



Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 2

APRILE-GIUGNO 2025



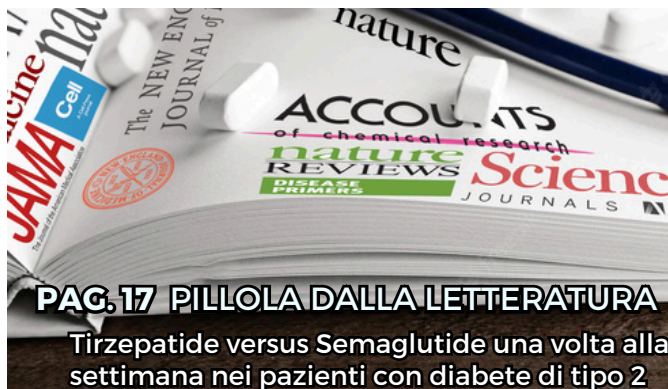
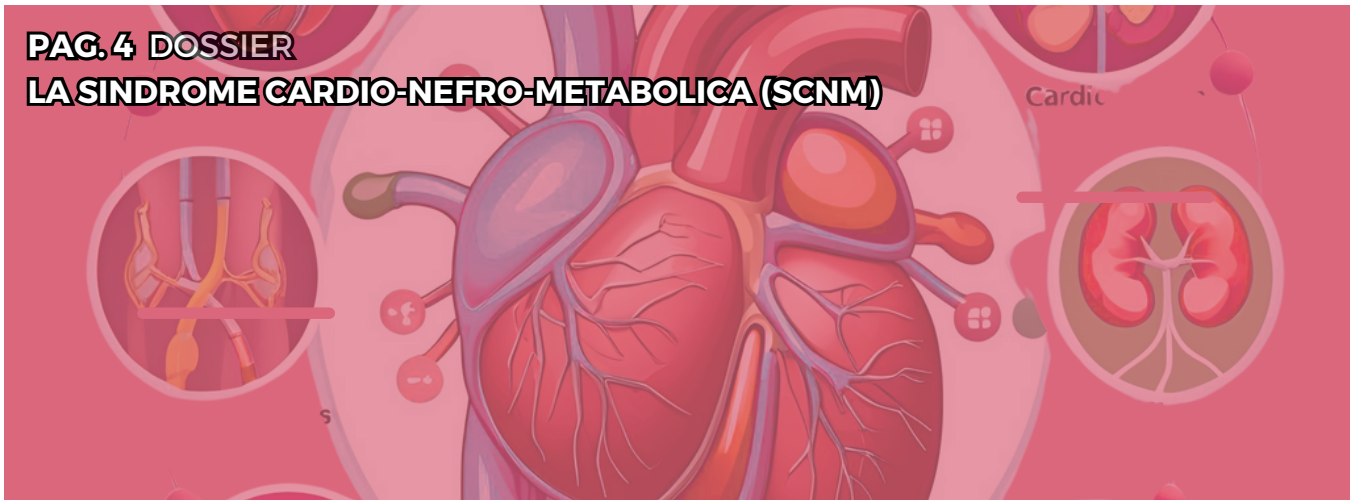
Con la collaborazione di:



INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

PAG. 4 DOSSIER
LA SINDROME CARDIO-NEFRO-METABOLICA (SCNM)



PAG. 17 PILLOLA DALLA LETTERATURA
Tirzepatide versus Semaglutide una volta alla settimana nei pazienti con diabete di tipo 2

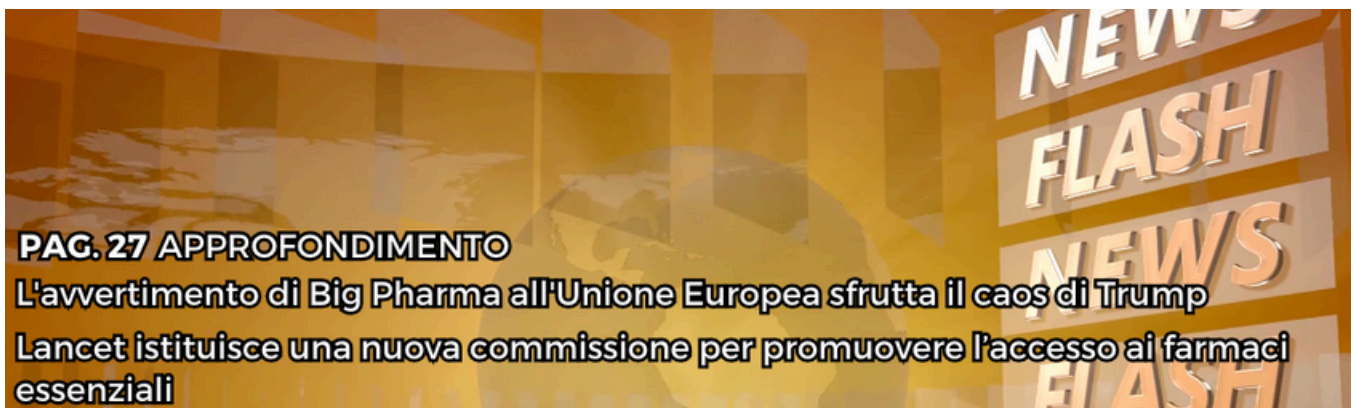


PAG. 22 ATTUALITÀ IN TERAPIA
Tirzepatide

PAG. 27 APPROFONDIMENTO

L'avvertimento di Big Pharma all'Unione Europea sfrutta il caos di Trump

Lancet istituisce una nuova commissione per promuovere l'accesso ai farmaci essenziali



AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 32 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 15 marzo 2025 al 15 giugno 2025

PAG. 38 Nuove Indicazioni (NI)
dal 15 marzo 2025 al 15 giugno 2025

PAG. 41 Lista farmaci L. 648/96
dal 15 marzo 2025 al 15 giugno 2025



EDITORIALE

Care Lettrici

Cari Lettori

Il dossier del secondo numero del 2025 di Infofarma è dedicato alla sindrome cardio-nefro-metabolica (SCNM), una sfida sempre più rilevante per il sistema sanitario: non più patologie isolate, ma un intreccio di disfunzioni interconnesse – cuore, rene e metabolismo – che aggravano morbilità, mortalità e costi assistenziali.

I tre articoli che compongono il dossier offrono una visione articolata e complementare del problema, sottolineando la necessità di definire un approccio integrato e centrato sul paziente, capace di superare l'attuale frammentazione.

Il primo contributo approfondisce i meccanismi fisiopatologici della SCNM, proponendo una stadiazione utile per l'identificazione precoce e la prevenzione. Il secondo, basato sui dati del database MilleinRete, fotografa l'impatto della

sindrome nella realtà della Regione del Veneto: nonostante una prevalenza relativamente contenuta, il carico di multi-morbilità e di utilizzo di risorse sanitarie è importante. Inoltre, i dati riportati evidenziano margini di miglioramento per quanto riguarda l'appropriatezza prescrittiva e il monitoraggio laboratoristico, ribadendo l'urgenza di percorsi condivisi tra medicina generale e specialistica.

Infine, il terzo contributo sintetizza i messaggi chiave destinati al medico di medicina generale, evidenziando l'importanza di screening opportunistici, di una presa in carico tempestiva del paziente, dell'uso mirato dei farmaci e di un lavoro multidisciplinare, affinché prevenzione, diagnosi precoce e collaborazione tra i diversi livelli di cura siano in grado di gestire una sindrome destinata a crescere con l'invecchiamento della popolazione.

La rubrica "Pillola dalla letteratura" di questo numero è dedicata all'analisi dello studio SURPASS-2, pubblicato sul NEJM il 5 agosto 2021, che aveva l'obiettivo di confrontare, in pazienti diabetici, efficacia e sicurezza di tirzepatide (prescrivibile con Nota AIFA 100 da fine febbraio 2025) rispetto a semaglutide, in aggiunta alla metformina.

La rubrica "Attualità in terapia" riprende un'analisi approfondita di tutti gli studi condotti su tirzepatide in pazienti diabetici, condotta dal Centro Andaluz de Documentation e Information de Medicamentos. Il Centro spagnolo di informazione indipendente sul farmaco conclude dichiarando che, in base ai dati disponibili, il nuovo antidiabetico, in monoterapia non dovrebbe essere considerato di elezione, poiché esistono alternative con maggior esperienza di utilizzo a lungo termine.

Rispetto ad altri arGLP-1, tirzepatide ha ridotto l'HbA1c con risultati statisticamente significativi ma non sempre clinicamente rilevanti. Inoltre, tirzepatide non è stata confrontata rispetto ad altri arGLP-1 a dosaggi maggiori, come il caso di semaglutide s.c. (2mg) o dulaglutide (fino a 4,5 mg), che avrebbero potuto mostrare una efficacia simile al nuovo antidiabetico.

Infine, è stato sottolineato che il profilo di sicurezza di tirzepatide è simile a quello di altri arGLP-1, mentre i benefici CV sono oggetto di studio e i dati sulla sua efficacia e sicurezza in pazienti con BMI < 23 kg/m², età ≥ 85 anni, oppure con insufficienza renale o epatica sono, ad oggi, insufficienti.

La rubrica dedicata alle "Flash news" riporta l'informazione relativa alle BIG Pharma, che stanno usando la minaccia da parte di Trump di introdurre pesanti dazi, per proteggere i propri profitti, a scapito dell'accesso ai farmaci.

In questa stessa rubrica è stata inclusa l'informazione relativa all'istituzione da parte della rivista The Lancet di una nuova commissione per promuovere l'accesso ai farmaci essenziali.

Conclude il n. 2 di quest'anno 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!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Roberta Joppi



LA SINDROME CARDIO-NEFRO-METABOLICA (SCNM)

1. Cuore, rene e metabolismo: una visione d'insieme per la pratica clinica

E. Secco - UOC Cardiologia Ulss 6 Euganea

1. Introduzione

La prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV) rappresenta un obiettivo prioritario della medicina moderna, con l'intento di migliorare la qualità della vita dei pazienti, ridurre l'incidenza di patologie disabilitanti e prolungare la durata della vita. Alla base di questo impegno vi è il controllo dei principali fattori di rischio tradizionali (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, sovrappeso e obesità), che rimane il fondamento essenziale per contenere l'impatto delle malattie cardiovascolari. Nonostante i considerevoli progressi degli ultimi decenni, l'impatto di queste patologie a livello globale rimane ancora elevato.

2. Epidemiologia e correlazioni patologiche

Dal punto di vista epidemiologico si stima che nel mondo circa 537 e 810 milioni di persone sono affette rispettivamente da diabete e obesità; la prevalenza delle due malattie è drammaticamente in aumento e si prevede che un 1,5 miliardi di persone saranno affette da obesità nel 2035 e 783 milioni di persone da diabete nel 2045 [1 - 2]. Circa un paziente su tre con diabete di tipo 2 (DM2) presenta almeno una MCV: scompenso cardiaco (SC) o malattia cardiovascolare aterosclerotica (Atherosclerotic Cardiovascular Disease - ACD) [3], le cui manifestazioni principali sono la malattia coronarica (CHD - Coronary Heart Disease), la malattia vascolare periferica (Peripheral Artery Disease - PAD) e l'ictus.

Le MCV ancora oggi rappresentano circa la metà delle cause di morte nei pazienti con DM2, causando il decesso in circa il 70% dei soggetti affetti da sovrappeso / obesità [4 - 5].

Inoltre, è necessario sottolineare che la prevalenza di SC è più elevata nei pazienti affetti da DM2, circa 40% in più rispetto ai non diabetici. Infatti, il DM2 è un fattore indipendente per lo sviluppo di SC che si presenta, spesso, come il primo evento cardiovascolare, rappresentando una delle principali cause di mortalità.

La coesistenza ACD e insufficienza renale cronica (IRC) impatta in modo rilevante sulla salute delle persone. Studi hanno evidenziato che la prevalenza della ACD tra i pazienti con IRC varia dal 24% nei giovani senza diabete fino all'85% negli anziani in emodialisi con DM2 [6]. Nei pazienti in dialisi inoltre, la ACD è responsabile del 40-50% delle morti, con una percentuale significativa dovuta a infarto miocardico acuto [7]. Infatti, la presenza di IRC in pazienti con CHD è associata a una maggiore mortalità a lungo termine, con tassi di mortalità ad un anno che possono arrivare fino al 37%, rispetto al 16% nei pazienti senza IRC.

