M :45.60% F/M=1.19).

Figura 3

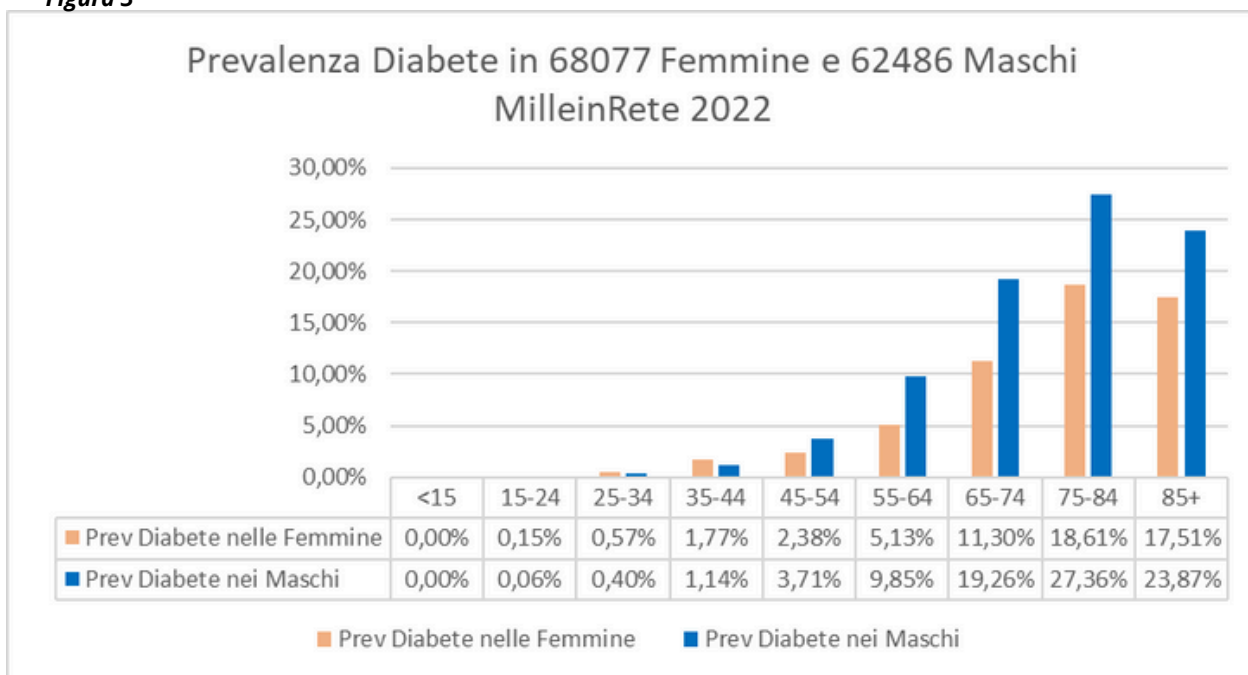
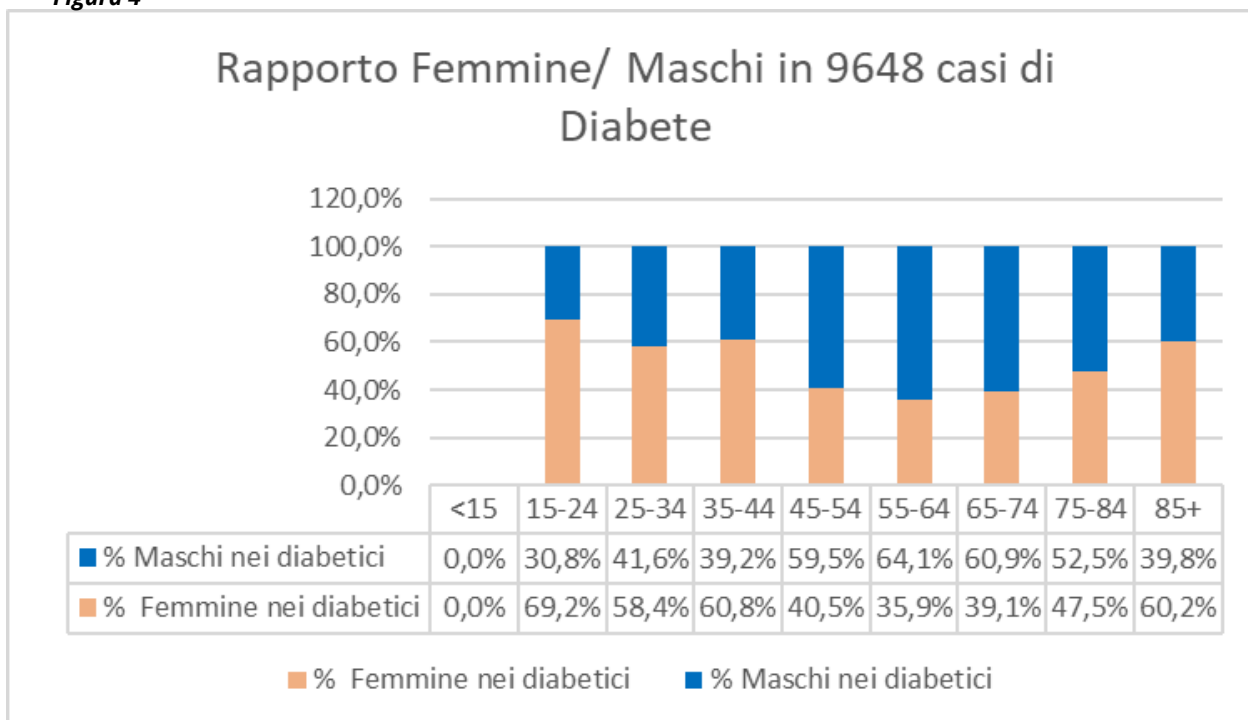


Figura 4



In MilleinRete, le femmine diabetiche risultano maggiormente affette da ipertensione rispetto ai maschi (76.1% vs 73.23% p=0.0012), tuttavia presentano una minor frequenza di ictus *lifetime* (22.24% s 25.4% p=0.0003), valori di pressione diastolica inferiori (77.17 vs 78.09 mmHg p=0.0001), minor esposizione all'alcool (27.42 gr/w vs 103.63 gr/w p<0.00001) e al fumo (10% fumatrici vs 17% fumatori p<0.00001).

Rispetto ai maschi, nell' anno 2022, le femmine diabetiche del database MilleinRete hanno ricevuto un maggior

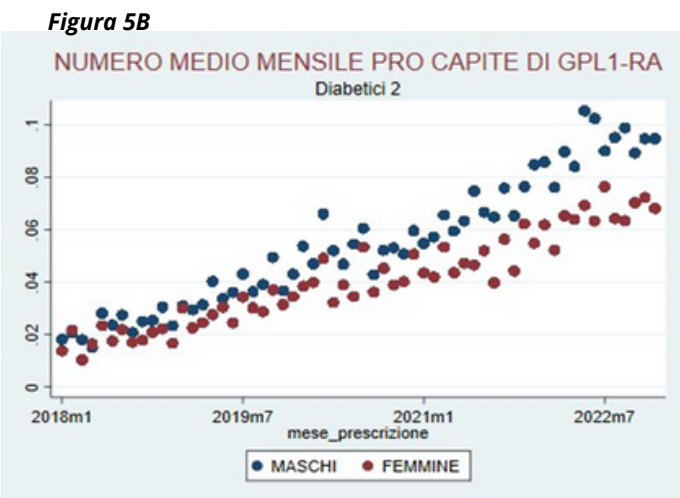
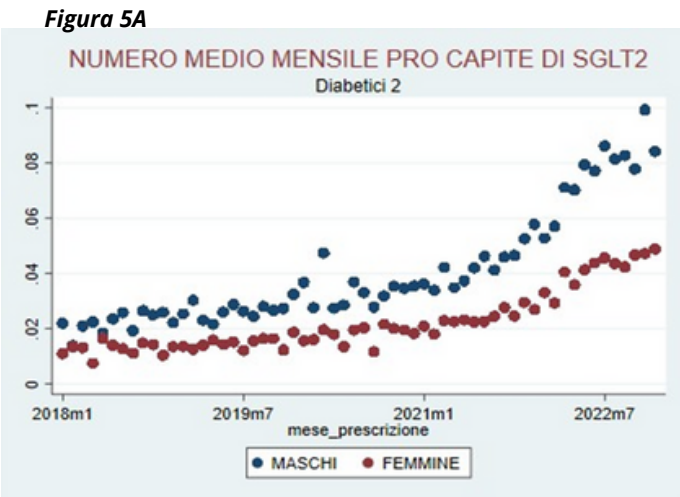
numero di visite a domicilio (0.796 pro capite vs 0.414 p<0.00001) ma un minor numero di ricoveri (0.001 pro capite vs 0.002 pro capite p=0.0172).

Nello stesso anno, la percentuale di donne diabetiche trattate con farmaci antidiabetici risultava decisamente più bassa rispetto ai maschi (67.11% vs 71.11 % p<0.0001) e la percentuale di pazienti diabetiche con ictus *lifetime* risultava meno trattata con antiaggreganti rispetto ai maschi (53.46% vs 60.18% p=0.0013) [Tabella 2].

Tabella 2

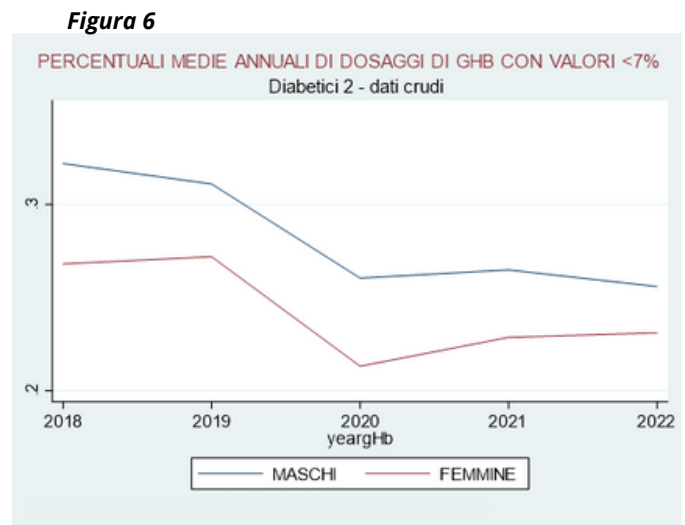
FARMACOTERAPIA IN PAZIENTI CON DIABETE LIFETIME - ANNO 2022							
CONDIZIONE	GENERE	N	%	TEST STATISTICO			F/M
PRESCRIZIONE DI ANTIIPERTENSIVI IN PAZIENTI IPERTESI	FEMMINE	3309	84.38%	Chi squared(df=1)	chi2	0.458	0.99
	MASCHI	3881	84.95%		p	0.4988	
	TOTALE	7190	84.69%				
PRESCRIZIONE DI ANTIDIABETICI	FEMMINE	4348	67.11%	Chi squared(df=1)	chi2	17.983	0.94
	MASCHI	5300	71.11%		p	0.0000	
	TOTALE	9648	69.31%				
PRESCRIZIONE DI STATINE IN DISLIPIDEMICI	FEMMINE	1577	58.47%	Chi squared(df=1)	chi2	0.019	1.00
	MASCHI	1833	58.70%		p	0.8890	
	TOTALE	3410	58.59%				
PRESCRIZIONE DI ANTIAGGREGANTI IN PAZIENTI CON ICTUS LIFETIME	FEMMINE	967	53.46%	Chi squared(df=1)	chi2	10.372	0.89
	MASCHI	1346	60.18%		p	0.0013	
	TOTALE	2313	57.37%				
PRESCRIZIONE DI DICUMAROLICI IN PAZIENTI FIBRILLANTI	FEMMINE	597	16.42%	Chi squared(df=1)	chi2	0.278	0.94
	MASCHI	789	17.49%		p	0.5980	
	TOTALE	1386	17.03%				
PRESCRIZIONE DI NAO IN PAZIENTI FIBRILLANTI	FEMMINE	597	8.04%	Chi squared(df=1)	chi2	0.090	1.06
	MASCHI	789	7.60%		p	0.7645	
	TOTALE	1386	7.79%			0.458	

Le **figura 5A e 5B** illustrano longitudinalmente il numero medio, pro capite, di farmaci antidiabetici di nuova generazione prescritti mensilmente (la prescrizione di SGLT2 e GPL1-RA obbedisce ai vincoli della nota AIFA 100). In modelli preliminari *mixed random intercept* la differenza nel trend temporale risulta significativamente diversa nei due sessi, per entrambe le classi ($p > 0.00001$).