Pertanto, è indispensabile considerare SC, IRC e DM2 come patologie strettamente interconnesse, sia da un punto di vista fisiopatologico sia da quello clinico, con un enorme impatto sulla salute pubblica e in grado, ciascuna, non solo di aumentare il rischio di insorgenza e di progressione dell'altra, ma anche di determinare un circolo vizioso capace di condizionare in maniera negativa la prognosi dei pazienti [8].

Recentemente, questa stretta relazione fisiopatologica tra malattie metaboliche, cardiovascolari e renali ha portato alla definizione di sindrome cardio-nefro-metabolica (SCNM), ovvero una sindrome caratterizzata da patologie sistemiche con interazioni fisiopatologiche che portano a disfunzione multiorgano e ad un'elevata incidenza di eventi cardiovascolari avversi.

Alla base di questa inter-relazione patologica vi sono meccanismi fisiopatologici comuni. L'insulino-resistenza e l'infiammazione cronica sistemica rappresentano due fattori chiave che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione di diabete, obesità e malattie cardiovascolari. L'insulino-resistenza, in particolare, compromette l'efficacia dell'insulina nel facilitare l'ingresso del glucosio nelle

Glossario

SCNM: Sindrome Cardio-Nefro-Metabolica

MCV: Malattia Cardiovascolare

ACD: Malattia Cardiovascolare Aterosclerotica

CHD: Malattia Coronarica

PAD: Malattia Vascolare Periferica

SC: Scompenso Cardiaco

DM2: Diabete Mellito 2

IRC: Insufficienza Renale Cronica

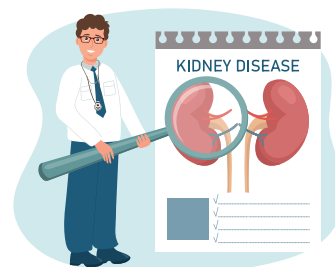
CKD: Malattia Renale Cronica

cellule, portando a iperglicemia, stress ossidativo, infiammazione e lipotossicità [9]. Gli adipociti, in condizioni patologiche, subiscono modificazioni morfologiche e funzionali. L'ipertrofia adiposa a livello del tessuto viscerale e nei depositi ectopici (come quello epicardico e perivascolare) altera il profilo secretorio delle cellule adipose, favorendo la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e riducendo la sintesi di adipochine antinfiammatorie come l'adiponectina. Questo squilibrio favorisce ulteriormente l'infiammazione, la resistenza insulinica e il danno vascolare [10 - 11].

In particolare, il tessuto adiposo epicardico diventa un attore pro-infiammatorio e lipotossico in grado di contribuire alla comparsa di aterosclerosi coronarica, fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca.

Analogamente, il tessuto adiposo perivascolare esercita un'influenza negativa sui vasi, favorendo processi aterotrombotici e aggravando ulteriormente la resistenza all'insulina [12 - 13].

Nel contesto dello SC, una ridotta perfusione renale può accelerare la progressione della IRC, e contemporaneamente la malattia renale cronica (CKD), attraverso la ritenzione di liquidi e sodio, può esacerbare il sovraccarico di volume, peggiorando lo scompenso. Inoltre, la CKD è spesso associata ad anemia e a uno stato infiammatorio cronico che aggrava ulteriormente la funzione cardiaca [14].



3. Stadi della SCNM e diagnosi

Nell'ottobre 2023, l'American Heart Association ha definito quattro stadi distinti della sindrome SCNM (Tabella 1) [15]

Tabella 1 – Stadi della SCNM

Stadio	Descrizione	Condizioni	Fattori di rischio negativi
Stadio 0	Stato di salute metabolica normale	BMI normale Circonferenza vita normale Normoglicemia Normotensione Profilo lipidico normale Assenza di CKD Assenza di MCV subclinica o clinica	Nessuno
Stadio 1	Presenza di sovrappeso o dismetabolismo	Assenza di CKD Assenza di MCV Assenza di patologie conclamate	BMI ≥ 25 kg/m² Circonferenza vita \uparrow (≥ 88 cm donne / ≥ 102 cm uomini) Dismetabolismi iniziali
Stadio 2	Rischio metabolico + CKD	Assenza di MCV clinica o subclinica	Ipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL Ipertensione arteriosa (stadio 1 o 2) Sindrome metabolica Diabete mellito CKD presente
Stadio 3	MCV subclinica + CKD	Assenza di MCV clinica	MCV subclinica (aterosclerosi silente o SC asintomatico) CKD presente
Stadio 4a	MCV clinica senza CKD	Assenza di CKD	MCV clinica (infarto, angina, SC conclamato)
Stadio 4b	MCV clinica con CKD	Presenza di CKD	MCV clinica

Poichè la diagnosi precoce rappresenta un'opportunità strategica per la prevenzione in sanità pubblica, è fondamentale attuare uno screening sia nella popolazione generale che in ambito clinico [16]. In particolare, lo screening clinico della SCNМ deve includere la valutazione di cuore, reni e del metabolismo di lipidi e glucidi.

3.1 Screening per le Malattie Cardiovascolari e per l'Insufficienza Renale Cronica

Lo screening per le Malattie Cardiovascolari è indicato nel Box 1.

Lo screening per la CKD prevede la valutazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ogni tre mesi o più (<60 mL/min/1,73 m²) e la valutazione dell'albuminuria nelle 24 h per evidenziare un danno renale precoce (<30 mg/24 ore di urine).

È importante notare che la riduzione della funzionalità renale, sia attraverso una diminuzione della clearance della creatinina che in presenza di albuminuria, correla positivamente con il rischio cardiovascolare, rendendo fondamentali entrambi i parametri nello screening per la prevenzione della SCNМ.

Box 1

- misurazioni della pressione arteriosa (PA) ambulatoriale ed extra-ambulatoriale (PAS <120 mmHg; PAD <80 mmHg),
- trigliceridi (<150 mg/dL),
- pannello lipidico a digiuno (colesterolo totale: <200 mg/dL; colesterolo LDL: <100 mg/dL; colesterolo HDL: <40 mg/dL)
- glicemia a digiuno (≤100 mg/dL),
- peso, circonferenza vita e BMI.

Bibliografia:

1. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024. March 2024. <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-v7.pdf> (ultimo accesso 18/06/25)
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. IDF, 2021.
3. Mosenzon O. et al. CAPTURE Study Investigators. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 154.
4. Einarson TR. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83.
5. Afshin A. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27.
6. Karthikeyan V et al. Coronary risk assessment and management options in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation. *Curr Cardiol Rev.* 2009; 3: 177-86.
7. Cai Q, et al. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 4: 331-9.
8. Marassi M, et al. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 1: 195.
9. Timothy P. et al. Epicardial and Perivascular Adipose Tissues and Their Influence on Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Clinical Associations. *Journal of the American Heart Association.* Volume 3, Number 2
10. Kosmas C.E. et al. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res* 2023; 51: 3.
11. Tilg H. et al. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
12. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19: 593-606
13. Antoniadou C. et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. *Eur Heart J* 2023; 44: 3827-44.
14. Malyszko J. et al. Heparin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2007; 1: 15-30.
15. Ndumele C.E, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *American Heart Association* 2023; 148: 1606-35.
16. Montagnani A. et al. La sindrome cardio-nefro-metabolica. *Italian Journal of Medicine* 2025; 13.



2. La Sindrome Cardio-Nefro-Metabolica nel Network MilleinRete

Alessandro Battaglia¹, Bruno Franco Novelletto¹, Massimo Fusello¹, Francesca Bano², Umberto Gallo², Roberta Joppi³, Luca Trentin³, Andrea Cesaro⁴, Luciano Babuin⁵

1. SVEMG (Scuola Veneta di Medicina Generale)
2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 6 Euganea
3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera
4. Medico di Medicina Generale
5. UOC Cardiologia - Aulss 6 Euganea

1. Introduzione

La sindrome cardio-nefro-metabolica (SCNM) rappresenta una condizione clinica complessa, caratterizzata dalla coesistenza di disfunzioni cardiovascolari, renali e metaboliche, e da un elevato rischio di eventi avversi, ospedalizzazioni e mortalità.

Negli ultimi anni, l'interesse verso la SCNM è cresciuto, parallelamente all'aumento della multimorbidità legata all'invecchiamento della popolazione e alla crescente incidenza di diabete, scompenso cardiaco e malattia renale cronica. Tuttavia, l'eterogeneità dei criteri diagnostici utilizzati nei diversi studi e la limitata disponibilità di dati specifici, soprattutto in ambito nazionale, rendono complessa una stima accurata della prevalenza della sindrome nella popolazione generale.

Il presente studio si propone di analizzare la prevalenza della SCNM e le caratteristiche cliniche e terapeutiche dei soggetti affetti, utilizzando le informazioni raccolte tramite il dataset MilleinRete relativo a un campione di assistiti [1 - 2]. Particolare attenzione è stata dedicata alla valutazione del burden clinico associato, alla profilazione farmacologica e alla qualità del monitoraggio laboratoristico, al fine di identificare potenziali criticità gestionali e aree di miglioramento nell'approccio terapeutico a questa complessa sindrome.

2. Materiali e Metodi

2.1 Bacino di utenza

Il dataset MilleinRete, alimentato dalle cartelle elettroniche di 74 Medici di Medicina Generale (MMG), operanti in sei province del Veneto, comprende, al 31 dicembre 2022 un totale di 174.929 soggetti, assistiti entro il decennio 2013-2022, di cui 130.563 vivi e attivi almeno un giorno nel corso dell'anno 2022.

La composizione anagrafica del campione risulta altamente rappresentativa della popolazione veneta, come confermato dai dati ISTAT.

I dati storici sono stati raccolti e analizzati in forma rigorosamente anonima; l'identità del singolo paziente è rimasta accessibile unicamente al medico curante. L'analisi è stata condotta su una coorte costituita da pazienti vivi.

2.2 Patologie

I casi di SCNM relativi all'anno 2022 sono stati identificati tramite codici diagnostici riportati in Appendice 1. Ciascuna condizione è stata considerata presente se la data della prima diagnosi risultava anteriore o coincidente con il 31 dicembre 2022. La morbilità complessiva dei pazienti è stata valutata mediante il Charlson Comorbidity Index, considerando un punteggio superiore a 3 come indicativo di multimorbidità significativa [3].

2.3 Terapie

Le terapie sono state identificate tramite i codici ATC riportati in Appendice 2. Le potenziali prescrizioni non appropriate sono state analizzate mediante l'utilizzo dei criteri STOPP/START e la banca dati Micromedex [4-5].

2.4 Analisi statistica

L'analisi della prevalenza ha come denominatore i pazienti vivi almeno un giorno nell'anno 2022. I confronti statistici sono stati effettuati attraverso Pearson chi squared per le variabili categoriche e il Test del coefficiente angolare in modelli lineari monovariati per le variabili continue. L'obiettivo di queste analisi non è inferenziale, bensì descrittivo, volto a fornire una stima approssimativa della forza delle associazioni, utilizzando i consueti intervalli di confidenza al 95%. Sono state considerate associate due terapie prescritte in un intervallo di ± 30 giorni nel corso del 2022.



3. RISULTATI

3.1 Prevalenza e caratteristiche della SCNM

Usando i criteri diagnostici adottati nel 2022, sono risultati identificati 263 pazienti affetti da SCNM su un totale di 130.563 assistiti vivi e attivi nella rete MilleinRete, pari a una prevalenza dello 0,2% (Figura 1).

Di questi, 153 su 62.486 erano maschi (prevalenza 0,24%) e 110 su 68.077 femmine (prevalenza 0,16%). La prevalenza massima (Figura 2) si osserva nella fascia di età ≥85 anni, con 106 casi su 7.218 pazienti (1,47%).

Figura 1: Identificazione della coorte di pazienti con SCNM

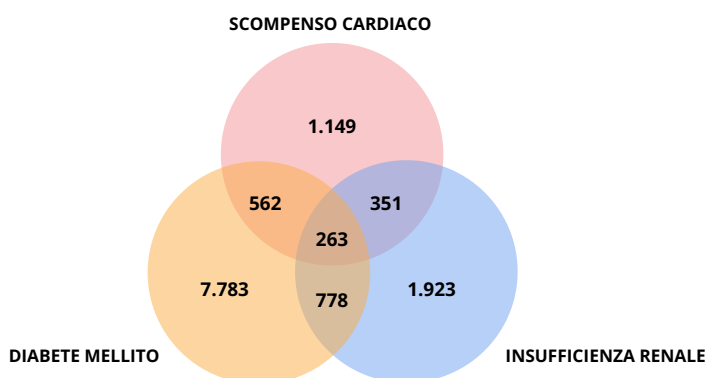
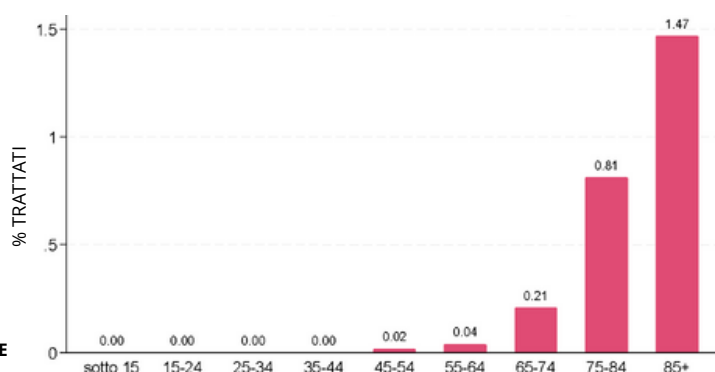


Figura 2: Prevalenza della SCNM per fasce di età

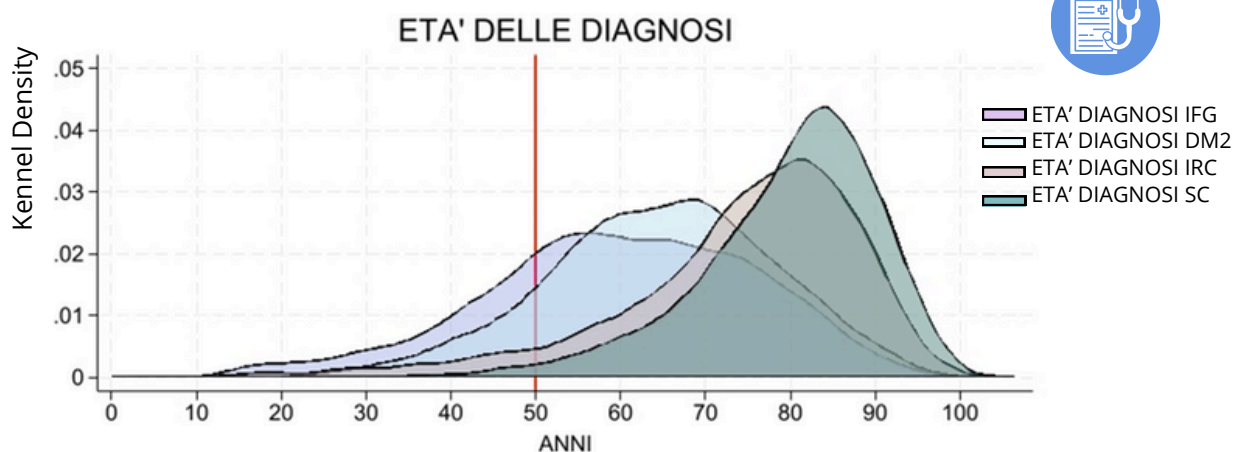


3.2 Età di prima diagnosi nei pazienti con almeno una delle tre condizioni

Nella popolazione generale le età di prima diagnosi presentano un'apparente sequenzialità, da prima con comparsa di iperglicemia a digiuno (IFG), seguita da diabete di tipo 2, insufficienza renale cronica e insufficienza cardiaca (Figura 3).

Invece nei pazienti con SCNM le età di prima diagnosi sono risultate decisamente tardive rispetto alle età di prima diagnosi dei pazienti caratterizzati da almeno una diagnosi ma non da tutte e tre, essendo formulate per lo più solo dopo i 50 anni.

Figura 3: Età di prima diagnosi nei pazienti con almeno una condizione



3.3 Caratteristiche della coorte

La Tabella 1 confronta le caratteristiche anagrafiche, cliniche e assistenziali dei 263 pazienti affetti da SCNM con quelle dei 12.558 soggetti che presentano almeno una o due delle tre condizioni principali (diabete mellito, insufficienza cardiaca o renale).

La coorte di pazienti con SCNM presenta un'età media più elevata (82 vs 73 anni) e un esordio significativamente più tardivo del diabete e/o dell'insufficienza renale.

Tabella 1: Confronto della coorte di persone con SCNM e pazienti con una o due delle e condizioni che caratterizzano la sindrome

PARAMETRO	ALMENO UNA	TUTTE E TRE (SCNMB)	Test
Numero di pazienti	12.558 (97,9%)	263 (2,1%)	
Sesso maschile	6.724 (53,5%)	153 (58,2%)	0,136
Età media al 30 giugno 2022	73,17 (13,8)	81,92 (9,1)	<0,001
Età media alla diagnosi di diabete	62,08 (13,1)	70,23 (11,6)	<0,001
Età media alla diagnosi di IRC	70,37 (15,7)	77,23 (9,7)	<0,001
Età media alla diagnosi di SC	77,50 (12,0)	77,12 (10,0)	0,623
Charlson score	3,70 (2,0)	7,53 (1,9)	<0,001
Ipertensione	9.447 (75,2%)	242 (92,0%)	<0,001
Dislipidemia	4.418 (35,2%)	92 (35,0%)	0,946
Ictus	2.937 (23,4%)	111 (42,2%)	<0,001
CHD	1.860 (14,8%)	100 (38,0%)	<0,001
Arteriopatia arti inferiori	301 (2,4%)	22 (8,4%)	<0,001
sottopeso(BMI<18.5) ¹	81 (1,7%)	3 (2,1%)	0,509
normale(BMI>=18.5<25) ¹	1.789 (37,1%)	50 (35,2%)	
sovrappeso(BMI>=25<30) ¹	1.449 (30,0%)	37 (26,1%)	
obesità(BMI>=30) ¹	1.504 (31,2%)	52 (36,6%)	
Fumo ²	1.415 (13,0%)	17 (6,9%)	0,005
Numero di contatti annui	25,55 (18,4)	43,06 (27,0)	<0,001
Numero di visite ambulatoriali	6,74 (7,5)	9,35 (11,3)	<0,001
Numero di visite a domicilio	0,74 (3,5)	2,54 (6,2)	<0,001
Numero di ricoveri	0,09 (0,4)	0,22 (0,6)	<0,001
Vaccinazione antiinfluenzale	9.239 (73,6%)	235 (89,4%)	<0,001
Anni di assistenza	9,11 (2,4)	9,38 (1,8)	0,072
Codici ICD9 scompenso ³			
402.11	2 (0,1%)	0 (0,0%)	0,609
402.91	11 (0,5%)	3 (1,1%)	
404.9	1 (0,1%)	0 (0,0%)	
428.0 428.1 428.9	2.055 (99,3%)	260 (98,9%)	

1. BMI rilevato in 4965 pazienti

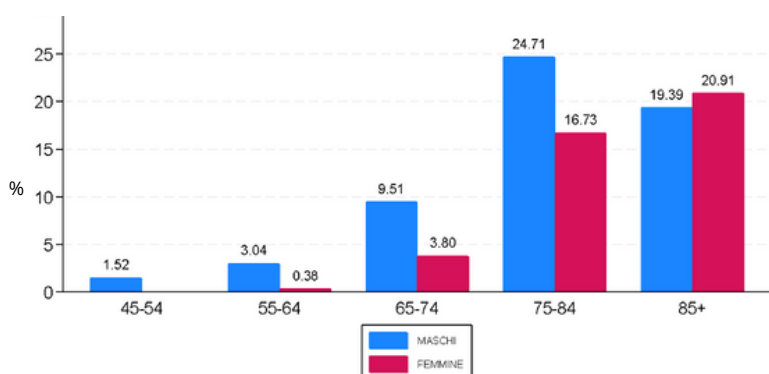
2. FUMO rilevato in 11133 pazienti

3. Tra i codici ICD9 elencati in Appendice sono stati intercettati solo quelli indicati in tabella (402.11 "With heart failure" - 402.91 "With heart failure"- 404.9 Hypertensive heart and chronic kidney disease Unspecified- 428.0 Congestive heart failure, unspecified- 428.1 Left heart failure -428.9 Heart failure, unspecified. La maggior parte cade nei gruppi 428.0 e 428.9

Questi soggetti mostrano inoltre un indice di comorbidità complessivamente più elevato (7,5 vs 3,7), con una maggiore prevalenza di ipertensione, ictus, insufficienza cardiaca e arteriopatia degli arti inferiori. Per i pazienti con SCNM, tali caratteristiche determinano un maggior carico assistenziale per il MMG, espresso in un numero più elevato di visite ambulatoriali e domiciliari, nonché in un tasso più alto di ricoveri ospedalieri.

Tra i 263 pazienti con SCNM, 153 sono maschi (58,2%) e 110 sono femmine (41,8%). L'età media dell'intero campione è di 81,9 anni (DS = 9,1); stratificando per sesso, l'età media risulta pari a 80,1 anni (DS = 9,6) nei maschi e 84,4 anni (DS = 7,8) nelle femmine.

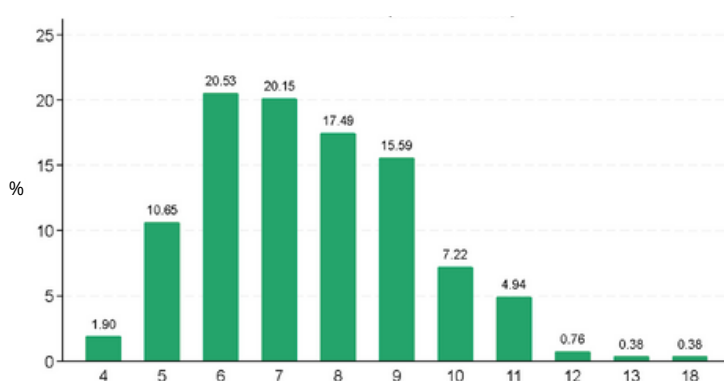
Figura 4: Distribuzione tra sesso nella coorte



La Figura 4 illustra la distribuzione dei pazienti per sesso e per classe di età (in cinque gruppi), espressa in percentuali di cella (somma totale = 100%). Il gruppo più rappresentato è costituito dai maschi nella fascia di età 75-84 anni, che rappresentano il 24,7% del totale.

I pazienti affetti da SCNM presentano un elevato grado di multimorbidità (Figura 5): circa un quinto del campione (20,5%) presenta uno score di Charlson pari a 6, indicativo di una condizione clinica particolarmente complessa.

Figura 5: Distribuzione dello score di Charlson nella coorte

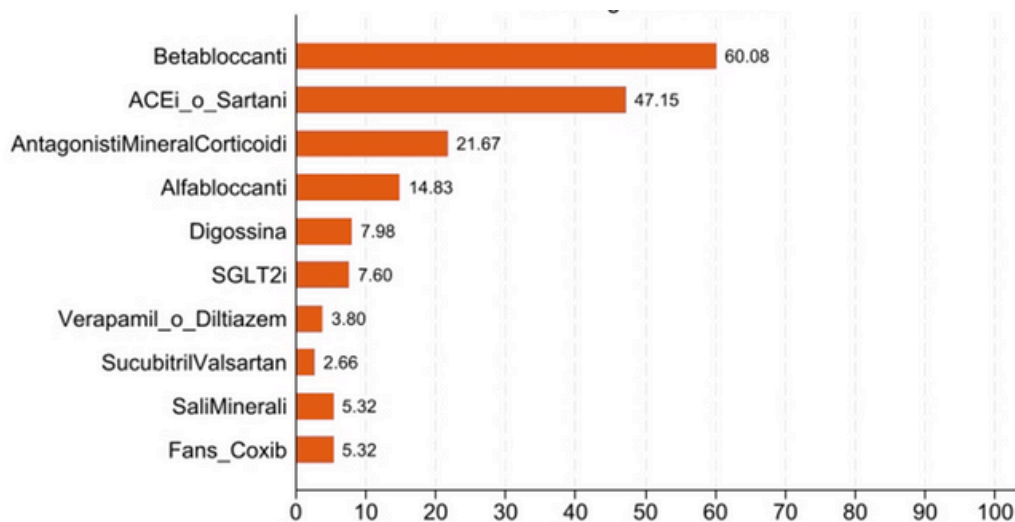


3.4 Terapie farmacologiche

La Figura 6 mostra la distribuzione dei principali trattamenti farmacologici all'interno del campione analizzato, considerando i pazienti con almeno tre confezioni prescritte nel corso del 2022.

I farmaci più frequentemente prescritti risultano essere i beta-bloccanti (60,1%), gli ACE-inibitori/sartani (47,15%) e i risparmiatori del potassio (21,7%).