Nel 2022, la percentuale di soggetti diabetici di MilleinRete con $gHb < 7\%$ non presentava significative differenze di genere (F 31.99% M 33.09% $p = 0.390$), come del resto i valori medi di gHb (F=7.63% M 7.66% $p = 0.7927$). Ben diverso è quanto è emerso dal follow-up quinquennale, 2018-2022, [Figura 6]: l'analisi esplorativa monovariata, basata su un modello logistico multilivello *random intercept*, ha dimostrato un *odds* di controllo glicemico (dosaggi di gHb con valori di $gHb < 7\%$) del 28.8% più basso nelle donne diabetiche rispetto ai maschi ($p < 0.00001$).

La **Figura 6** illustra questo andamento sui dati crudi, evidenziando un controllo costantemente sfavorevole per le donne (con differenza tra i due sessi peraltro in attenuazione negli ultimi due anni).

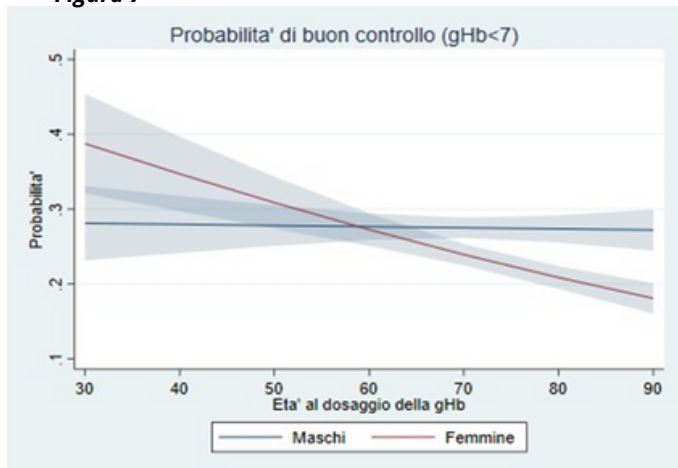


La prima analisi multivariata (approccio *panel cluster specifico random intercept based - modello logit*) ha dimostrato l'esistenza di un rapporto lineare tra *logodds* di controllo glicemico e tempo (*vale a dire: nessuna necessità di trasformazioni polinomiali, nessuna interazione tra genere e tempo, nessuna random slope per il tempo*).

Queste valutazioni preliminari ci hanno permesso di sostituire il modello gerarchico con un secondo approccio "*marginal*" (= *population averaged, GEE*), in cui il tempo era rappresentato dalla semplice sequenza temporale dei controlli. Infatti, l'approccio GEE è molto più efficiente rispetto a quello *cluster-specific* nella valutazione di effetti *between patients di covariate time-invariant*, quali appunto il sesso [11].

Abbiamo selezionato in questo modello finale una *correlation structure* autoregressiva a lag=1 (AR 1). Le covariate selezionate in base alla forza di associazione e alla misura di associazione con l'*endpoint* sono state: genere, età, dislipidemia, complicanze diabetiche, tempo (espresso in sequenza temporale di controlli) e numero annuale di confezioni di farmaci antidiabetici (convertito in *restricted cubic splines* tre *knot* per ragioni di *modeling*). In questo modello abbiamo dimostrato l'esistenza di una significativa interazione tra genere ed età. Come si vede dalla **Figura 7** nelle età meno avanzate le probabilità di un buon controllo glicemico risultano più alte nelle donne, ma nelle età più avanzate (quelle in cui il diabete è più frequente) l'essere donna si associa ad un controllo glicemico decisamente peggiore.

Figura 7

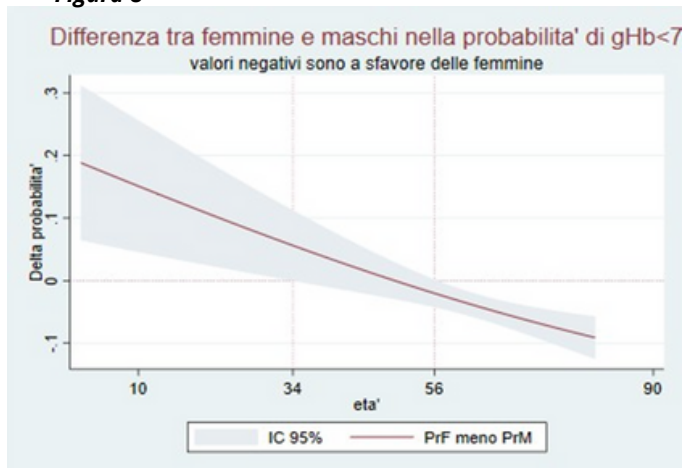


Nota tecnica: gli intervalli di confidenza della **Figura 7** non possono essere usati per testare differenze tra i due gruppi, in quanto la modalità, con cui sono costruiti dal software, non è tarata a questo scopo. Pertanto, il grafico produce solo una idea di massima.

Al contrario, i cut - off di età, pertinenti all'inversione del trend (35 e 56 anni,) sono evidenziati con precisione dalla **Figura 8**, costruita su verifica di ipotesi lineari e su contrasti che coinvolgono variabili fattoriali e loro interazioni [10].

La **Figura 8** illustra la differenza tra Femmine e Maschi rispetto alle probabilità di un buon controllo glicemico in corrispondenza del dosaggio della gHb. Il controllo è identico nei due sessi nella fascia di età caratterizzata da intervalli di confidenza che comprendano il valore zero, espressione di identica probabilità, ovvero tra 35 e 56 anni. Al contrario, sotto i 35 anni il controllo è migliore nella donna, sopra i 56 anni è migliore nel maschio.

Figura 8



Discussione

Stroke

La prevalenza di *stroke* da noi rilevata nell'ambito della Regione del Veneto - presumibilmente in base a differenze geografiche - risulta leggermente più alta rispetto a quella segnalata dal XVI° rapporto *Health Search* nel 2021 per tutto il territorio italiano (tot: 4.5%, M 4.8% F 4.3% [12]), tuttavia conferma l'esistenza di un maggior rischio di *stroke* nei maschi. Questo dato è concorde con la maggior parte delle evidenze presenti in letteratura [13,13,15,16]. Altri dati Europei riportano prevalenze maggiori o minori rispetto a quelle italiane, ma sempre caratterizzate da un maggior rischio di *stroke* nel sesso maschile (ad es. in Germania nei soggetti di età > 50 anni viene segnalata una prevalenza dell'8.4% nei maschi e del 7.2% nelle femmine) [13].

Dalle stime puntuali riportate da Barker-Collo per lo *stroke* ischemico, relative all'anno 2013 (rilevate in 188 nazioni), si può calcolare un rapporto di prevalenza M/F a favore dei maschi, rispettivamente, pari a +35.5% per i Paesi a più alto tenore di vita e pari a +41.8%, per i Paesi in via di sviluppo [14].

Alcuni autori riportano i dati di genere relativi allo *stroke* in modo piuttosto ambiguo; Reeves [15], ad es., ammette che i tassi età - specifici di *stroke* risultano, per ciascuno strato, costantemente più alti nei maschi rispetto alle femmine ma aggiunge che "le donne, avendo speranza di vita maggiore, hanno più *stroke* rispetto ai maschi".

In MilleinRete ciò non è confermato: tra i 7765 casi di *stroke* intercettati lifetime al 31 dicembre 2022 esisteva un rapporto numerico +3.4% a favore dei maschi. Al contrario, nelle età senili, sembra valere il ragionamento opposto dove logicamente, essendo le donne più longeve rispetto agli uomini, nelle classi di età più avanzate la prevalenza di donne con *stroke* è maggiore, come dimostrato in **Figura 2**.

Non sempre i dati relativi a differenze di genere nell'epidemiologia dell'ictus sono univoci; le difformità sono spesso in relazione a scarsa generalizzabilità delle popolazioni esaminate e a problemi legati alle modalità di selezione del campione o ai diversi intervalli temporali esaminati [14].

I nostri dati rilevano una lieve maggior prevalenza di *stroke* nelle femmine di età <45 anni. Questo dato è interessante, in quanto concorde con alcune evidenze di letteratura che indicano un maggior rischio di *stroke* per le donne al di sotto di questo cut - off di età rispetto ai maschi della stessa età.

Una recente revisione sistematica, relativa a otto studi [17], riporta un rischio (=IRR) di *stroke* ischemico del 44% più elevato nelle femmine giovani rispetto ai maschi ma con un'enorme eterogeneità entro il pool ($I^2=81.7\%$). Come notano correttamente gli stessi autori le incertezze pertinenti all'epidemiologia dello *stroke* nelle età giovanili necessitano di essere approfondite. Infatti, queste analisi sono gravate da tre ordini di problemi: scarsa numerosità delle componenti giovanili negli studi di prevalenza e incidenza; incertezza nella stessa definizione della tipologia di *stroke* (ischemico/emorragico), diversa ampiezza dei range di età utilizzati nella stratificazione delle diverse casistiche.

È tuttavia suggestivo pensare che fattori etiologici non legati all'aterogenesi (contraccettivi ormonali, crisi emicraniche, gravidanze) possano svolgere in queste giovani età ruoli etiologici ancora sconosciuti [16].

La letteratura di genere segnala per lo *stroke* una minor mortalità ma, nel contempo, un maggior rischio di esiti invalidanti per il sesso femminile [16]. Non siamo in possesso di dati di mortalità specifica né di indicatori di invalidità, cosicché non ci è possibile un confronto con questi dati; usando come *proxy* di esiti invalidanti il numero di visite a domicilio ricevuto nel 2022, esso risultava, comunque, maggiore per le femmine colpite da ictus rispetto ai maschi con ictus (0.929 vs 0.613 pro capite $p<0.00001$).