Figura 6: Terapie farmacologiche nella coorte



La Tabella 2 riporta i risultati relativi ad alcuni indicatori di appropriatezza prescrittiva, identificati secondo i criteri STOPP e la banca dati Micromedex per quanto riguarda le interazioni farmacologiche. Di seguito si evidenziano gli aspetti più rilevanti:

► **FANS/Coxib:** il 14,1% dei pazienti ha ricevuto almeno una prescrizione di FANS/Coxib, farmaci controindicati in caso di insufficienza renale e potenzialmente cardi tossici.

► **Digossina:**

- quasi 1 paziente su 10 (8,0%) risulta in terapia cronica con digossina, verosimilmente derivante da prescrizioni consolidate nel tempo.
- oltre 1 paziente su 20 (5,7%) assume associazioni potenzialmente inappropriate di digossina e beta-bloccanti.

► **Risparmiatori di K + sali di K:** il 3,8% è in terapia con risparmiatori di potassio in associazione a sali di potassio o altri sali, una combinazione potenzialmente pericolosa.

► **ACE-inibitori/sartani:**

- + **alfabloccanti:** il 9,5% dei pazienti è in trattamento con una combinazione di ACE-inibitori/sartani e alfabloccanti,
- + **sacubitril/valsartan:** il 3,4% presenta una duplicazione controindicata di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (sacubitril/valsartan associato a ACE-inibitori o sartani).

► **Diltiazem/verapamile:** nessun paziente con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV registrata ha assunto diltiazem o verapamile.

► **Beta-bloccante + verpamile o diltiazem:** solo un paziente ha assunto l'associazione beta-bloccante con diltiazem e nessuno ha assunto l'associazione con beta-bloccante e verapamile.

► **Dosaggio kaliemia:** solo il 52,3% dei pazienti trattati cronicamente con risparmiatori di potassio ha effettuato un dosaggio della kaliemia almeno semestrale, come raccomandato dalle linee guida.

► **Dosaggio creatinina:**

- un dosaggio della creatinina almeno semestrale è stato eseguito nel 57,1% dei pazienti in trattamento continuativo con sacubitril/valsartan.
- il 95% dei pazienti in terapia a lungo termine con SGLT2-inibitori ha effettuato correttamente almeno un dosaggio annuale della creatinina.

Tabella 2: Potenziali prescrizioni non appropriate nei pazienti con SCNM

FARMACI / CONDIZIONI PATOLOGICHE	PAZIENTI IN TERAPIA (N=263)
FANS O COXIB*	37 (14.1%)
DIGOSSINA**	21 (8.0%)
DIGOSSINA* E SPIRONOLATTONE*	1 (0.4%)
DIGOSSINA* E BETABLOCCANTI*	15 (5.7%)
SALI DI K E ALTRI* E INIBITORI MINERALCORTICOIDI*	10 (3.8%)
ACE O SARTANI* E ALFABLOCCANTI*	25 (9.5%)
SACUBITRIL-VALSARTAN* E ACE O SARTANI*	9 (3.4%)
BETABLOCCANTI* E DILTIAZEM*	1 (0.4%)
DUE DOSAGGI K CON FARMACI IPERKALIEMIZZANTI K1 ^{1**}	79 (52.3%)
UN DOSAGGIO CREATININA/ANNO CON SGLT2i ^{**}	19 (95.0%)
DUE DOSAGGI CREATININA CON SACUBITRIL-VALSARTAN ^{**}	4 (57.1%)
SGLT2i ^{**} CON eGFR<25 ML/MIN ²	1 (2.9%)
SACUBITRIL-VALSARTAN ^{**} CON VFG<60 ML/MIN ²	3 (2.4%)

*1+ PEZZI/ANNO

**3+ PEZZI/ANNO

1) Farmaci iperkaliemizzanti: Antagonisti dei mineralcorticoidi (C03DA); ACEi (C09A/C09B); Sartani (C09C/C09D)

2) 139 pazienti avevano dati eGFR registrati (126 con eGFR<60, 34 con eGFR<25)

4. DISCUSSIONE

4.1 Prevalenza della SCNМ e caratteristiche dei pazienti

L'utilizzo esclusivo dei criteri diagnostici ICD-9 relativi a diabete, scompenso cardiaco e insufficienza renale ha permesso di rilevare, nella popolazione analizzata, una prevalenza di SCNМ (con la contemporanea presenza di diabete di tipo 2, insufficienza cardiaca e renale) pari allo 0,2%, un dato sensibilmente inferiore rispetto a quanto riportato da altri studi presenti in letteratura. In particolare, lo studio di coorte condotto da Ostrominski JW e collaboratori negli Stati Uniti, nel periodo 2015–2020, ha evidenziato una prevalenza di SCNМ pari all'1,5% [6]. Questa discrepanza è sostanzialmente riconducibile ai differenti criteri adottati per identificare la coesistenza delle tre patologie considerate. In particolare, la maggiore prevalenza osservata nello studio statunitense potrebbe dipendere da una migliore capacità di intercettare i casi di compromissione renale, grazie all'impiego di parametri di laboratorio quali la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e l'albuminuria. Nel presente contributo, al contrario, l'incompleta registrazione di dati ematochimici, correlati alla tipologia del database utilizzato, ha reso necessario identificare i pazienti con danno renale tramite i codici ICD-9, che con ogni probabilità intercettano solo i casi più gravi o già clinicamente conclamati di insufficienza renale. Per quanto riguarda le caratteristiche dei soggetti, in linea con quanto riportato nello studio di coorte citato, anche i nostri dati evidenziano una maggiore frequenza di SCNМ tra gli individui più anziani e di sesso maschile. Considerando l'invecchiamento della popolazione e l'aumento del carico di fattori di rischio cardiometabolici tra gli adulti più giovani, questi risultati suggeriscono che la multimorbidità correlata alla SCNМ sarà destinata a diventare sempre più diffusa.

ELEVATO GRADO DI MULTIMORBIDITA'

La caratterizzazione dei pazienti mediante il Charlson Comorbidity Index ha rilevato che il 20% della popolazione selezionata presenta un punteggio particolarmente elevato, confermando che i soggetti affetti da SCNМ sono a rischio aumentato di multimorbidità, come già documentato in letteratura [7-8]. Tale associazione è riconducibile al fatto che le disfunzioni cardiovascolari, renali e metaboliche tipiche della sindrome generano un "milieu" infiammatorio, insulino-resistenza e disregolazione metabolica, fattori chiave nella progressione della multimorbidità con l'avanzare degli anni [9].

L'aumentata prevalenza di ipertensione, ictus, scompenso cardiaco e arteriopatia periferica osservata nella coorte è coerente con i dati presenti in letteratura, i quali evidenziano come, nella SCNМ, le malattie cardiovascolari e il dismetabolismo siano condizioni altamente prevalenti e strettamente interconnesse [10]. L'insieme di queste condizioni determina, pertanto, un maggior carico assistenziale sia nell'ambito delle cure primarie che in quello specialistico.

4.2 Analisi delle prescrizioni farmacologiche



L'analisi della tipologia dei farmaci prescritti evidenzia, come atteso, un discreto utilizzo di **beta-bloccanti** e medicinali attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), tra cui **ACE-inibitori, sartani** e **antagonisti dell'aldosterone**. Al contrario, la prescrizione delle **glifozine** (7,6%) risulta significativamente meno rappresentata, verosimilmente poiché nell'anno analizzato (2022), questi farmaci erano stati da poco autorizzati anche per l'indicazione dello scompenso cardiaco.



Risulta più difficile da interpretare la bassa percentuale di prescrizione dell'associazione **sacubitril/valsartan** (2,7%), nonostante le evidenze cliniche a supporto della sua efficacia nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica sintomatica a frazione di eiezione ridotta (HF_rEF). Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nelle caratteristiche cliniche della popolazione analizzata, che includerebbe un'elevata proporzione di pazienti con compromissione renale severa (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), una condizione per la quale l'esperienza clinica con sacubitril/valsartan è più limitata e le indicazioni terapeutiche sono più restrittive [11]. Al contrario, la prescrizione di **digossina** riguarda ancora quasi un paziente su dieci (8%), nonostante le evidenze scientifiche ne suggeriscano un ruolo limitato e potenzialmente rischioso, in particolare nei contesti clinici più complessi [12].

noltre, l'analisi dei dati di prescrizione ha mostrato che una significativa quota di pazienti (14%) ha ricevuto, nel corso dell'anno, almeno una confezione di un FANS o Coxib. A tal proposito, è opportuno sottolineare che diverse metanalisi evidenziano un'associazione tra l'impiego di questi farmaci e un aumento di circa il 40% del rischio di riacutizzazione dello scompenso cardiaco (RR = 1.39; IC 95%: 1.20-1.62).

Nei pazienti con preesistente compromissione della funzione renale, l'uso dei FANS è correlato a un incremento del 63% del rischio di sviluppare insufficienza renale acuta (OR = 1.63; IC 95%: 1.22-2.19). Questi eventi avversi risultano particolarmente rilevanti nei soggetti anziani e in presenza di un utilizzo ad alto dosaggio e/o prolungato nel tempo [13 - 14].

4.3 Monitoraggio della kaliemia

Per quanto riguarda il monitoraggio della kaliemia nei pazienti in trattamento con risparmiatori del potassio, raccomandato con cadenza almeno semestrale dalle principali linee guida internazionali, si osserva che tale controllo viene effettuato solo in poco più della metà dei casi. A questo proposito, è opportuno ricordare che lo studio randomizzato RALES ha dimostrato l'efficacia dello spironolattone nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, portando a un significativo incremento del suo impiego nella pratica clinica [15]. Tuttavia, un successivo studio "real-world" ha evidenziato come, in assenza di un adeguato monitoraggio laboratoristico, i benefici osservati nello studio RALES possano essere compromessi da un aumento dei ricoveri e della mortalità correlati all'iperkaliemia [16].



KEY MESSAGES



La SCNM si manifesta prevalentemente in anziani e multimorbidi, in linea con quanto riportato dalla letteratura. Questo dato, associato al progressivo invecchiamento della popolazione e all'aumento dei fattori di rischio cardiometabolici, suggerisce una crescente diffusione della SCNM. Risulta pertanto fondamentale **rafforzare le strategie di prevenzione**, agendo sui fattori di rischio modificabili, promuovendo una diagnosi precoce e garantendo un trattamento farmacologico appropriato.

Il profilo prescrittivo evidenzia un **utilizzo non ancora ottimale di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e di beta-bloccanti**, coerente con le caratteristiche cliniche della popolazione studiata. Inoltre, farmaci ad alto impatto come le glifozine e l'associazione sacubitril/valsartan mostrano ancora una bassa diffusione, verosimilmente riconducibile alla recente estensione delle indicazioni terapeutiche o alla presenza di comorbidità che ne limitano l'impiego.



Persistono aree di **inappropriatezza**: l'8% dei pazienti assume digossina e il 14% ha ricevuto almeno una prescrizione di FANS/Coxib, nonostante l'associazione presenti un aumentato rischio di riacutizzazione dello scompenso cardiaco e di peggioramento della funzione renale.

Il **monitoraggio della kaliemia** nei pazienti in trattamento con risparmiatori del potassio, raccomandato con cadenza almeno semestrale dalle linee guida, risulta effettuato solo in poco più del 50% dei casi. Ciò espone i pazienti a un rischio evitabile di iperkaliemia e relative complicanze cliniche.



I dati riportati in questa analisi evidenziano l'indispensabile necessità di un **coordinamento tra MMG e specialisti** nella gestione della persona con SCNM, attraverso la definizione di percorsi assistenziali condivisi.

Appendice 1

Patologia	Codici ICD9
Diabete Mellito	250.x [esclusi 250.x1 e 250.x3] (VII Rapporto Health Search)
Scompenso Cardiaco	428.x, 402.91, 404.91, 402.11, 402.01, 404.01
Insufficienza Renale	403% 404% 582% 583% 584% 585% 586 587 V42.0 V45.1% V56%%

Appendice 2 - Codici ATC

A10BK01 - A10BK0	SGLT2i
A12	Sali di potassio e altri minerali
C01AA05	digoxina
C02CA	alfabloccanti
C03DA - C03DA01	antagonisti dei mineralcorticoidi
C07	betabloccanti
C08DA01	verapamile
C08DB01	diltiazem
C09A - C09B	ACE inibitori da soli o associati a diuretici
C09C C09D	sartani da soli o associati a diuretici
C09DX04	sacubitril/valsartan
M01A	Fans/Coxib

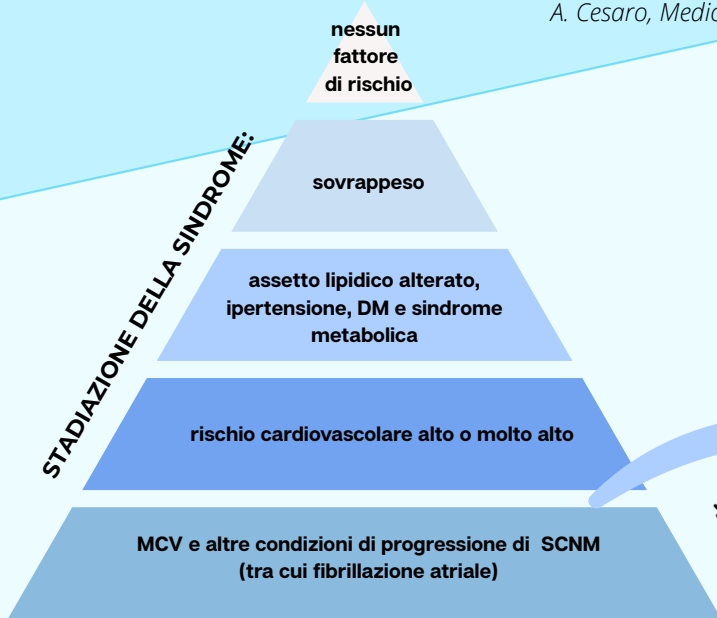
Bibliografia:

1. Franco Novelletto B, Fusello M, Battaglia A. https://www.quotidianosanita.it/veneto/articolo.php?articolo_id=111038 (ultimo accesso 18/06/25)
2. <https://svemg.it/> (ultimo accesso 18/06/25)
3. Charlson ME et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008; 1234-40
4. O'Mahony D et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023; 4: 625-32.
5. IBM Micromedex. IBM Watson Health Micromedex® Drug Information. Greenwood Village, CO: IBM Corporation; consultato il 28.05.2025. Disponibile presso: <https://www.micromedexsolutions.com>
6. Ostrominski JW et al. Prevalence and Overlap of Cardiac, Renal, and Metabolic Conditions in US Adults, 1999-2020. *JAMA Cardiol* 2023; 11: 1050-60
7. Lv J et al. Research on the frailty status and adverse outcomes of elderly patients with multimorbidity. *BMC Geriatr.* 2022; 22: 560.
8. Tong X et al. Frailty as a breakthrough point for multimorbidity management among older adults: challenges and opportunities in China. *BMJ.* 2024; 387: e076767
9. Ndumele CE et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023; 148: 1636-64
10. Iacovello M. et al. A holistic approach to managing cardio-kidney metabolic syndrome: insights and recommendations from the Italian perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2025, 12: 1583702.
11. RCP Entresto, sezione 4.2 (fonte: Farmadati agg. 17.06.2025)
12. Vamos M. et al. Meta-Analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. *Am J Cardiol* 2019; 1: 69-74.
13. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 685-690.
14. Zhang X et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 1: 256.
15. Pitt P. et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
16. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004; 6: 543-51.



3. Tre organi, una strategia: key messages per il MMG nella SCNM

A. Cesaro, Medico di Medicina Generale



La SCNM consiste nelle interconnessioni tra fattori di rischio metabolici, obesità, sovrappeso, DM, CKD e MCV che insieme hanno un profondo impatto sulla morbilità e sulla mortalità precoce cardiovascolare oltre all'aumento dei costi sociali.



1
Come posso evitare che la patologia progredisca?

PREVENZIONE

- Attenta presa in carico della MCV
- Screening opportunistici durante tutto il corso della vita ricercandone il rischio a partire dai 30 anni d'età
- Esercizio fisico per prevenire sovrappeso
- Eliminare alcol e fumo

2
Come mi approcio ai diversi scenari di stadiazione per prendere in carico il paziente nel modo migliore?

Considera i determinanti sociali della salute: provenienza sociale e geografica dalla nascita, crescita, condizioni lavorative e di vita ed età

La perdita di peso in chi è sovrappeso/obeso favorisce la regressione degli stadi di SCNM

RIASSUMENDO:

E' consigliato per i MMG un percorso di self-audit al fine individuare i pazienti con un elevato rischio di SCNM. E' importante ridurre gli approcci frammentari, pertanto va favorito un **modello interdisciplinare tra cardiologi, nefrologi, diabetologi e MMG** al fine di porre particolare attenzione alla presa in carico e alla ottimizzazione della terapia nel singolo paziente

Trattamento Farmacologico

• SGLT2 inibitori nei pazienti con SCNM conclamato o a rischio di sviluppo

• GLP1 nei pazienti con DM non ben compensato, in terapia insulinica e affetti da obesità

• ACE inibitori o ARB quando è aumentato il rapporto albumina/creatinina nelle urine (ACR va dosato nei diabetici e nei pazienti con malattia CV)

SI SCONSIGLIA L'USO DI FARMACI NEFROTOSICI E IN PARTICOLARE DEI FANS

SCNM: Sindrome Cardio-Nefro-Metabolica
DM: Diabete Mellito
CKD: Malattia Renale Cronica
MCV: Malattia Cardiovascolare
SC: Scompenso cardiaco
SGLT2: co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2
GLP1: glucagon-like peptide 1
ACE: enzima di conversione dell'angiotensina
ARB: bloccanti del recettore dell'angiotensina
ACR: rapporto albumina/creatinina



Farmaci da attenzionare nei pazienti con SCNM



Farmaci da attenzionare	Potenziali eventi avversi
Uso di diltiazem o verapamil in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	Aggravamento dello scompenso
FANS/Coxib in pazienti con scompenso cardiaco	Peggioramento dello scompenso cardiaco
FANS/Coxib in pazienti con insufficienza renale cronica	Peggioramento della funzionalità renale
Digossina a lungo termine a dosi >125 µg/die in paziente con scompenso e insufficienza renale cronica	Tossicità da digossina
Digossina + Spironolattone	Tossicità da digossina
Beta-bloccanti in associazione con digossina	Bradicardia
Beta-bloccanti in associazione con verapamil	Ipotensione, bradicardia
Beta-bloccanti in associazione con diltiazem	Ipotensione, bradicardia
Beta-bloccanti in associazione con rivastigmina	Bradicardia
Sali di potassio in associazione a risparmiatori del K+	Iperkaliemia
Monitoraggio dei valori di potassio almeno ogni 6 mesi nei pazienti in trattamento concomitante con risparmiatori del K+ e ACEi o sartani	Iperkaliemia
Monitoraggio della funzionalità renale almeno ogni 6 mesi nei pazienti in trattamento con Sacubitril/Valsartan	Iperkaliemia
ACEi o sartani in associazione con alfa-bloccanti	Ipotensione
Sacubitril/Valsartan in associazione con ACEi o sartani	Aumento effetti avversi (angioedema, ipotensione, iperkaliemia, insufficienza renale acuta)
Sacubitril/Valsartan in associazione con inibitori della fosfodiesterasi-5	Ipotensione
Sacubitril/Valsartan a dose standard nei pazienti con compromissione renale moderata/severa (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Peggioramento della funzionalità renale, ipotensione (considerare riduzione dose)
Sacubitril/Valsartan nei pazienti con valori di K ⁺ >5,4 mmol/L	Iperkaliemia
Uso di dapagliflozin o empagliflozin in pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 25 ml/min/1,73 m ²)	Inefficacia
Monitoraggio della funzionalità renale almeno ogni 12 mesi nei pazienti in trattamento con dapagliflozin o empagliflozin	Aumento effetti avversi

PILLOLE DALLA LETTERATURA

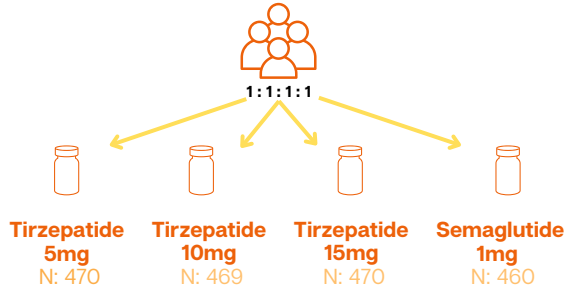
Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Frías JP et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021; 385: 503-15.

Tirzepatide assunto una volta alla settimana è efficace e sicuro quanto semaglutide nei pazienti diabetici?

Materiali e metodi

Tot. Pazienti = 1.878 (128 centri in diversi paesi)



Disegno:

studio randomizzato, in aperto di fase 3, m-ITT, multicentrico, di non inferiorità

Criteri di inclusione:

- diagnosi di DM2
- HbA1c $\geq 7.0\%$ (≥ 53 mmol/mol) a $\leq 10.5\%$ (≤ 91 mmol/mol)
- BMI ≥ 25 kg/m² pazienti non adeguatamente controllati con metformina (≥ 1500 mg/die nei 3 mesi precedenti la Visita 1 e tra la Visita 1 e la Visita 3)



Outcome di efficacia:



Primario

variazione dei livelli HbA1c alla 40ma settimana rispetto al basale

Secondario

- raggiungimento di valori di HbA1c $< 7.0\%$, $\leq 6.5\%$, $< 5.7\%$
- superiorità di tirzepatide vs semaglutide
- perdita di peso

Caratteristiche della popolazione inclusa:

“



- Età media: 56,6 anni
- 53% donne
- BMI: 34,2
- 93,7 kg
- Diagnosi diabete da 8,6 anni
- HbA1c $\geq 8.5\%$: 36,5%
- eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²: 96,6%

”

Risultati

EFFICACIA:

- Dopo 40 settimane, la riduzione del livello medio di HbA1c (espresso in percentuale) con tirzepatide è stata pari a -2,01, -2,24 e -2,30 rispettivamente con 5, 10 e 15 mg vs. -1,86 con 1 mg di semaglutide.
- Una percentuale significativamente più alta di pazienti in trattamento con tirzepatide (con 10 e 15 mg) ha raggiunto valori di HbA1c $< 7.0\%$, $\leq 6.5\%$ e $< 5.7\%$ rispetto a coloro che assumevano semaglutide (1 mg).
- Rispetto al basale, la riduzione media del peso corporeo con tirzepatide è stata di -7,6 kg, -9,3 kg, -11,2 kg (dose-dipendente) e di -5,7 kg con semaglutide

SICUREZZA:

- Eventi avversi seri si sono verificati nel 2,8% dei pazienti trattati con semaglutide, mentre tra coloro che hanno ricevuto tirzepatide si è raggiunto il 7% (alla dose di 5 mg).
- L'incidenza più alta è stata osservata per quelli gastrointestinali: 40%, 46,1% e 44,9% con tirzepatide alle dosi di 5, 10 e 15 mg, rispettivamente vs. 41,2% con semaglutide
- La reazione al sito di iniezione è stata riportata con maggior frequenza nel gruppo tirzepatide da 1,9% al 4,5% dei pazienti vs. 0,2% di coloro che erano nel gruppo semaglutide
- il 6-8,5% dei pz nel gruppo tirzepatide ha interrotto il trattamento per ADR vs il 4,1% nel gruppo semaglutide

Conclusione degli autori

Tirzepatide in aggiunta alla metformina, ha dimostrato sia la non-inferiorità sia la superiorità (in tutti e tre i dosaggi testati) rispetto a semaglutide nel ridurre i livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2. Tuttavia, un maggior numero di pazienti in trattamento con tirzepatide ha interrotto il trattamento per eventi avversi rispetto a coloro che erano nel gruppo semaglutide.

Commenti ai risultati

Punti di forza

1. Randomizzazione

La randomizzazione è stata eseguita in un rapporto 1:1:1 ed è stata stratificata per nazionalità e per valori basali di HbA1c ($\leq 8.5\%$ o $> 8.5\%$).

2. Follow-up

La durata del follow-up (40 settimane) è idonea per la raccolta e l'analisi di tutti gli endpoint surrogati biomorali e antropometrici studiati dalla ricerca.

Punti di debolezza

1. Cecità

Lo studio è open-label per quel che concerne il confronto tra le due classi (tirzepatide vs semaglutide) ma è in doppio cieco per quel che concerne i tre dosaggi di tirzepatide testati. Gli autori avrebbero potuto perfezionare il disegno applicando il doppio cieco o, almeno, valutare in cieco i risultati.

3. Analisi statistica

A differenza degli studi di superiorità, dove l'analisi Intention-To-Treat (ITT) produce risultati conservativi, in quelli di non inferiorità può diventare permissiva, in quanto in grado di facilitare falsi giudizi di 'non inferiorità'.