Per quanto riguarda il *management* dello *stroke*, la letteratura segnala diversità di genere e, in particolare, un minor tasso di ospedalizzazione delle donne in *stroke unit* [16]. Non siamo in grado di approfondire questo dato nel nostro campione, tuttavia nell'anno 2022 i ricoveri totali dei pazienti con diagnosi di ictus sono stati minori nelle donne rispetto agli uomini (0.076 vs 0.106 pro capite $p=0.00004$).

Dati interessanti emergono anche dal confronto di genere rispetto alle terapie ricevute: nel 2022, le donne affette da ictus sono state trattate meno degli uomini con farmaci antiaggreganti e quelle con dislipidemia hanno ricevuto un minor numero di confezioni di statine. Ciò è concorde con quanto segnalato da altri autori in merito ad una peggior performance degli aspetti terapeutici nelle donne rispetto agli uomini affetti da esiti di tipo cardiovascolare [3].

Diabete

I dati di genere sulla prevalenza di diabete2 sono contrastanti. Una recente revisione non sistematica sull'argomento riporta una "prevalenza complessiva più alta nel sesso maschile" e, nel contempo, indica "un maggior numero di donne diabetiche rispetto agli uomini"

[18], citando, a sostegno di quest'ultima affermazione, un'altra revisione non sistematica [19].

Quanto dichiarato appare in aperto contrasto con i risultati del progetto ARNO [20] (il maggior contributo italiano all'epidemiologia del diabete) dove, su 697208 diabetici arruolati, il 51% era rappresentato da maschi e il 49% da femmine (rispettivamente: $M=355576$ vs $F=341632$, rapporto F/M= 0.960 [9].

Nel progetto ARNO la prevalenza di diabete2 risultava più alta nel sesso femminile solamente prima dei 45 anni di età e dopo i 90. I dati MilleinRete 2022 confermano i dati ARNO sia per il numero assoluto di diabetici 2 (più alto nei maschi) sia per il riscontro di una maggior prevalenza di diabete2 nelle femmine sotto i 45 anni; al contrario, in tutte le altre fasce la prevalenza risulta maggiore per i maschi.

Rovesciando il denominatore, la prevalenza dei due sessi nei pazienti diabetici rivela un rapporto F/M a favore delle femmine nelle età <50 in completo accordo con i dati ARNO [20].

La prevalenza complessiva di diabete nella popolazione MilleinRete 2022 risulta più alta rispetto ai dati ARNO (Tot: 6.2% F: 5.9% M: 6.5% [20]). Ciò dipende dal maggior contributo informativo delle diagnosi cliniche: i diabetici ARNO sono stati, infatti, intercettati dalle prescrizioni di farmaci (almeno una prescrizione di antidiabetici), dalle esenzioni ticket per diabete e dalle diagnosi primarie e secondarie delle SDO ospedaliere [20]; questi criteri ovviamente non avrebbero permesso di intercettare pazienti non ricoverati (93.51% dei diabetici MilleinRete 2022), pazienti privi di esenzione ticket (30.55% dei diabetici 2 Milleinrete 2022) e quelli in sola dietoterapia (30.69% dei diabetici 2 Milleinrete 2022).

Come già riportato, nel 2022 la percentuale di donne diabetiche in MilleinRete, trattate con farmaci specifici, risultava decisamente inferiore rispetto ai maschi e la percentuale di diabetiche con ictus *lifetime* risultava meno trattata con antiaggreganti.

Altra letteratura di genere [21] riporta dati interessanti rispetto al *management* del diabete che ci è sembrato opportuno approfondire. Infatti, le donne diabetiche risulterebbero meno trattate rispetto ai maschi sia con farmaci antidiabetici (inclusi quelli di nuova generazione, SGLT-2 e GLP1-RA) sia con farmaci implicati nel trattamento di patologie associate al diabete, quali le statine e gli antiaggreganti [21]. I nostri dati longitudinali confermano queste osservazioni.

La nostra analisi longitudinale multivariata ha permesso una conferma formale del ruolo del genere come variabile indipendente del controllo glicemico.

L'aspetto più interessante da noi rilevato consiste nella dimostrazione di una significativa interazione tra genere ed età: tra i 35 e 56 anni il grado di controllo metabolico è identico nei due sessi, mentre al di sotto dei 35 anni è migliore nella donna e al di sopra dei 56 anni è migliore nel maschio. Infine, è degno di nota che i casi di diabete 2 sotto i 35 anni siano pochissimi: nel 2022 si trattava di 54 femmine e di 36 maschi, mentre i diabetici sopra i 56 anni sono, ovviamente, molto numerosi: 3830 femmine e 4678 maschi su un totale di 8508 diabetici >56 anni (e sul totale dei 9648 diabetici *lifetime* intercettati).

Conclusioni

La prevalenza di diabete e ictus risulta complessivamente più bassa nelle donne rispetto agli uomini, fatta eccezione per le fasce di età sotto i 45 anni. I nostri risultati (coerenti con quelli di altri studi) dovrebbero stimolare la produzione di ulteriori ricerche destinate ad approfondire i meccanismi etiopatogenetici delle due condizioni in età solitamente poco studiate.

Le donne affette da diabete o con ictus *lifetime* sono meno esposte degli uomini ad alcuni fattori di rischio CVD (pressione diastolica, alcool, fumo) ma hanno, generalmente, una minor probabilità rispetto agli uomini di ricevere i trattamenti raccomandati dalle linee guida.

Infine, nelle età medio-avanzate le donne diabetiche hanno minori probabilità rispetto ai maschi, di raggiungere i target glicometabolici raccomandati.

Tutto ciò impone, di avviare con sollecitudine interventi formativi rivolti al personale sanitario con l'obiettivo di sensibilizzare le categorie nei confronti di queste differenze, legate al genere, e di migliorare le performances professionali nei riguardi del sesso femminile.

Appendice

1. Codici ICD9 utilizzati per intercettare i casi di Diabete 2: 250.x [esclusi 250.x1 e 250.x3]- codifiche IX Rapporto Health Search
<https://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/2016/completo.pdf>
2. Codici ICD9 utilizzati per intercettare i casi di Ictus: 433.x-436.x, 438.x, 342.x- codifiche IX Rapporto Health Search
<https://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/2016/completo.pdf>

Bibliografia

- [1] D. Mozaffarian, et al Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association *Circulation*, 127 (2016), pp. 143-152
- [2] P. Di Giosia P et al Gender differences in cardiovascular prophylaxis: focus on antiplatelet treatment *Pharmacol Res*, 119 (2017), pp. 36-47
- [3] Maas A.H.E.M. , Appelman Y.E.A. Gender differences in coronary heart disease *Netherlands Heart Journal Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology & the Netherlands Heart Foundation*, 18 (2010), pp. 598-603
- [4] Capodanno D, Angiolillo D.J. Impact of race and gender on antithrombotic therapy *Thromb Haemost*, 104 (2010), pp. 471-484
- [5] Franco Novelletto B, Fusello M, Battaglia A. https://www.quotidianosanita.it/veneto/articolo.php?articolo_id=111038
- [6] <https://svemg.it/>
- [7] Charlson ME et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients *Journal of Clinical Epidemiology* 61 (2008) 1234-1240
- [8] Hosmer DW, Lemeshow SL, Sturdivant RX *Applied Logistic Regression - third edition Wiley* 2013 ISBN: 978-0-470-58247-3
- [9] Vittinghoff E. et al *Regression methods in Biostatistics - Second edition Springer* 2012 ISBN 978-1-4614-1352-3
- [10] Scott Long J, Freese J *Regression Models for categorical Dependent Variables using Stata - Third Edition Stata Press* 2014 ISBN-13: 978-1-59718-111-2
- [11] Cameron C. Trivedi K *Microeconometrics using Stata - Revised edition Stata Press* 2010 ISBN-13: 978-1-59718-073-3
- [12] [Report Health Search](#)
- [13] Jungehue Ising GJ, Mueller-Nordhorn J, Nolte CH, et al. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 51-57.
- [14] Barker-Collo S et al Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013 *Neuroepidemiology* 2015;45:203-214 DOI: 10.1159/000441103
- [15] Reeves, MJ et al Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes *Lancet Neurol.* 2008 October ; 7(10): 915-926. doi:10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
- [16] Thomas Quentin Stroke in women : when gender matters *Manuscript_055b4f677ed67b04acf964acc2224d58*
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721005634>
- [17] Leppert H et al Systematic Review of Sex Differences in Ischemic Strokes Among Young Adults: Are Young Women Disproportionately at Risk? *Stroke.* 2022;53:319-327. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037117
- [18] Ciarambino T et al Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complication *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8850. <https://doi.org/10.3390/ijms23168850>
- [19] Campesi I et al Sex-gender-related therapeutic approaches for cardiovascular complications associated with diabete *Pharmacological Research Volume 119*, May 2017, Pages 195-207
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.023>
- [20] Bonora E et al Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001191. doi:10.1136/bmjdr-2020-001191
- [21] Kautzky-Willer A. , Leutner M, Harreiter J *Diabetologia* (2023) 66:986-1002
<https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>



3. Differenze di sesso nelle reazioni avverse a farmaci

Marina Ferri, Giorgio Costa, Riccardo Roni
Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica – APSS della PA di Trento

Il sesso rappresenta una delle caratteristiche biologiche più importanti nel determinare la variabilità delle reazioni avverse ai farmaci. Nonostante ciò, le differenze tra uomini e donne nella prevalenza e tipologia di reazioni avverse sono ancora poco studiate: almeno fino agli anni Duemila, **le femmine sono state sottorappresentate in tutte le fasi di sviluppo dei farmaci**, a causa di timori legati alla possibilità di una gravidanza ed alla convinzione che le fluttuazioni ormonali potessero influenzare i risultati sperimentali. Questo fenomeno riguarda in modo particolare gli studi di fase I, dove vengono determinati i parametri farmacocinetici ed i dosaggi che verranno utilizzati nelle fasi successive: in questi studi, che coinvolgono “volontari sani”, le femmine sono praticamente escluse creando un importante gap di conoscenza su dosaggi ottimali e sicurezza nelle donne.

Anche negli studi clinici in cui uomini e donne sono bilanciati, spesso **la prevalenza di reazioni avverse non è riportata in modo separato e non sono previste analisi per questi sottogruppi**; risulta quindi molto difficile evidenziare eventuali differenze in un contesto sperimentale. Ad esempio, solo nel 24% degli studi sui vaccini per il COVID-19, condotti negli anni 2020, sono riportati i dati delle reazioni avverse disaggregati per sesso [1].

Dopo la commercializzazione, la **segnalazione spontanea** delle reazioni avverse rappresenta uno strumento “universale”, che dovrebbe riguardare allo stesso modo i pazienti di entrambi i sessi.

Numerose analisi effettuate sulla Rete europea di farmacovigilanza (Eudravigilance) e sulla rete mondiale dell'OMS (VigiBase) hanno evidenziato che le segnalazioni riguardanti le femmine sono più numerose di quelle riguardanti i maschi, in particolare nel caso delle segnalazioni sui **vaccini** [2]. Ad esempio, l'ultimo rapporto dell'AIFA sui vaccini per il COVID-19, relativo ai primi due anni di campagna vaccinale, riporta un tasso di segnalazione di 129,6 eventi avversi ogni 100.000 dosi di vaccino nelle femmine e 59,3 nei maschi [3].