4. Scelta del comparator

Al momento della progettazione dello studio Semaglutide 1mg rappresentava la dose massima approvata per il trattamento del diabete di tipo 2, tuttavia, al momento della pubblicazione dello studio, era già noto il profilo superiore di efficacia della dose da 2 mg di semaglutide, in corso di approvazione. Questo rappresenta una importante limitazione metodologica e clinica che deve essere considerata nella valutazione critica dei risultati.

5. Eventi Avversi

Il braccio assegnato a tirzepatide è gravato da un maggior rischio di serious adverse events in percentuali che vanno dall'88% al 153% in più a seconda del dosaggio testato, effetti che ai livelli di confidenza abituali (improbabili per un outcome non interessato dalla correzione dell'errore alfa per confronti multipli) risulterebbe addirittura "significativo".

Sarà essenziale valutare il rapporto rischio/efficacia tra i due farmaci, confrontando il beneficio ottenibile a seguito di una riduzione media di 0,45 punti percentuali di HbA1c rispetto al rischio di eventi avversi gravi e/o in grado di determinare l'interruzione del trattamento.

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

Tirzepatide versus Semaglutide una volta alla settimana nei pazienti con diabete di tipo 2

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D.,
Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D.,
Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuewei Cui, Ph.D.,
and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 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, Milano

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

Semaglutide, è un antidiabetico incretinomimetico, agonista selettivo del recettore GLP-1 (peptide analogo del glucagone) che, oltre a ridurre i livelli di emoglobina glicata, ha dimostrato di ridurre anche il peso corporeo sino a 6,5 kg, nei pazienti in sovrappeso o obesi.

Tirzepatide, è un farmaco antidiabetico appartenente alla stessa classe terapeutica, anch'esso somministrato per via sottocutanea una volta la settimana, in aggiunta alla metformina. A differenza di semaglutide, tirzepatide è sia un peptide analogo del glucagone, sia un polipeptide insulinotropo glucosio-dipendente, che, quindi, agisce sui recettori GLP-1 e GIP.

Lo Studio SURPASS-2 si è prefisso di confrontare efficacia e sicurezza di tirzepatide rispetto a semaglutide, in aggiunta alla metformina, nei pazienti diabetici.

Popolazione, disegno del trial, outcome

Dal 2019 al 2021 sono stati coinvolti 128 centri in diversi Paesi, che hanno incluso pazienti di età ≥ 18 anni con diabete di tipo 2, non adeguatamente controllato con metformina, con valori di emoglobina glicata (HbA1c) tra 7.0-10.5% e un BMI di almeno 25 kg/m² nei precedenti 3 mesi.

Lo Studio SURPASS-2 è uno studio di non-inferiorità, multicentrico, randomizzato, in aperto di fase 3, con modified intention-to treat, per i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco assegnato.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione dei livelli di HbA1c alla 40ma settimana rispetto al livello basale. La riduzione del peso corporeo, il raggiungimento di valori di HbA1c <7.0%, $\leq 6.5\%$, <5.7% e il profilo lipidico erano tra gli endpoint secondari.

L'endpoint di sicurezza era valutato raccogliendo gli eventi avversi (come riportati nel protocollo) e l'interruzione del trattamento per eventi avversi.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1:1) a ricevere la somministrazione s.c. una volta alla settimana di tirzepatide (5, 10 o 15 mg, con somministrazione delle dosi in doppio cieco) oppure semaglutide (1 mg s.c.), per un totale di 40 settimane di trattamento. La randomizzazione era stratificata per Paese e in base ai valori di HbA1c $\leq 8.5\%$ o $>8.5\%$.

Lo studio ha incluso 1.872 pazienti, sufficienti a dimostrare, con una potenza del 90%, la non inferiorità di tirzepatide (10 o 15 mg) rispetto a semaglutide (1 mg) nel

ridurre i livelli di HbA1c a distanza di 40 settimane, con un margine di non-inferiorità fissato allo 0,3%, un livello di errore alfa programmato pari a 0,025 a due code e con un tasso di drop-out previsto pari al 28%.

Come endpoint secondari gli autori hanno valutato:

- la non inferiorità di 5 mg di tirzepatide nel ridurre il livello basale di HbA1c;
- la superiorità di tutti e tre i dosaggi nei confronti dello stesso endpoint;
- la riduzione del peso corporeo alla 40^a settimana;
- il raggiungimento di concentrazioni di HbA1c <7% alla 40^a settimana.

Nei tre bracci di intervento e nel braccio di controllo i dosaggi sono stati incrementati ogni quattro settimane. Per tirzepatide, il dosaggio iniziale è stato di 2,5 mg, fino a raggiungere la dose massima prevista (15 mg); per semaglutide il dosaggio iniziale è stato pari a 0,25 mg, sino alla dose massima di 1 mg. Nei pazienti assegnati al dosaggio più alto di tirzepatide, il follow-up massimo è stato di 16 settimane.

Risultati principali del trial

Complessivamente, sono stati randomizzati 1.878 pazienti (tirzepatide: n=470 5 mg, n=469 10 mg, 470 15mg; semaglutide n=460). L'età media della popolazione era 56,6 anni (± 10.4 DS), il 53% era rappresentato da donne. Al basale, il 36.5% dei pazienti aveva valori di HbA1c $\geq 8.5\%$, un BMI 34,2 e un peso corporeo di 93,7 kg. In media, i soggetti inclusi nello studio avevano una diagnosi di diabete da 8,6 anni e il 96,6% presentava valori di eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m².

Dopo 40 settimane, la riduzione del livello medio di HbA1c (espresso in percentuale) con tirzepatide è stata pari a -2,01, -2,24 e -2,30 rispettivamente con 5, 10 e 15 mg vs. -1,86 con 1 mg di semaglutide (tutti P value sono risultati statisticamente significativi). Non solo l'ipotesi di non-inferiorità è stata confermata per tutti e tre i dosaggi di tirzepatide; quest'ultima, a tutti i dosaggi testati, si è dimostrata anche superiore rispetto a semaglutide, nel ridurre le concentrazioni basali di HbA1c.

Una percentuale significativamente più alta di pazienti in trattamento con tirzepatide (con 10 e 15 mg) ha raggiunto valori di HbA1c <7.0%, $\leq 6.5\%$ e <5.7% rispetto a coloro che assumevano semaglutide (1 mg).

Rispetto al basale, la riduzione media del peso corporeo con tirzepatide è stata di -7,6 kg, -9,3 kg, -11,2 kg (dose-dipendente) e di -5,7 kg con semaglutide (tutti i P value sono risultati statisticamente significativi).

Rispetto a semaglutide, la somministrazione di tirzepatide (con tutti e tre i dosaggi) ha determinato un maggiore riduzione dei livelli di trigliceridi, di VLDL, così come un aumento dei valori di HDL.

Inoltre, tirzepatide, a tutti e tre i dosaggi, è risultata superiore rispetto a semaglutide nel raggiungere concentrazioni di HbA1c <5,7%, mentre livelli di HbA1c <7% e $\leq 6,5\%$ sono stati raggiunti solamente con 10 e 15 mg.



Tra gli eventi avversi più frequenti ($\geq 5\%$), l'incidenza più alta è stata osservata per quelli gastrointestinali: 40%, 46,1% e 44,9% con tirzepatide alle dosi di 5, 10 e 15 mg, rispettivamente vs. 41,2% con semaglutide (1 mg). In generale l'incidenza di altri eventi avversi era inferiore al 3%.

Una maggiore frequenza di reazione al sito di iniezione è stata riportata per il gruppo tirzepatide da 1,9% al 4,5% dei pazienti vs. 0,2% di coloro che erano nel gruppo semaglutide.

Il 6,0-8,5% dei pazienti nel gruppo tirzepatide ha interrotto il trattamento per eventi avversi rispetto al 4.1% nel gruppo semaglutide.

Eventi avversi seri si sono verificati nel 2,8% dei pazienti trattati con semaglutide, mentre tra coloro che hanno ricevuto tirzepatide si è raggiunto il 7% (alla dose di 5 mg).

Durante lo studio, si sono verificati 13 decessi (0,7%) (12 nel gruppo tirzepatide e uno nel gruppo semaglutide). Tuttavia, nonostante un rischio di morte aumentato di 3-4 volte nel braccio assegnato all'intervento (seppure con larghi intervalli di confidenza) non è stata segnalata alcuna correlazione tra cause di decesso e trattamenti.

Su 1.878 pazienti inclusi nell'analisi, 200 (10,6%) non sono risultati aderenti al trattamento (discontinued study drug) e 65 (3,5%) sono stati persi al follow-up (discontinued study).

Conclusioni dello studio

Tirzepatide in aggiunta alla metformina, ha dimostrato sia la non-inferiorità sia la superiorità (in tutti e tre i dosaggi testati) rispetto a semaglutide nel ridurre i livelli di HbA1c

nei pazienti con diabete di tipo 2. Tuttavia, un maggior numero di pazienti in trattamento con tirzepatide ha interrotto il trattamento per eventi avversi rispetto a coloro che erano nel gruppo semaglutide.

Funding

Finanziato da Eli Lilly. Tra i dipendenti dello sponsor, tre autori hanno contribuito al disegno dello studio e due autori sono stati responsabili delle analisi statistiche. Lo sponsor si è occupato del monitoraggio del sito, della raccolta dei dati e dell'analisi.

Commenti ai risultati



Punti di forza

RANDOMIZZAZIONE

La randomizzazione è stata eseguita in un rapporto 1:1:1 attraverso un supporto informatico, usando una sequenza di numeri pseudorandom, generati da un computer. La randomizzazione è stata stratificata per nazionalità e per valori basali di HbA1c ($\leq 8.5\%$ o $> 8.5\%$).

FOLLOW-UP

La durata del follow-up (40 settimane) è idonea per la raccolta e l'analisi di tutti gli endpoint surrogate bioumorali e antropometrici studiati dalla ricerca.

CORREZIONE DELL'ERRORE DI TIPO I

La confidenza nei risultati pertinenti alle analisi secondarie è stata appropriatamente aggiustata per il numero di confronti usati "confirmatory use".

Punti di debolezza



CECITA'

Lo studio è open-label per quel che concerne il confronto tra le due classi (tirzepatide vs semaglutide) ma è in doppio cieco per quel che concerne i tre dosaggi di tirzepatide testati.

Gli autori avrebbero potuto perfezionare il disegno applicando il doppio cieco o, almeno, valutare in cieco i risultati. Infatti, il disegno open-label, pur giustificato da esigenze pratiche, introduce il rischio di performance bias e di detection bias.

DISEGNO DELLO STUDIO

La ricerca si basa su una ipotesi di non inferiorità. Poiché in qualsiasi confronto - per puro effetto del caso - due bracci non potranno mai essere caratterizzati da valori

identici, gli studi che si basano su questa ipotesi richiedono di specificare ex-ante criteri clinici atti a considerare non-inferiore rispetto al braccio di controllo il risultato finale rilevato nel braccio di intervento.

Per quanto riguarda lo studio SURPASS-2, in base al confronto con altre esperienze, gli autori hanno stabilito quale cut-off di non-inferiorità un valore pari a 0,3. In altre parole, gli autori hanno accettato di considerare tirzepatide non-inferiore rispetto a semaglutide, qualora la riduzione della concentrazione di HbA1c nel braccio di controllo non superasse di 0,3 punti percentuali quella ottenuta nel braccio di intervento.

Contemporaneamente, gli autori hanno previsto un confronto in termini di superiorità per i tre dosaggi di tirzepatide utilizzati nello studio, inserendone la valutazione tra gli endpoint secondari.

ANALISI STATISTICA

Per i risultati del presente studio, gli autori hanno previsto di includere tutti i soggetti inizialmente assegnati a ciascun braccio dalla randomizzazione, a patto che avessero ricevuto nel rispettivo braccio almeno una dose del farmaco in studio, indipendentemente da fatti insorti dopo quest'ultima (ad es. switch, interruzioni del trattamento, utilizzo di farmaci rescue). Questo approccio è stato definito dagli autori modified Intention-To-Treat (mITT).

A differenza degli studi di superiorità, dove l'analisi Intention-To-Treat (ITT) produce risultati conservativi, in quelli di non inferiorità può diventare permissiva, in quanto in grado di facilitare falsi giudizi di 'non inferiorità' anche in presenza per il farmaco studiato di risultati di efficacia realmente inferiori a quelli del comparator.

Pertanto, negli studi di non inferiorità, è fondamentale impostare l'analisi principale anche attraverso un'analisi Per Protocol (PP). In questa tipologia di analisi vengono considerati unicamente i pazienti che hanno effettivamente rispettato il trattamento assegnato alla randomizzazione.

Quando sia l'analisi ITT che quella PP portano alla medesima conclusione, la robustezza delle evidenze di non-inferiorità è considerevolmente rafforzata.

SCelta DEL COMPARATOR

Lo studio SURPASS-2 ha scelto come comparatore attivo il farmaco semaglutide 1 mg, una volta alla settimana. Questa scelta è formalmente giustificata, poiché al momento della progettazione dello studio rappresentava la dose massima approvata per il trattamento del diabete di tipo 2. Semaglutide 1 mg era anche utilizzato come standard di riferimento in numerosi studi precedenti, rispettando quindi i requisiti regolatori in merito all'uso di

un comparatore attivo efficace. Tuttavia, al momento della pubblicazione dello studio, era già noto il profilo superiore di efficacia della dose da 2 mg di semaglutide, in corso di approvazione. Questo aspetto potrebbe ridurre la robustezza clinica del confronto, poiché in tal modo viene effettuato con una dose che non rappresenta il massimo potenziale terapeutico disponibile, utilizzato nella pratica clinica. Evidentemente, utilizzare un comparatore meno efficace può abbassare artificialmente la soglia richiesta per dichiarare non inferiorità, facilitando conclusioni favorevoli per il trattamento sperimentale [2]. Pertanto, se la scelta di semaglutide 1 mg è accettabile in termini regolatori, essa rappresenta una importante limitazione metodologica e clinica che deve essere considerata nella valutazione critica dei risultati.

EVENTI AVVERSI

Dai risultati degli studi emerge che il rischio di morte si è dimostrato da tre a quattro volte maggiore nel braccio assegnato alla tirzepatide rispetto al braccio che ha ricevuto semaglutide. Nonostante l'ampiezza degli intervalli di confidenza calcolabili dai dati pubblicati e nonostante gli eventi non siano stati attribuiti dagli sperimentatori al farmaco sperimentale, la dimensione relativa dell'effetto appare ampia e trasversale rispetto a tutti i dosaggi testati. Inoltre, il braccio assegnato a tirzepatide è gravato da un maggior rischio di serious adverse events in percentuali che vanno dall'88% al 153% in più a seconda del dosaggio testato, effetti che ai livelli di confidenza abituali (improponibili per un outcome non interessato dalla correzione dell'errore alfa per confronti multipli) risulterebbe addirittura "significativo".

Inoltre, questo stesso braccio è gravato da un maggior rischio di serious adverse events leading discontinuation in percentuali che vanno dal 47% al 111% in più a seconda

del dosaggio testato, effetti che ai livelli di confidenza abituali (improponibili per un outcome non interessato dalla correzione dell'errore alfa per confronti multipli), fatta eccezione per la dose più bassa (5 mg), risulterebbero addirittura "significativi".

CONCLUSIONI

Complessivamente lo studio SURPASS-2 è di buona qualità. Tuttavia, esso presenta alcune limitazioni metodologiche, in particolare l'assenza di un'analisi PP e la mancanza di cecità. Tali limitazioni sarebbero accettabili nel caso di uno studio di superiorità, molto meno per uno studio di non-inferiorità, a fronte del tasso medio di non-compliance e di drop out rilevato.

Per completezza, va precisato che, comunque, tutti e tre i dosaggi di tirzepatide hanno soddisfatto l'ipotesi di superiorità di tirzepatide vs. semaglutide sui parametri glicemici considerati.

In ogni caso, sarà essenziale valutare il rapporto rischio/efficacia tra le due opzioni terapeutiche, confrontando il beneficio ottenibile a seguito di una riduzione media di 0,45 punti percentuali di HbA1c rispetto ai trend di incremento di mortalità e del rischio di eventi avversi gravi e/o in grado di determinare l'interruzione del trattamento.

Bibliografia

1. Bretz F et al. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med.* 2009; 28: 586-604
2. Jones B et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods – *BMI* 1996; 313: 36-9
3. Rubin D.B. Inference and missing data. *Biometrika* 1976; 63: 581-92



TIRZEPATIDE

Profilo tradotto da: Tirzepatide. Ficha Evaluación de Medicamentos.

2025; (1) DOI: 10.1119/FEM2025-01

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos

<https://www.cadime.es/fichas-de-nuevos-medicamentos.html>

MOUNJARO®: soluzione sottocutanea iniettabile 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg

ATC: A10BX16 – Farmaci ipoglicemizzanti, escluse insuline

TITOLARE AIC: Eli Lilly Nederland B.V.

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: A-PHT [GU Serie Generale n. 44 del 22/02/2025] [1]

REGIME DI FORNITURA: RR – Ricetta Ripetibile 10 volte in 6 mesi [1]

Tirzepatide (TZP) è un antidiabetico che agisce come doppio agonista dei recettori del peptide-1 simile al glucagone (arGLP-1) e del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), con **somministrazione settimanale sottocutanea**.

È stato **autorizzato per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DM2)** in adulti non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico, in monoterapia, qualora la metformina (MET) non sia appropriata per intolleranza oppure sia controindicata; oppure in associazione ad altri antidiabetici. Le dosi di mantenimento raccomandate sono 5 mg, 10 mg e 15 mg. Attualmente, il farmaco è rimborsato in Italia per questa indicazione.

TZP è stata valutata in **cinque studi clinici di fase 3 e ha dimostrato di ridurre il valore dell'emoglobina glicata (HbA1c)** e, significativamente, il peso corporeo. Nel confronto con altri arGLP-1, nello studio SURPASS 2, TZP si è dimostrata superiore a semaglutide 1 mg sottocute, tuttavia la dose di 5 mg non ha raggiunto la rilevanza clinica. In monoterapia, è stata confrontata con dulaglutide (0,75 mg), rispetto alla quale TZP ha dimostrato di essere superiore relativamente alla riduzione di HbA1c e del peso. Tuttavia, TZP non è stata confrontata con le dosi terapeutiche maggiori di semaglutide o di dulaglutide, che avrebbero potuto produrre risultati più efficaci sul controllo glicemico rispetto a TZP.

Il **profilo di sicurezza di TZP è simile a quello di altri GLP-1**, essendo gli effetti avversi gastrointestinali quelli più comuni. Non sono stati dimostrati effetti favorevoli di tipo cardiovascolare e, ad oggi, sono limitati i dati in pazienti con Indice di Massa Corporea (BMI) <23 kg/m², età ≥85 anni, insufficienza renale oppure epatica.

Dai dati attualmente disponibili TZP, rispetto ad altri arGLP-1, **non presenta un vantaggio terapeutico nel trattamento del DM2**.

TZP è considerato simile ad altri arGLP-1 per il controllo della glicemia e del peso, ma, al momento, **senza alcuna dimostrazione di beneficio cardiovascolare**.

MECCANISMO D'AZIONE: TZP è un agonista recettoriale a lunga durata d'azione dei recettori del peptide-1 simile al glucagone (arGLP-1) e del polipeptide insulino-tropico glucosio-dipendente (GIP). L'attività di TZP sul recettore del GIP è simile all'ormone GIP nativo, mentre l'attività sul recettore del GLP-1 è inferiore rispetto all'ormone GLP-1 nativo. Entrambi i recettori sono presenti nelle cellule endocrine α e β del pancreas, nel cuore, nel sistema vascolare, nelle cellule immunitarie (leucociti), nell'intestino e nei reni. I recettori del GIP sono presenti anche sugli adipociti. Inoltre, entrambi i recettori GIP e GLP-1 sono espressi nelle aree del cervello importanti per la regolazione dell'appetito [4].

POSOLOGIA: La dose iniziale di TZP è 2,5 mg una volta a settimana. Dopo 4 settimane, la dose deve essere aumentata a 5 mg una volta a settimana. Se necessario, è possibile aumentare ulteriormente la dose, con incrementi di 2,5 mg dopo un minimo di quattro settimane con la dose in uso. Le dosi di mantenimento raccomandate sono 5 mg, 10 mg e 15 mg. La dose massima è 15 mg una volta a settimana [4].

TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2: Il trattamento del DM2 inizia con modifiche dello stile di vita. Qualora queste misure non riescano a raggiungere un adeguato controllo glicemico, la MET in monoterapia rappresenta la prima opzione farmacologica, in assenza di controindicazioni o intolleranza. Quando MET risulta insufficiente al raggiungimento del controllo glicemico, oppure in caso di comorbidità, si raccomanda di aggiungere un secondo farmaco, da scegliere in funzione dalle caratteristiche del paziente e del condizionante clinico predominante: in pazienti con malattia cardiovascolare (CV), malattia renale cronica oppure obesità, si suggerisce di aggiungere un iSGLT-2 oppure un arGLP-1; in caso di insufficienza cardiaca, un iSGLT-2; in caso di fragilità, un iDPP-4. Nel caso in cui siano assenti condizionanti clinici, è possibile ricorrere ad una sulfonilurea (gliclazide o glimepiride), repaglinide o pioglitazone.

In presenza di un insufficiente controllo glicemico, malgrado la duplice terapia, si raccomanda di aggiungere un terzo farmaco seguendo questi criteri: considerare sempre gli effetti avversi, il burden della terapia, l'evoluzione della patologia e gli altri interventi sui fattori di rischio CV presenti.

In caso di sintomi di iperglicemia, HbA1c >9-10% o diabete di lunga data, l'insulina è il farmaco di elezione [5].

EFFICACIA

L'efficacia di TZP è stata valutata in cinque RCT di fase 3 (SURPASS 1-5), l'età media dei partecipanti oscillava tra i 54,1 e 63,6 anni; il 45% erano donne.

L'obiettivo di SURPASS 1 e 5 (in doppio cieco) è stato quello di stabilire la superiorità di TZP vs placebo; mentre negli studi SURPASS 2, 3 e 4 (in aperto) l'obiettivo era dimostrare la non-inferiorità e, successivamente, la superiorità vs un comparatore attivo per via parenterale.

L'end point principale è stata la variazione dell'HbA1c, e tra i diversi end point secondari: la modificazione del peso corporeo, del profilo lipidico e della qualità di vita [2 - 3].

Gli studi hanno mostrato una riduzione dei valori di HbA1c per i tre dosaggi di TZP testati, senza un marcato effetto dose-dipendente.

Sono state osservate diminuzioni costanti di peso dall'inizio alla fine di ciascuno degli studi. Tutti i dosaggi di TZP hanno significativamente ridotto i trigliceridi e c-VLDL. Tuttavia, la riduzione del colesterolo totale e del c-LDL non hanno raggiunto la significatività statistica rispetto a SEMA e IDEG.

Inoltre, sono stati osservati miglioramenti nella qualità di vita, in particolare per quanto riguarda la perdita di peso [2 - 3].

Lo studio clinico randomizzato SURPASS-6 (in aperto) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di TZP (5, 10 o 15 mg) vs insulina lispro, entrambi associati a IGLAR, in 1.428 partecipanti (HbA1c basale: 8.8%) con DM2 mal controllato. A distanza di 52 settimane, la riduzione di HbA1c con TZP è stata di -2,1% rispetto a -1,1% con insulina lispro (differenza: -0,98%; IC 95%: -1,17% a -0,79%), risultando non inferiore. La variazione di peso è stata di -9,0 kg con TZP e di +3,2 kg con insulina lispro (differenza: -12,2 kg; IC 95%: -13,4 a -10,9) [6].

Relativamente al confronto TZP vs altri arGLP-1, nello studio SURPASS-2 (in aperto vs SEMA s.c., 1 mg), TZP 5 mg è risultata statisticamente superiore nel ridurre l'HbA1c, ma la differenza (-0,15%) non ha raggiunto la rilevanza clinica, definita come una riduzione del HbA1c >0,3%. Al contrario, i dosaggi da 10 mg e 15 mg hanno mostrato riduzioni maggiori (-0,39% e -0,45%, rispettivamente).