Tuttavia, questi dati potrebbero risentire, almeno in parte, del cosiddetto “**bias di segnalazione**”, vale a dire della tendenza delle donne a porre più attenzione ad eventuali sintomi insorti dopo l'assunzione di un farmaco ed a riportarli più frequentemente al proprio medico.

In ogni caso, esistono differenze **biologiche tra maschi e femmine**, che hanno effetti sia sulla **farmacocinetica** che sulla **farmacodinamica** di diversi principi attivi e che possono determinare differenze sia qualitative che quantitative nei loro effetti nocivi, ad esempio: differenze di peso corporeo e di percentuale di massa grassa, diversa espressione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci, differenze nella velocità di filtrazione glomerulare, effetto degli ormoni sessuali sull'espressione genica. Nella maggior parte dei casi, le differenze nell'assorbimento, metabolismo ed eliminazione dei farmaci, oltre al minor peso corporeo, si traducono **nell'esposizione delle donne a quantità maggiori di farmaco, con conseguente maggiore probabilità di reazioni avverse**.

Inoltre, le donne presentano una risposta immunitaria più “attiva” e sono più suscettibili allo sviluppo di malattie autoimmuni, di reazioni allergiche da farmaci e di reazioni avverse da vaccini.

Di seguito si riportano alcuni esempi di farmaci che presentano profili di sicurezza diversi tra uomini e donne; in molti casi i dati derivano da studi osservazionali o da analisi delle segnalazioni di reazioni avverse. È opportuno sottolineare che per molti principi attivi di largo utilizzo non è stato possibile reperire informazioni.

ANTIARITMICI

In generale, le donne sono più soggette alle torsioni di punta ed al fenomeno della “morte improvvisa”. Spesso le torsioni di punta sono conseguenti ad un prolungamento dell'intervallo QT indotto da farmaci: i più frequentemente implicati sono gli antiaritmici di classe III, amiodarone e sotalolo.

Le donne in terapia con **sotalolo** presentano un **rischio 3 volte maggiore** degli uomini di presentare **torsione di punta**, a causa di una maggiore esposizione al farmaco (AUC più elevata del 15%) ed una maggiore propensione alle aritmie [1].

La frequenza di reazioni avverse, in particolare la **fototossicità**, durante trattamento con **amiodarone** è più elevata nelle donne. L'uso di amiodarone è stato inoltre associato ad un aumento della necessità di **inserzione di pacemaker** nelle donne, ma non negli uomini, in uno studio prospettico con un follow up di 30 mesi [4].

CALCIO ANTAGONISTI

La frequenza di reazioni avverse associate a **nifedipina** è più elevata nelle donne che negli uomini, in particolare a causa di una maggiore frequenza di **edema periferico** [4].

STATINE

Elevati livelli di creatichinasi (CPK) e di **enzimi epatici** sono stati osservati più frequentemente negli uomini trattati con **simvastatina** ed **atorvastatina**, mentre la **mialgia** è stata riportata più spesso dalle donne.

ANTIRETROVIRALI

Il **rash cutaneo** è una delle cause più frequenti di interruzione del trattamento con **nevirapina** e questa reazione avversa è 7 volte più frequente nelle donne che negli uomini [1].

Nelle donne in terapia con antiretrovirali si riscontra inoltre una maggiore prevalenza di acidosi lattica, dislipidemia, aumento degli enzimi epatici, resistenza all'insulina.

ANTIPSIKOTICI

Cardiomiopatia, miocardite e neutropenia sono reazioni avverse gravi associate alla terapia con **clozapina**. Uno studio australiano ha evidenziato che le **reazioni cardiache** interessano maggiormente gli uomini, mentre la **neutropenia** è più frequente nelle donne.

Le donne sono più soggette a **rash cutaneo** durante trattamento con **risperidone** e a **prolungamento dell'intervallo QT e tachicardia** durante trattamento con **aripiprazolo**.

Per quanto riguarda **l'aumento di peso**, interessa maggiormente gli uomini in caso di terapia con **olanzapina** o di **aripiprazolo**, le donne in caso di terapia con **clozapina** [4].

IPNOTICI

Negli Stati Uniti, durante la sorveglianza post marketing è stato rilevato che **zolpidem** è associato ad un maggior numero di **incidenti stradali** causati da donne.

Gli studi di farmacocinetica hanno evidenziato che la stessa dose produce **concentrazioni ematiche** più **elevate** nelle donne e può quindi causare, la mattina successiva all'assunzione, difficoltà ad eseguire compiti che richiedono un elevato livello di attenzione ("*next morning impairment*"); nel 2013 la *Food and Drug Administration* ha quindi raccomandato di ridurre il dosaggio previsto per le donne, da 10 a 5 mg [5].

In Europa il comitato per la valutazione dei medicinali ha invece deciso di mantenere lo stesso dosaggio per entrambi i sessi.

ANTIDIABETICI

Uno studio coreano ha esaminato le differenze tra uomini e donne nel tasso di segnalazione di reazioni avverse a

diverse categorie di farmaci antidiabetici. Per numerose reazioni il tasso è risultato significativamente maggiore nelle donne: **infezioni del tratto urinario** con **inibitori del SGLT-2** (trasportatore sodio-glucosio tipo 2) e della **dipeptil-peptidasi 4 (DPP4)**, **cefalea**, **nausea** e **vomito** con **analoghi del GLP-1** (peptide glucagon simile tipo 1) e con **inibitori del SGLT-2**, **edema** con **tiazolidinedioni**. Queste differenze possono essere spiegate, almeno in parte, da una maggiore prevalenza di queste condizioni nelle donne [6].

In una metanalisi di studi sul trattamento a lungo termine con tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone) è stato calcolato un aumento di circa 2 volte del rischio di **fratture** nelle donne, ma non negli uomini. Nelle donne è stata inoltre osservata una **riduzione della densità minerale ossea** a livello della colonna lombare e dell'anca [7].

Uno studio italiano sulle reazioni avverse che hanno comportato accesso al Pronto soccorso ha evidenziato che il rischio di **ospedalizzazione** associato all'uso di **antidiabetici** e di **insulina** è maggiore nelle donne che negli uomini [8].

Le donne in **terapia insulinica** sono inoltre soggette più frequentemente ad episodi di **ipoglicemia**, in particolare notturna.

VACCINI PER IL COVID-19

Le donne hanno presentato un rischio complessivo di reazioni avverse circa doppio rispetto agli uomini, sia dopo la prima che dopo la seconda dose di vaccino Pfizer, probabilmente a causa di una risposta immunitaria più intensa.

In particolare, la differenza maggiore riguarda le **reazioni allergiche** al glicole propilenico, un eccipiente del vaccino al quale molte donne potrebbero essere precedentemente sensibilizzate poiché contenuto in molti cosmetici.

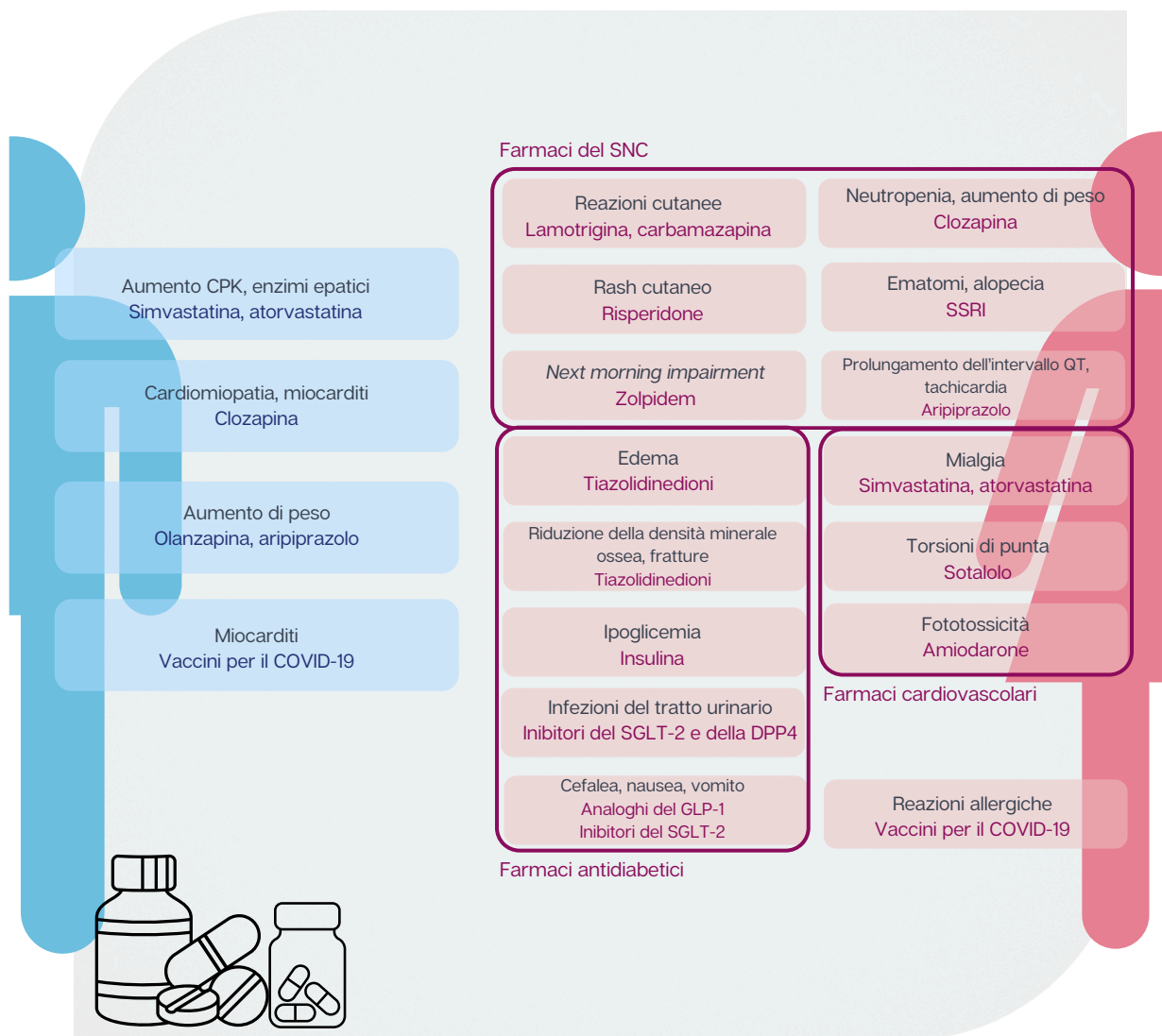
Al contrario, le **miocarditi** hanno interessato prevalentemente i giovani uomini.

CONCLUSIONI

Le differenze biologiche tra maschi e femmine possono determinare differenze nella tipologia, frequenza ed intensità delle reazioni avverse, ma purtroppo queste differenze sono ancora poco studiate.

Per consentire una valutazione più accurata del profilo rischio-beneficio dei farmaci, è necessario che entrambi i sessi siano equamente rappresentati in tutte le fasi della ricerca e che i dati relativi alle reazioni avverse siano presentati ed analizzati in modo da evidenziare eventuali differenze.

Le informazioni disponibili dovrebbero essere facilmente accessibili sia ai professionisti sanitari che ai cittadini, ad esempio tramite pubblicazione in database specifici, nelle schede tecniche e nei foglietti illustrativi.



Bibliografia essenziale:

[1] Lacroix C et al. Sex differences in adverse drug reactions: Are women more impacted? *Therapie* 2023; 78(2): 149-156

[2] Castellana E et al. Gender differences and pharmacovigilance: analysis in the Italian population. *Ital J Gender-Specific Med* 2018; 4(1): 27-33

[3] Agenzia Italiana del Farmaco. Quattordicesimo Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>)

[4] Shan Y et al. A systematic review on sex differences in adverse drug reactions related to psychotropic, cardiovascular, and analgesic medications. *Front. Pharmacol* 2 May 2023 doi: 10.3389/fphar.2023.1096366

[5] FDA Drug Safety Communication: FDA approves new

label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>)

[6] Joung K-I et al. Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs. *Sci Rep.* 2020 Oct 16;10(1):17545. doi: 10.1038/s41598-020-74000-4.

[7] Loke YK et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9

[8] Crescioli G et al. Risk of hospitalization for adverse drug events in women and men: a post hoc analysis of an active pharmacovigilance study in Italian emergency departments. *Pharmaceuticals* 2021;14:678

PILLOLE DALLA LETTERATURA

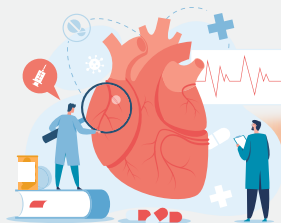
Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon et al. N Engl J Med 2024;391:1475-1485 DOI: 10.1056/NEJMoa2407107

Il finerenone può essere utile anche nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata o lievemente ridotta nel ridurre il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca e morte per cause CV?



Disegno, popolazione e outcome



Tot. pazienti
N=6.016



FINERENONE
N=3.003

PLACEBO
N=2.998



Disegno:

Studio di superiorità, multicentrico, di fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

Sono stati coinvolti **654 centri**.



Criteri di inclusione:

Pazienti di età ≥ 40 anni sintomatici per insufficienza cardiaca, con frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 40\%$ e con evidenza di danno cardiaco ed elevati livelli di peptide natriuretico.

OUTCOME PRIMARIO DI EFFICACIA:

Outcome **composito** di peggioramento dell'insufficienza cardiaca (definito come un primo o ricorrente ricovero ospedaliero non programmato o visita urgente per insufficienza cardiaca) o morte per cause CV.

Risultati

Caratteristiche della popolazione inclusa:

- Età media 72 anni, prevalentemente maschi (55%);
- Il 60% dei pazienti era stato precedentemente ospedalizzato per insufficienza cardiaca;
- Frazione di eiezione ventricolare sinistra di $53 \pm 8\%$, il 69.1% dei pazienti era in classe NYHA II;
- Comorbidità al basale maggiormente presenti: diabete di tipo 2 (40.6%) e fibrillazione atriale (38.2%);
- Farmaci più prescritti: diuretici dell'ansa (87.3%), i beta-bloccanti (84.9%), gli ACE-I (35.9%) e i sartani (35.0%);
- SGLT2-i e i GLP-1RA prescritti rispettivamente nel 13.6% e nel 2.78 % dei pazienti.



Endpoint di efficacia e sicurezza:

EFFICACIA:

Il trattamento con finerenone ha ridotto del 16% e con significatività statistica (HR= 0.84, IC 95% 0.74-0.95, p value=0.007) il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o morte per cause CV rispetto al placebo. Nessuna differenza si è osservata tra i due gruppi per la mortalità da ogni causa, (HR= 0.93, IC 95% 0.83-1.06) o per la morte per cause CV (HR= 0.93, IC 95% 0.78-1.11).

SICUREZZA:

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi, sebbene l'innalzamento dei livelli di creatinina (≥ 3.0 mg/dl: 2.0% vs 1.2%) e l'iperpotassiemia (>5.5 mmol/litro: 14.3% vs 6.9%) si siano verificati più frequentemente con il finerenone.

Conclusione degli autori



Nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata o lievemente ridotta, il finerenone ha ridotto il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca e di morte per cause CV (outcome primario) rispetto al placebo.

Commenti ai risultati

Punti di forza

1. Randomizzazione

Eseguita stratificando per centro e per LVEF (<60%; $\geq 60\%$).

2. Mascheramento dell'allocation concealment

L'implementazione del trattamento attivo e del placebo è stata curata da un responsabile del processo di allocation concealment

3. Doppio cieco

4. Follow-up

Il follow-up (mediana 2,6 anni) ha avuto una lunghezza maggiore rispetto a quella riportata in altri studi sulla mortalità da scompenso cardiaco, consentendo di intercettare il numero di eventi programmato per il sample size, con una potenza statistica del 90%.

5. Analisi statistica

Sono stati analizzati mediante *tipping point analysis* che ha confermato la robustezza delle conclusioni del trial.

6. Conflitti di interesse

Punti di debolezza

1. Performance bias

Le due componenti dell'endpoint primario della ricerca non rappresentano eventi biologici spontanei, quanto piuttosto sono frutto di singole decisioni mediche (*endpoint physician-driven*), quindi si tratta di *endpoint soft*. La perdita di cecità predispone generalmente a *performance bias*, e il fenomeno è particolarmente rilevante in presenza di *endpoint surrogati soft*, come nel caso in questione.

2. Validità esterna

Anche situazioni legate al setting possono aver influito, in modo importante, sulla probabilità di accertamenti o di ricoveri urgenti. L'accesso a Centri ospedalieri o a strutture di secondo livello può essere condizionato dalla zona di residenza.

3. Ruolo dello sponsor

La presenza dello sponsor è stata rilevante. Infatti, lo sponsor (Bayer) è intervenuto sia nella progettazione della ricerca che nella creazione della lista di randomizzazione, nella verifica della conduzione del trial e nella fase di analisi dei dati.

VS

Autori: Battaglia A.¹, Baviera M.², Joppi R.³

L'effetto del Finerenone nella insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata o parzialmente ridotta



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, M. Vaduganathan, B. Claggett, P.S. Jhund, A.S. Desai, A.D. Henderson, C.S.P. Lam, B. Pitt, M. Senni, S.J. Shah, A.A. Voors, F. Zannad, I.Z. Abidin, M.A. Alcocer-Gamba, J.J. Atherton, J. Bauersachs, M. Chang-Sheng, C.-E. Chiang, O. Chioncel, V. Chopra, J. Comin-Colet, G. Filippatos, C. Fonseca, G. Gajos, S. Golland, E. Goncalvesova, S. Kang, T. Katova, M.N. Kosiborod, G. Latkovskis, A.P.-W. Lee, G.C.M. Linssen, G. Llamas-Esperón, V. Mareev, F.A. Martinez, V. Melenovský, B. Merkely, S. Nodari, M.C. Petrie, C.I. Saldarriaga, J.F.K. Saraiva, N. Sato, M. Schou, K. Sharma, R. Troughton, J.A. Udell, H. Ukkonen, O. Vardeny, S. Verma, D. von Lewinski, L. Voronkov, M.B. Yilmaz, S. Zieroth, J. Lay-Flurrie, I. van Gameren, F. Amarante, P. Kolkhof, and P. Viswanathan, for the FINEARTS-HF Committees and Investigators*

Autori: A. Battaglia¹, M. Baviera², R. Joppi³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

Nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica, il finerenone, un antagonista non steroideo del recettore dei mineralocorticoidi, ha mostrato di ridurre il rischio di progressione della malattia renale e di eventi cardiovascolari (CV), compresa l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Il trattamento con finerenone può essere utile anche nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata o lievemente ridotta nel ridurre il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca e morte per cause CV?

Questo è stato l'obiettivo dello studio FINEARTS-HF (*Finerenone Trial To Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients with Heart Failure FINEARTS-HF*), disegnato per valutare in questa popolazione l'efficacia del finerenone sull'outcome insufficienza cardiaca e morte per cause CV.

Disegno, popolazione, outcome dello studio e follow-up

Nello studio FINEARTS-HF sono stati inclusi pazienti adulti (età ≥ 40 anni) sintomatici per insufficienza cardiaca, con frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 40\%$ e con evidenza di danno cardiaco ed elevati livelli di peptide natriuretico. Lo studio, multicentrico, a gruppi paralleli, randomizzato in doppio cieco, presentava un disegno di

superiorità.

La randomizzazione è stata eseguita stratificando il campione per centro e in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra ($< 60\%$; $\geq 60\%$).

I pazienti sono stati reclutati in 654 centri di 37 Paesi (Asia, Europa, Nord America, America Latina, Oceania), il 44.1% nell'Europa dell'Est. I pazienti sono stati randomizzati a Finerenone (20 o 40 mg/die, in base al valore del GFR) in aggiunta alla terapia standard, o a placebo.

L'outcome primario dello studio era un endpoint composito di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o morte per cause CV. Il peggioramento dell'insufficienza cardiaca era definito come un primo o ricorrente ricovero ospedaliero non programmato o visita urgente per insufficienza cardiaca.

L'effetto del farmaco è stato anche valutato sui singoli eventi che componevano l'outcome primario. L'effetto del trattamento sull'outcome primario è stato valutato anche stratificando la popolazione per sottogruppi.

Il trial è stato disegnato per analizzare l'outcome primario con un approccio "event-driven", una potenza del 90% e, prevedendo dal confronto dei due bracci, una riduzione del 19% di eventi nel gruppo Finerenone rispetto al gruppo placebo. L'analisi primaria è stata condotta con un approccio ITT.

Il comitato direttivo ha progettato e supervisionato la conduzione dello studio e l'analisi dei dati, in collaborazione con lo sponsor dello studio.

Risultati principali

Caratteristiche della popolazione

Dal 2020 al 2023, sono stati randomizzati complessivamente 6.016 pazienti, di cui 6.001 sono stati inclusi nell'analisi (3003 nel braccio finerenone e 2998 nel braccio placebo).

L'età media della popolazione era di 72 anni e il 45% erano donne e il 60% era stato precedentemente ospedalizzato per insufficienza cardiaca. In media la frazione di eiezione ventricolare sinistra era di 53±8% e la maggior parte dei pazienti (69.1%) era in classe NYHA II.

Tra le comorbidità al basale, il diabete di tipo 2 (40.6%) e la fibrillazione atriale (38.2%) erano quelle maggiormente presenti.

Tra i farmaci, quelli più prescritti erano i diuretici dell'ansa (87.3%), i beta-bloccanti (84.9%), gli ACE-I (35.9%) e i sartani (35.0%). Tra gli antidiabetici gli SGLT2-i e i GLP-1RA erano prescritti rispettivamente nel 13.6% e nel 2.78 % dei pazienti.

Risultati di efficacia

Durante il *follow-up* mediano di 2.6 anni, per l'*outcome* primario composito si sono osservati in totale 1.083 (14.9 event/100 pts year) nel braccio finerenone e 1.283 eventi (17.7 event/100 pts year) in quello placebo. Il trattamento con finerenone ha ridotto del 16% e con significatività statistica (HR= 0.84, IC 95% 0.74-0.95, p value=0.007) il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o morte per cause CV rispetto al placebo. Tra gli eventi che componevano l'*outcome* primario composito, si è osservata una differenza statisticamente significativa a favore del finerenone sul peggioramento dell'insufficienza cardiaca (*outcome* considerato nell' approccio gerarchico seguito dagli autori nell'interpretazione dei risultati non primari: HR= 0.82, IC 95% 0.71-0.94, p value=0.006).

Nessuna differenza si è osservata tra i due gruppi per la mortalità da ogni causa, con 491 casi (16.4%) nel gruppo finerenone e 522 (17.4%) nel gruppo placebo (HR= 0.93, IC 95% 0.83-1.06) o per la morte per cause CV, con 242 casi (8.1%) nel gruppo finerenone e 260 (8.7%) nel gruppo placebo (HR= 0.93, IC 95% 0.78-1.11)

I risultati dell'analisi principale sul *primary outcome* erano consistenti anche per i sottogruppi pre-specificati. In particolare, un effetto benefico del finerenone è stato riportato nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <60%, con GFR ≥60 ml/min/1.73 m² e in coloro che non erano in trattamento con SGLT-2i.

Risultati di sicurezza

Nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento (indipendentemente dal gruppo assegnato), gli eventi avversi seri sono stati riportati in 1.157 pazienti (38.7%) nel gruppo finerenone e in 1.213 pazienti (40.5%) nel gruppo placebo.

Nel gruppo finerenone rispetto al braccio placebo, si sono registrati più frequentemente aumenti dei livelli di creatinina (≥3.0 mg/dl: 2.0% vs 1.2%) e di potassio (>5.5mmol/litro: 14.3% vs 6.9%). Nessun episodio di iperpotassiemia ha portato al decesso e la frequenza di ospedalizzazione correlata all'innalzamento dei valori di potassio era inferiore a 1% in entrambi i gruppi: 16 pazienti (0.5%) nel gruppo finerenone e 6 pazienti (0.2%) nel gruppo placebo.

L'ipopotassiemia, definita come un livello di potassio inferiore a 3.5 mmol/litro, era meno comune con il finerenone (4.4%) rispetto al placebo (9.7%).

Tra i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di trattamento, 611 (20.4%) nel gruppo finerenone e 616 (20.6%) nel gruppo placebo hanno interrotto la terapia per motivi diversi dal decesso.

Conclusioni degli autori

Nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata o lievemente ridotta, il finerenone ha ridotto il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca e di morte per cause CV (*outcome* primario) rispetto al placebo.

In generale, l'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi, sebbene l'innalzamento dei livelli di creatinina e l'iperpotassiemia si siano verificati più frequentemente con il finerenone.

Finanziamento dello studio

Lo studio è stato finanziato da Bayer.

Commenti ai risultati

Punti di forza



Randomizzazione

Il protocollo descrive nei dettagli la procedura di randomizzazione (sequenza di pseudo numeri random generati da un computer) che è stata eseguita stratificando per centro e per LVEF (<60%; ≥60%).

Mascheramento dell'allocation

L'implementazione del trattamento attivo e del placebo è stata curata da un responsabile del processo di *allocation concealment*.



Doppio cieco

Sponsor, partecipanti, *care providers*, ricercatori e addetti alla valutazione degli *outcome* non erano a conoscenza del trattamento assegnato alla randomizzazione. Rispetto al farmaco attivo, il placebo era indistinguibile per forma, dimensioni e colore.

Tuttavia gli effetti bioumorali associati al trattamento (iperkaliemia o valori di potassio ai limiti superiori della norma) avrebbero potuto condizionare il mantenimento della cecità, comportando rischi di *performance bias* (vedi oltre)

Follow-up

Il follow-up (mediana 2,6 anni) ha avuto una lunghezza maggiore rispetto a quella riportata in altri studi sulla mortalità da scompenso cardiaco [6], consentendo di intercettare il numero di eventi programmato per il *sample size*, con una potenza statistica del 90%.

Su 6.016 randomizzati la proporzione di *drop-outers* è stata irrilevante (21/6016=0.3% - Figure S1). I pazienti, che per diversi motivi non hanno seguito il trattamento assegnato, sono stati 1.240/6.016 (20.6%) e gli autori hanno provveduto a correggere i risultati seguendo un approccio *Intention-to-Treat*.

Analisi statistica

L'*outcome* primario è un *endpoint* composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni non pianificate o visite specialistiche urgenti, giustificate da esacerbazioni della malattia *in episodi singoli o multipli*.

La scelta di considerare anche le ricadute (*un modello di Cox abituale segue invece il principio della first occurrence dell'evento*) implicava la necessità di considerare, nei calcoli, la correlazione esistente tra osservazioni ripetute nello stesso individuo, situazione che viola il principio statistico della indipendenza delle analisi.

Gli autori hanno tenuto conto di ciò adottando metodi corretti (*semiparametric proportional rates method*). La significatività statistica di quattro analisi secondarie è stata valutata correggendo l'aumento di errore alfa legato a confronti multipli sullo stesso campione attraverso metodi corretti (Bonferroni-Holm *procedure e hierarchical analysis*).

Analisi statistica

Gli autori hanno dichiarato in modo esplicito i propri conflitti di interesse rispetto all'argomento trattato.

Performance bias

Le due ultime componenti dell'*outcome* primario (ospedalizzazioni non pianificate e visite specialistiche urgenti) rappresentano *endpoint soft*, intendendo con questo termine non tanto l'importanza clinica dell'*outcome* - in questo caso molto rilevante (= *endpoint maggiori*) - quanto, piuttosto, *l'incertezza legata alla loro definizione* [1]; in base a questa classificazione un *endpoint hard* rappresenta un evento classificabile in modo inequivocabile (es: un decesso) mentre un *endpoint soft* è un *endpoint* definibile con elementi di imprecisione, soggettività o incertezza. Ad es., l'infarto miocardico è un *endpoint* clinicamente maggiore e allo stesso tempo *hard* (= con criteri diagnostici standardizzati e ben definiti) mentre la QoL è un *endpoint* clinicamente maggiore ma allo stesso tempo *soft* (= misurabile con maggior difficoltà).

Le due componenti *soft* dell'*endpoint* primario della ricerca in esame non rappresentano eventi biologici spontanei, quanto piuttosto sono frutto di singole decisioni mediche (*endpoint physician-driven*, quindi si tratta di *endpoint soft*). Le decisioni mediche sono sempre molto eterogenee, in quanto pesantemente condizionate da fattori legati al decisore o al setting

Questo studio è in doppio cieco ma come avviene per altri interventi (ad es.: gli RCT sull'efficacia delle statine [2]) la cecità può essere stata violata non intenzionalmente, in seguito agli accertamenti eseguiti durante il follow-up. Infatti, il finrenone è un risparmiatore di potassio e la sua somministrazione induce facilmente iperkaliemia. A tale riguardo, sono stati rilevati valori di potassio patologici (tali da costituire elementi di report) nel 10.1% dei pazienti allocati all'intervento, percentuale più che doppia rispetto ai controlli (4.3%); kaliemie non patologiche ma con valori dell'elettrolita ai limiti superiori sono state probabilmente ancora più frequenti anche se non riportate.

La perdita di cecità predispone generalmente a *performance bias*, e il fenomeno è particolarmente rilevante in presenza di *endpoint surrogati soft*, come nel caso in questione. Uno studio metaepidemiologico ha rilevato in tali circostanze stime di efficacia esageratamente alte, con falsi incrementi compresi entro il range da +7% a +39% [Ratio of Odds ratios 0.75 (0.61 - 0.93) [3].

Nel contesto della ricerca il mancato riscontro di valori "mossi" o francamente patologici della kaliemia avrebbe potuto indurre i ricercatori a porre più attenzione verso i pazienti allocati al braccio di controllo, istintivamente ed erroneamente considerati "trascurati", con conseguente

maggior numero di accertamenti clinici urgenti e/o di ospedalizzazioni in questo braccio (sono tutti componenti *physician-driven* dell'*endpoint* primario).

Validità esterna

Anche situazioni legate al setting possono aver influito, in modo importante, sulla probabilità di accertamenti o di ricoveri urgenti. L'accesso a Centri ospedalieri o a strutture di secondo livello può essere condizionato dalla zona di residenza; ad es., in una metropoli provvista di Centri d'eccellenza un cardiopatico può essere ricoverato o visitato con maggior facilità rispetto ad un cardiopatico residente in zone periferiche o disagiate.

A tale proposito, è interessante rilevare che il 44.1% [(1.329+1.321)/(3.003+2.998)] dei pazienti coinvolti nello studio proviene da Centri situati nell'Europa dell'Est, contro un 20.9% [(624+632)/(3.003+2.998)] di soggetti arruolato nell'Europa dell'Ovest e un 7.8% [(235+236)/(3.003+2.998)] inclusi in Nord America.

Dati della letteratura epidemiologica indicano che - nonostante i miglioramenti registrati negli ultimi anni - la morbilità e la mortalità associate allo scompenso cardiaco risultano decisamente più elevate nei paesi dell'Europa centrale e orientale e nella regione baltica rispetto all'Europa occidentale; in queste regioni la spesa sanitaria espressa come proporzione del PIL risulta infatti inferiore di tre punti (5% vs 8%) rispetto all' Europa occidentale e le minori probabilità di accesso alle strutture può condizionare la presenza di danni cardiaci più gravi, quando i pazienti di queste regioni consultano tardivamente lo specialista [4].

Dato che non esiste alcun motivo per pensare che i pazienti allocati ai due bracci siano stati caratterizzati da probabilità diverse di ospedalizzazione o di accesso a consulenze di secondo livello quanto segnalato non dovrebbe aver influito sulla validità interna della ricerca (vale a dire sulla sua validità metodologica) e non dovrebbe quindi essere fonte di *bias*; la randomizzazione tra l' altro è stata eseguita stratificando per FE <60 e ≥ 60 quindi tenendo conto della proporzione di soggetti nei due bracci con contrattilità superiore o inferiore a un *cut off* di assoluta "normalità".

Tuttavia, queste osservazioni possono essere rilevanti in un giudizio di validità esterna, vale a dire in termini di generalizzabilità dei benefici assoluti legati al trattamento.

Infatti, il rischio basale delle due componenti *soft* dell'*endpoint* primario è pesantemente condizionato dal fatto

che poco meno della metà dei pazienti provenga dall'Europa dell'Est, dove il tasso di ricoveri e di visite è senz' altro minore.

Ruolo dello Sponsor

La presenza dello sponsor è stata rilevante. Infatti, lo sponsor (Bayer) è intervenuto sia nella progettazione della ricerca che nella creazione della lista di randomizzazione, nella verifica della conduzione del *trial* e nella fase di analisi dei dati.

Risultati principali

Il *trial* è ben progettato, ben condotto, con risultati analizzati in modo corretto e con conflitti di interesse esplicitamente dichiarati.

La scelta di un *endpoint* composito fortemente condizionato da eventi *physician driven* costituisce, tuttavia, il punto più debole della ricerca, in quanto condiziona un eccesso potenziale di eventi nel braccio di controllo, grazie alla inevitabile perdita di cecità prodotta dai risultati degli esami biumorali necessari al follow-up.

Inoltre, è importante rilevare che il *trial* non ha prodotto alcun risultato sulla mortalità generale e sulla mortalità specifica, neppure ai normali livelli di confidenza, (vale a dire anche senza applicare procedure atte a correggere il *cut off* della "p" per il numero di confronti multipli).

Infine, si sottolinea che i risultati del *trial* sono generalizzabili unicamente a strati di popolazione con rischio di *worsening hearth failure events* analogo a quello del campione studiato. Per quanto riguarda lo studio FINEARTS-HF, quasi metà dei partecipanti (41%) è stato reclutato in Nazioni a basso tasso di ricoveri e controlli.

BIBLIOGRAFIA



- [1] Moyé Lemuel A. Multiple Analyses in Clinical Trials – Fundamentals for Investigators. Springer 2003 ISBN 0-387-00727-X
- [2] Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? An update. Therapeutics Letter. 2010; 77:1-2.
- [3] Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ. 2008; 336:601-605. doi: 10.1136/bmj.39465.451748.AD PMID: 18316340
- [4] Chioncel O. et al Heart failure care in the Central and Eastern Europe and Baltic region: status, barriers, and routes to improvement ESC Heart Fail. 2024 Aug;11(4):1861-1874. doi: 10.1002/ehf2.14687. Epub 2024 Mar 22. DOI: 10.1002/ehf2.14687
- [5] Ejection Fraction: How Is It Measured? Ejection Fraction: Definition, Measurement, Causes, and Treatment
- [6] Dokainish H et al Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. Lancet Glob Health 2017; 5: e665-72

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 16 settembre 2024 al 15 dicembre 2024

A cura di:

Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Linzagolix	<p>Yselty® Theramex Italy</p> <p>28 cpr riv 100 mg (€ 172,79) 28 cpr riv 200 mg (€ 172,79)</p> <p>Classe A PHT PT Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ginecologo)</p> <p>Nota AIFA 51</p>	<p>Trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi dell'utero nelle donne adulte in età riproduttiva.</p> <p>L'indicazione rimborsata all'interno della Nota AIFA 51 è la seguente: trattamento fino ad un massimo di 12 mesi continuativi dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile quando il trattamento chirurgico non rappresenti l'opzione di scelta sulla base di una valutazione clinica individuale. La possibilità di considerare ulteriori cicli di trattamento potrebbe essere considerata in base alla valutazione clinica.</p>
Nirsevimab	<p>Beyfortus® Sanofi</p> <p>im 100 mg/ml 1 sir 0,5 ml (€ 1.150,00) im 100 mg/ml 1 sir 1 ml (€ 1.150,00)</p> <p>Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo, igienista)</p>	<p>Prevenzione della patologia delle vie respiratorie inferiori causata dal virus respiratorio sinciziale (VRS) nei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neonati e bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione di VRS; • bambini fino a 24 mesi di età che rimangono vulnerabili alla malattia severa da VRS durante la loro seconda stagione di VRS. <p>Nella Regione Veneto per la stagione epidemica 2024-2025 è stata avviata una campagna di immunizzazione passiva contro VRS che si inserisce nell'ambito del Calendario Vaccinale regionale. La campagna consiste nell'offerta dell'anticorpo monoclonale ai bambini nati da ottobre 2024 a marzo 2025 (l'anticorpo è offerto in occasione della nascita in ospedale) e ai bambini che affronteranno la prima stagione di circolazione del virus a partire da ottobre 2024 (nati tra gennaio e settembre 2024) con il coinvolgimento dei PLS.</p>

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Dabrafenib L01EC02 Citostatici	<p>Finlee® Novartis Farma</p> <p>210 cpr dispers 10 mg flacone (€ 2.507, 60 prezzo ex factory)</p> <p>Classe H Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pediatra, oncologo)</p> <p>Innovazione terapeutica condizionata</p>	<p><u>Glioma a basso grado</u> In associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età ≥ 1 anno affetti da glioma a basso grado (LGG) con una mutazione BRAF V600E che necessitano di una terapia sistemica.</p> <p><u>Glioma ad alto grado</u> In associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età ≥1 anno affetti da glioma ad alto grado (HGG) con una mutazione BRAF V600E che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento radioterapico e/o chemioterapico.</p>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Futibatinib L01EN04 Inibitori delle protein chinasi	Lytgobi® Taiho Pharma Netherlands BV 35 cpr 4 mg (€ 2.180,84 prezzo ex-factory) Classe H Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico, con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2), che hanno manifestato una progressione dopo almeno una linea di terapia sistemica.
Metaraminolo C01CA09 Adrenergici-dopaminergici	Metaraminolo Monico® ev 10 mg/ml 5 fl (€ 78,77 prezzo ex-factory) ev 10 mg/ml 10 fl (€ 90,89 prezzo ex-factory) Classe: C Ricetta: OSP	Trattamento e profilassi dell'ipotensione arteriosa associata ad anestesia spinale negli adulti.
Nivolumab/ Relatlimab L01FY02 Anticorpi monoclonali + anticorpi farmaco-coniugati	Opdualag® Bristol-Myers Squibb ev 1fl 240 mg + 80 mg 20 ml (€ 6.480,87 prezzo ex factory) Classe H Ricetta OSP Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento di prima linea del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni con espressione tumorale del PD-L1 < 1%.
Pirtobrutinib L01EL05 Inibitori delle protein chinasi	Jaypirca® Eli Lilly Nederland BV 56 cpr riv 100 mg (€ 8.866,48 prezzo ex factory) Classe H Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo, oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma a cellule mantellari (<i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) recidivante o refrattario che sono stati precedentemente trattati con un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (<i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK).
Sutimlimab L04AJ04 Immunosoppressori	Enjaymo® Bristol-Myers Squibb ev 1fl 50 mg/ml 22 ml (€ 917,00 prezzo ex factory) Classe H Ricetta OSP Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento dell'anemia emolitica in pazienti adulti con malattia da agglutinine fredde (CAD). Indicazione rimborsata SSN Trattamento dell'anemia emolitica di grado da moderato a grave (Hb ≤ 10 g/dl) in pazienti adulti affetti da CAD primaria unfit, non-responder o ricaduti dopo un precedente trattamento con rituximab.
Trametinib L01EE01 Citostatici	Spexotras® Novartis Farma os polv per soluz 1 flacone 0,05 mg/ml 4,7 mg (€ 512,62) Classe H Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pediatra, oncologo) Innovazione terapeutica condizionata	<u>Glioma a basso grado</u> In associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche di età ≥ 1 anno affetti da glioma a basso grado (LGG) con una mutazione BRAF V600E che necessitano di una terapia sistemica. <u>Glioma ad alto grado</u> In associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche di età ≥1 anno affetti da glioma ad alto grado (HGG) con una mutazione BRAF V600E che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento radioterapico e/o chemioterapico.

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Elacestrant L02BA04 Antagonisti ormonali e sostanze correlate	Orsedu® Menarini Stemline Italia 28 cpr 86 mg (€2.833,33 prezzo ex factory) 28 cpr 345 mg (€8.500,0 prezzo ex factory) Classe Cnn Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	In monoterapia è indicato per il trattamento di donne in postmenopausa, e di uomini, con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo per i recettori degli estrogeni (ER) e negativo per HER2, con una mutazione attivante di ESR1, che mostrano progressione della malattia in seguito ad almeno una linea di terapia endocrina comprendente un inibitore di CDK 4/6.
Etrasimod arginina L04EA05 Immunosoppressori	Velsipity® Pfizer 28 cpr riv 2 mg (€ 947,34) Classe Cnn Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (gastroenterologo, pediatra, internista)	Trattamento di pazienti di età ≥ 16 anni affetti da colite ulcerosa (CU) da moderatamente a gravemente attiva che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.
Tirzepatide A10BX16 Ipoglicemizzanti escluse le insuline	Mounjaro KwikPen® sc 1 penna 2,5 mg/dose (4 dosi) (€ 346,58) sc 1 penna 5 mg/dose (4 dosi) (€ 346,58) Classe: CNN Ricetta: RR	<p>Diabete mellito di tipo 2 Trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni; • in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete <p>Gestione del peso corporeo In aggiunta a una dieta povera di calorie e ad un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo, inclusi la riduzione del peso e il mantenimento del peso, in pazienti adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale di</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥30 kg/m² (obesità), o • da ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di almeno una co-morbidità correlata al peso (ad esempio ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva nel sonno, malattia cardiovascolare, prediabete o diabete mellito di tipo 2). <p><u>Posologia per entrambe le indicazioni:</u> 1 iniezione 1 volta alla settimana</p>
Ublituximab L04AG14 Immunosoppressori	Briumvi® Neuraxapharm Italy ev 1 fl 25mg/ml 6 ml (€ 3.402,00 prezzo ex factory) Classe Cnn Ricetta OSP	Trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (<i>relapsing multiple sclerosis</i> , RMS) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche
Vamorolone H02AB18 Glicocorticoidi	Agamree® Santhera Pharmaceuticals Italy os sosp 40mg/ml 100 ml (€ 6.049,18 prezzo ex factory) Classe Cnn Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti individuati dalle regioni	Trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti di età ≥ 4 anni.

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>Bexarotene Retinoidi per il trattamento del cancro L01XF03</p>	<p>Bexarotene Cipla®</p> <p>100 cps 75 mg</p> <p>Classe A PHT Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, internista, ematologo)</p> <p>In Regione Veneto erogabile esclusivamente tramite Distribuzione Diretta</p>	<p>€ 480,48 (prezzo ex-factory)</p> <p>-52% rispetto a Targretin® il cui costo è € 992,75</p>	<p>Trattamento delle manifestazioni cutanee nei pazienti adulti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) di grado avanzato, refrattari ad almeno un trattamento sistemico.</p>
<p>Bosutinib Inibitori della protein chinasi L01EA04</p>	<p>Bosutinib Zentiva®</p> <p>28 cpr 100 mg 28 cpr 400 mg 28 cpr 500 mg (prezzo ex-factory)</p> <p>Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo, internista)</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea AIFA</p>	<p>€ 654,49 € 2.617,97 € 2.617,97</p> <p>- 30% rispetto a Bosulif® il cui costo è rispettivamente di di € 934,99 (100 mg) ed € 3.739,96 (400 e 500 mg)</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMC Ph+ in FC, in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate. • leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), di nuova diagnosi (indicazione non rimborsata dal SSN)
<p>Eribulina Citostatici L01XX41</p>	<p>Eribulina Ever Valinjet GMBH®</p> <p>ev 1 fl 0,44 mg/ml 1 fl 2 ml</p> <p>Classe CNN Ricetta OSP</p>	<p>€ 189,56 (Prezzo ex-factory)</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con <u>cancro della mammella localmente avanzato o metastatico</u>, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere incluso l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, sia in contesto di terapia adiuvante che metastatica, a meno che i pazienti non fossero idonei a ricevere questi trattamenti.</p> <p>Trattamento di pazienti adulti con <u>liposarcoma inoperabile</u>, sottoposti a precedente terapia con antracicline (eccetto se non idonei) per malattia avanzata o metastatica</p>
<p>Pomalidomide Immunosoppressori L04AX06</p>	<p>Pomalidomide Accord®, Viatris®</p> <p>14 cps 1 mg 14 cps 2 mg 14 cps 3 mg 14 cps 4 mg</p>	<p>€ 3.950,91 (conf. da 14 cps) € 5.926,38 (conf. da 21 cps) prezzo ex-factory</p> <p>-33% in meno rispetto a Imnovid® il cui costo è € 5.923,40 (conf da 14 cps) ed € 8.855,11 (conf. da 21 cps)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In associazione con bortezomib e desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia comprendente lenalidomide. • In associazione con desametasone, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
	21 cps 1 mg 21 cps 2 mg 21 cps 3 mg 21 cps 4 mg Classe H Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo, internista) Scheda di monitoraggio AIFA		

Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Rivaroxaban Antitrombotici B01AE07	Rivaroxaban DOC® EG®, Sandoz®, Teva® 10 cpr 10 mg 30 cpr 10 mg 42 cpr 15 mg 28 cpr 20 mg Classe A PHT	€ 10,37 € 31,10 € 43,54 € 29,02 - 70% rispetto a Xarelto® Il cui costo è € 34,56 (10 cpr 10 mg) € 103,67 (30 cpr 10 mg) € 145,13 (42 cpr 15 mg) ed € 96,76 (28 cpr 20 mg)	<p>Dosaggio 10 mg Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico d'elezione di sostituzione dell'anca o del ginocchio <u>Ricetta RRL (ortopedico, fisiatra)</u></p> <p>Trattamento di trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare (EP) e profilassi di recidiva di TVP e EP nell'adulto <u>Ricetta RRL (specialisti individuati dalle Regioni) PT AIFA web based</u></p> <p>Dosaggio 15 mg e 20 mg <u>Adulti</u> Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio <u>Ricetta RR Nota AIFA 97</u></p> <p>Trattamento della trombosi venosa profonda acuta (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto <u>Ricetta RRL (specialisti individuati dalle Regioni) PT AIFA web based</u></p> <p><u>Popolazione pediatrica</u> Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni e peso compreso ≥ 30 kg, dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale <u>Ricetta RRL (specialisti individuati dalle Regioni) PT AIFA web based</u></p>

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Adapalene/benzoile perossido anidro Preparati antiacne D10AD53	Casarenel gel pump Laboratories Medgen® Gel tubo 1 mg/g +25 mg/g 45 g Classe C RR	€ 36,75 -20% rispetto a Epiduo® il cui costo è € 45,95	Trattamento cutaneo dell'acne vulgaris dove siano presenti comedoni, papule e pustole. Il farmaco è indicato in adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 9 anni.
Bupivacaina Anestetuci locali N01BB01	Salvudex® Intratecale 5 fiale 5 mg/ml 4 ml Classe C OSP	€ 17,18 (prezzo ex - factory)	Per anestesia spinale negli adulti e nei bambini di tutte le età negli interventi chirurgici e ostetrici, ad esempio negli interventi urologici e negli interventi agli arti inferiori della durata di 2-3 ore e negli interventi addominali della durata di 45-60 minuti.

Nuovi biosimilari

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Ustekinumab L04AC05 Immunosoppressori	Pyzchiva® ev 130 mg 1 fl. 26 ml Classe H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (gastroenterologo, internista) Scheda di appropriatezza prescrittiva specifica	€ 2.274,30 -20% rispetto a Stelara®, il cui costo è di € 2.842,88	Malattia di Crohn Trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Atogepant	Aquipta® Abbvie 28 cpr 10 mg 28 cpr 60 mg Classe A PHT Ricetta RRL prescrizione di centri ospedalieri (specialista individuato da centri per la diagnosi delle cefalee, neurologo) Scheda di monitoraggio AIFA In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	€ 678,13	Per la profilassi dell'emicrania negli adulti che hanno almeno 4 giorni di emicrania al mese. Indicazione rimborsata SSN Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese (definita come punteggio del questionario MIDAS ≥11), già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania.

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Decitabina + cedazuridina	Inaquovi® Otsuka Pharmaceutic Italy 5 cpr 35 mg + 100 mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA	€ 7.224,51 (prezzo ex-factory)	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (AML, acute myeloid leukaemia) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia di induzione standard.
Epcoritamab	Tepkinly® Abbvie Srl sc 4mg/0,8ml 1 (€ 1.239,33) sc 48mg/0,8ml 1 (€ 14.872,00) Classe H Ricetta OSP Scheda di monitoraggio AIFA	€ 508,40 € 6.100,90 (prezzo ex factory)	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica Indicazione NON rimborsata Trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.
Ritlecitinib	Litfulo® Pfizer 30 cps 50 mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo, pediatra) Scheda di appropriatezza prescrittiva specifica	€ 744,13 (prezzo ex factory)	Trattamento dell'alopecia areata severa negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni. Indicazione rimborsata SSN Trattamento di pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni con alopecia areata severa (punteggio SALT ≥50) che sono candidati alla terapia sistemica e che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti alle opzioni terapeutiche alternative o per i quali le opzioni terapeutiche alternative non sono appropriate.
Vaccino virus respiratorio sinciziale	Abrysvo® Pfizer Italia im 1 fl 0,5 ml (€ 396,00) im 10 fl 0,5 ml (€ 3.960,00) Classe C Ricetta RR	€ 396,00 € 3.960,00	Protezione passiva contro la malattia del tratto respiratorio inferiore causata dal virus respiratorio sinciziale (RSV) nei neonati dalla nascita fino ai 6 mesi di età a seguito dell'immunizzazione della madre durante la gravidanza; Immunizzazione attiva dei soggetti di età ≥ 60 anni per la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore causata dal RSV. L'impiego di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 16 settembre 2024 al 15 dicembre 2024

A cura di: Anna Martini - Farmacista Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Tralukinumab	<p style="text-align: center;">Adtralza® Leo Pharma S.p.A.</p> <p style="text-align: center;">Classe: H Ricetta: RNRL</p> <p style="text-align: center;"><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 158 del 14.11.2024</i></p>	<p>Per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adolescenti (12-17 anni) che sono candidati alla terapia sistemica.</p> <p>Rimborsata: in combinazione con i corticosteroidi topici per il trattamento della dermatite atopica grave, nei bambini di età compresa tra 12 e 17 anni e peso di almeno 30 kg, eleggibili alla terapia sistemica *, che presentano almeno una delle seguenti condizioni: 1. Punteggio EASI ≥ 24; 2. Localizzazione in zone visibili (volto, mani) e/o sensibili (genitali, perianali/perineali); 3. Valutazione del prurito con scala NRS ≥ 7; 4. Valutazione della qualità della vita con indice CDLQI ≥ 10.</p>
Fenfluramina	<p style="text-align: center;">Fintepla® UCB Pharma S.p.a.</p> <p style="text-align: center;">Classe: A/PHT Ricetta: RNRL</p> <p style="text-align: center;"><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 176 del 19.12.2024</i></p>	<p>Per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet e alla sindrome di Lennox-Gastaut come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni.</p> <p>Rimborsata: per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet e alla sindrome di Lennox-Gastaut come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente da almeno due farmaci antiepilettici.</p>
Delamanid	<p style="text-align: center;">Delyba® Otsuka Pharmaceutic Italy S.r.l.</p> <p style="text-align: center;">Classe: H Ricetta: RNRL</p>	<p>Per l'uso nell'ambito di un'opportuna terapia di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) in adulti, adolescenti, bambini e lattanti, con peso corporeo di almeno 10 kg quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità</p>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Dupilumab</p>	<p>Dupixent® Sanofi S.r.l.</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Per il trattamento della dermatite atopica severa nei bambini di età compresa tra sei mesi e i cinque anni eleggibili per la terapia sistemica.</p>
		<p>Nei bambini di età compresa tra sei e undici anni come trattamento di mantenimento aggiuntivo per asma severo con infiammazione di tipo 2 caratterizzato da aumento degli eosinofili ematici e/o aumento della frazione di ossido nitrico mesalato (FeNO) non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dose da media ad alta più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.</p>
		<p>Per il trattamento dell'esofagite eosinofila in adulti e adolescenti di età pari o superiore a dodici anni, con un peso di almeno 40 kg, non adeguatamente controllati da, intolleranti a, o che non sono candidati per la terapia farmacologica convenzionale.</p>
		<p>Per il trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) da moderata a severa eleggibili per la terapia sistemica.</p>

NOVITA' NELL'ELENCO DI FARMACI INCLUSI NELLA L. 648/96

Dal 16 settembre 2024 al 15 dicembre 2024

A cura di: Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Ramucirumab (Cyramza®)	Trattamento di seconda linea nei pazienti con mesotelioma maligno della pleura, non resecabile, in progressione dopo trattamento con un regime di chemioterapia di prima linea con un composto del platino (cisplatino/carboplatino) in combinazione con pemetrexed.	INSERIMENTO	24/09/2024	Determina del 18/09/2024 pubblicata in G.U. n. 223 del 23/09/2024
Doxorubicina liposomiale non-pegilata (Myocet®)	In associazione a vinblastina, dacarbazina e bleomicina, come terapia di prima linea in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico, di età pari o superiore a sessanta anni, con associata cardiopatia e pretrattati con antracicline.	INSERIMENTO	15/11/2024	Determina del 31/10/2024 pubblicata in G.U. n. 267 del 14/11/2024
Romiplostim (Nplate®)	Trattamento della piastrinopenia post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche.	INSERIMENTO	15/11/2024	Determina del 04/11/2024 pubblicata in G.U. n. 267 del 14/11/2024
Scopolamina cerotti transdermici	Trattamento della scialorrea nei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica.	INSERIMENTO	15/11/2024	Determina del 04/11/2024 pubblicata in G.U. n. 267 del 14/11/2024
Vemurafenib (Zelboraf®)	Trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600.	ESCLUSIONE	15/11/2024	Determina del 04/11/2024 pubblicata in G.U. n. 267 del 14/11/2024
Talidomide	Trattamento delle angiodisplasie gastrointestinali.	MODIFICA INSERIMENTO (inserimento del medicinale nel registro multifarmaco semplificato per i farmaci sottoposti a programma di prevenzione della gravidanza (PPP))	15/11/2024	Determina del 31/10/2024 pubblicata in G.U. n. 267 del 14/11/2024



Buone
Feste

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

📍 Palazzo della Sanità
Via Salvo D'Acquisto, 7 -37122 Verona

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ farmaceutico@aulss9.veneto.it

🌐 www.aulss9.veneto.it

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

📍 Via Berchet, 10
35131 Padova

☎ 049 8215101-049 8215119

✉ serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it

🌐 www.aulss6.veneto.it

U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 9 Scaligera
& U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea
ringraziano

la Dott.ssa Giulia Granetto e
la Dott.ssa Benedetta Starinieri,
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 27/12/2024