Tabella 1: Studi pivotal di TZP

	SURPASS-1 (n=478)	SURPASS-2 (n=1878)	SURPASS-3 (n=1437)	SURPASS-4 (n=1995)	SURPASS-5 (n=475)
Trattamento basale	Stile di vita	MET	MET± iSGLT-2	1-3 ADO	IGLAR ± MET
Follow-up	40 settimane	40 settimane	52 settimane	52-104 settimane	40 settimane
Durata media DM2	4,7 anni	8,6 anni	8,4 anni	11,8 anni	13,3 anni
Comparator	Placebo	SEMA s.c.	IDEG	IGLAR	Placebo
HbA1c basale (%)	7,94 ± 0,87	8,28 ± 1,03	8,17 ± 0,91	8,52 ± 0,88	8,31 ± 0,85
BMI (kg/m²)	31,9 ± 6,59	34,2 ± 6,93	33,5 ± 6,06	32,6 ± 5,54	33,4 ± 6,06
VFG (mL/min/1,73 m²)	94,1 ± 19,7	96,0 ± 17,1	94,1 ± 17,0	81,3 ± 21,1	85,5 ± 17,8
Differenza tra HbA1C% basale e finale §					
TZP 5 mg	-1,75 #	-2,01 #	-1,85 #	-2,11 #	-2,11 #
TZP 10 mg	-1,71 #	-2,24 #	-2,01 #	-2,30 #	-2,40 #
TZP 15 mg	-1,69 #	-2,30 #	-2,14 #	-2,41 #	-2,34 #
Comparator	-0,09	-1,86 #	-1,25 #	-1,39 #	-0,86 #
Differenza di peso (Kg) basale e finale §					
TZP 5 mg	-6,3 #	-7,6 #	-7,0 #	-6,4 #	-5,4 #
TZP 10 mg	-7,0 #	-9,3 #	-9,6 #	-8,9 #	-7,5 #
TZP 15 mg	-7,8 #	-11,2 #	-11,3 #	-10,6 #	-8,8 #
Comparator	-1	-5,7 #	1,9 #	1,7 #	1,6 ‡

ADO: antidiabetico orale; IDEG: insulina degludec; HbA1c: emoglobina glicosilata; IGLAR: insulina glargina; MET: metformina; SEMA s.c.: semaglutide sottocute 1mg; VFG: velocità di filtrazione glomerulare (mL/min/1,73m²); TZP: tirzepatide; (§) Efficacia valutata come regime di trattamento indipendente dall'aderenza al farmaco oppure alla terapia ipoglicemizzante da rescue; (#) p<0,001; (‡) p<0,01

Si evidenzia che il confronto di TZP ai dosaggi più elevati vs 2 mg di SEMA s.c. avrebbe potuto mostrare un migliore effetto sul controllo glicemico da parte di quest'ultima [2 - 3]. Ciò potrebbe far pensare ad un bias a favore di TZP [7]. TZP è stata confrontata (5 mg, 10 mg e 15 mg) anche vs dulaglutide (DU) 0,75 mg, sempre in un RCT di fase 3 (SURPASS J-mono), in doppio cieco, su 636 pazienti giapponesi (HbA1c basale: 8,2%; e IMC: 28 kg/m²), dei quali il 60% non aveva mai ricevuto un trattamento antidiabetico. Dopo 52 settimane, l'HbA1c nel gruppo trattato con TZP mostrava una riduzione di circa l'1% in più rispetto a coloro che avevano ricevuto DU; il cambiamento medio di peso è risultato da -5,8 a -10,7 kg nel gruppo TZP vs -0,5 kg nel gruppo DU. Tutte le differenze erano statisticamente significative.

Si ricorda che DU può essere assunta fino ad una dose massima di 4,5 mg, quindi il dosaggio utilizzato in questo studio potrebbe spiegare i buoni risultati ottenuti con TZP [7 - 8].

SICUREZZA

Gli effetti avversi di TZP mostrano un rapporto dose-dipendente e sono molto simili agli altri farmaci arGLP-1, causando l'interruzione del trattamento in un maggior numero di soggetti rispetto a SEMA s.c. e DU.

I più frequenti sono gli effetti avversi a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, dispepsia, stitichezza e perdita dell'appetito).

Poiché si tratta di farmaci che ritardano lo svuotamento gastrico, possono alterare l'assorbimento orale di altri medicinali.

TZP rispetto a placebo ha determinato pancreatiti, coledoliti lievi e un maggior numero di effetti collaterali a livello renale.

Il rischio d'ipoglicemia è risultato basso ma aumentato in pazienti trattati con MET; i casi gravi sono risultati più frequenti con TZP rispetto SEMA s.c.

Come altri arGLP-1, non sono raccomandati in gravidanza [2 - 3 - 4 - 7].

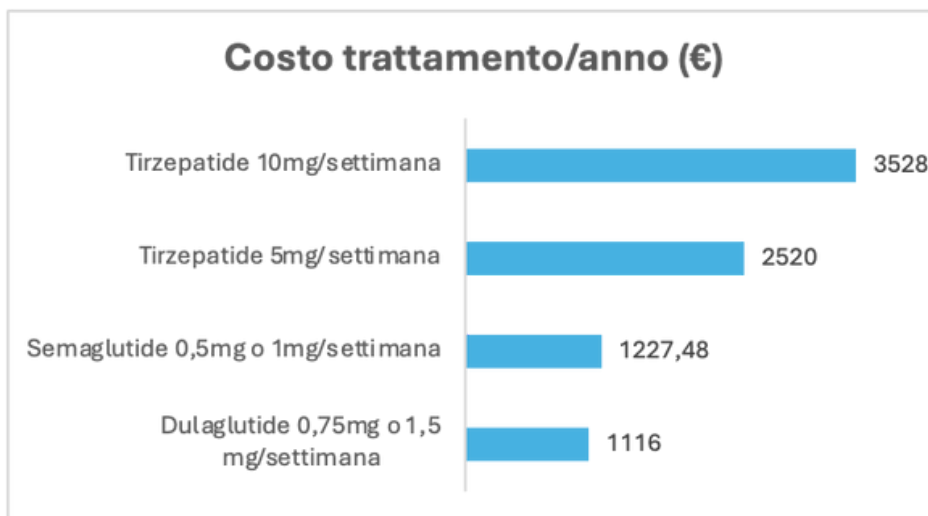
A differenza di SEMA s.c. e di DU, TZP ha fatto registrare un aumento dei livelli sierici di calcitonina; pertanto, non può essere escluso un potenziale rischio di tumore della tiroide a lungo termine, osservato anche con altri farmaci arGLP-1. Inoltre, non si può scartare il possibile rischio di tumore del pancreas.

Negli RCT su TZP sono stati esclusi i pazienti con rischio di complicanze dovute a retinopatia diabetica. Tuttavia, si è osservato un peggioramento in occasione dei controlli oftalmologici. Attualmente è in corso uno studio per valutare il rischio di questa possibile complicanza.

A livello CV, nello studio SURPASS-4, TZP non ha mostrato un aumento del rischio ma c'è uno studio in corso vs DU (SURPASS-CVOT) per dimostrare i benefici a livello CV [2 - 3 - 4].

COSTI

Figura 1: Costo annuo dei principali trattamenti per il DM2 in Italia



Per il calcolo dei costi annui dei trattamenti riportati nel grafico sono stati utilizzati i rispettivi prezzi ex-factory, in

quanto si tratta di farmaci di classe A-PHT [11]. Le specialità medicinali analizzate sono riportate di seguito:



TIRZEPATIDE	
MOUNJARO® KWIKPEN	1 penna preriempita SC 5 mg 2,4 ml
MOUNJARO® KWIKPEN	1 penna preriempita SC 10 mg 2,4 ml
SEMAGLUTIDE	
OZEMPIC®	1 penna preriempita 1,5 ml 0,5 mg/dose + 4 aghi
OZEMPIC®	1 penna preriempita 3 ml 1 mg/dose + 4 aghi
DULAGLUTIDE	
TRULICITY®	4 penne preriempite SC 0,5 ml 0,75 mg
TRULICITY®	4 penne preriempite SC 1,5 mg 0,5 ml

RUOLO IN TERAPIA

TZP è un farmaco antidiabetico con duplice meccanismo di azione (GLP-1 e GIP), di cui non si conoscono completamente gli effetti correlati all'attivazione dei ricettori GIP.

TZP ha dimostrato di essere efficace nel controllo glicemico e nella perdita di peso vs placebo e rispetto a comparatori attivi in cinque RCT pivotal.

In base ai dati disponibili, TZP in monoterapia non dovrebbe essere considerato di elezione, poiché esistono alternative con maggior esperienza di utilizzo a lungo termine [2 – 3 – 7].

Rispetto ad altri arGLP-1 (SEMA s.c. e DU), TZP ha ridotto

l'HbA1c, con risultati statisticamente significativi ma non sempre clinicamente rilevanti.

Inoltre, TZP non è stata confrontata rispetto ad altri arGLP-1 a dosaggi maggiori, come SEMA s.c. (2mg) o DU (fino a 4,5 mg), che avrebbero potuto mostrare una efficacia simile a TZP. Per quanto riguarda il peso, le diminuzioni registrate negli studi erano costanti, con una marcata correlazione dose-risposta.

Il profilo di sicurezza di TZP è simile a quello di altri arGLP-1; i benefici CV sono oggetto di studio e i dati sulla sua efficacia e sicurezza in pazienti con BMI < 23 kg/m², età ≥ 85 anni, oppure con insufficienza renale o epatica sono, ad oggi, insufficienti [2 – 3 – 7].

Visto dagli altri:

American Diabetes Association (ADA)

L'ADA considera TZP molto efficace quando l'obiettivo principale è il controllo glicemico (allo stesso livello di DU e SEMA a dosi elevate, tra gli altri) e altrettanto efficace quando viene considerato per il controllo del peso dei pazienti con DM2 (allo stesso livello di SEMA). Per quanto riguarda gli effetti CV e renali, l'ADA segnala che essi sono ancora in oggetto di studio [9].

NICE

Il NICE inglese raccomanda:

1. TZP in triplice terapia, quando MET e altri due antidiabetici orali sono inefficaci o sono controindicati, nonché in pazienti con BMI ≥ 35 kg/m² e comorbidità associata all'obesità;
2. in soggetti con BMI < 35 kg/m², qualora la perdita di peso migliori le complicanze correlate oppure nel caso in cui l'insulina abbia ripercussioni significative [10].

TIRZEPATIDE

GLP-1



In base alle informazioni disponibili, TZP non presenta un vantaggio terapeutico, paragonabile ad altri arGLP-1. In base al bisogno di riduzione della HbA1c, degli obiettivi di perdita di peso e al profilo di sicurezza, esistono altri farmaci con maggior esperienza di utilizzo e con una sicurezza a lungo termine meglio conosciuta e con dimostrati benefici cardiovascolari.

Bibliografia:

1. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2025/02/22/44/sg/pdf>
2. EPAR Mounjaro®. EMA/791310/2022.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT-184/V1/16102023/V2/03022025. AEMPS. 2025.
4. Ficha Técnica de Mounjaro® (tirzepatida). CIMA 2025.
5. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Servicio Andaluz de Salud, 2023.
6. Rosenstock J et al. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type2 diabetes. The SURPASS-6 randomized clinical trial. JAMA 2023; 17: 1631-40.
7. Tirzepatide (MOUNJARO®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. Rev Prescr. 2024; 489: 485-8.
8. Inagaki N et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS Jmono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 9: 623-33.
9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes 2024. Diabetes Care 2024; 47 (Suppl.3): S158-S178.
10. Mounjaro® (Tirzepatide) for Type 2 Diabetes. NHS, 2024.
11. <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>

L'AVVERTIMENTO DI BIG PHARMA ALL'UNIONE EUROPEA SFRUTTA IL CAOS DI TRUMP

La Federazione europea delle industrie e delle associazioni farmaceutiche (EFPIA) ha recentemente "avvertito" la Presidente della Commissione europea Ursula von der Leyen che, a seguito delle minacce sui dazi del Presidente Trump e di un ambiente presumibilmente più favorevole negli Stati Uniti, gli investimenti delle aziende farmaceutiche in ricerca e sviluppo (R&S) e produzione "potrebbero essere sempre più diretti verso gli Stati Uniti", a meno che l'Europa non dia delle agevolazioni all'industria. Anche molte grandi aziende farmaceutiche hanno inviato lettere all'Unione Europea con lo stesso obiettivo.

L'avvertimento di Big Pharma coincide con la guerra tariffaria del Presidente Trump, che finora non ha incluso i prodotti farmaceutici, ma che presto potrebbe estendersi al settore. L'ultimatum dell'EFPIA trae vantaggio dal caos tariffario dell'amministrazione Trump ed è finalizzato a fare pressione sull'Unione Europea, affinché adotti politiche contrarie all'interesse pubblico.

Queste richieste non solo rappresentano un ostacolo per garantire il diritto alla salute attraverso l'accesso globale a farmaci a prezzi accessibili, ma hanno anche poco o nulla a che fare con i dazi di Trump o con i costi e i vantaggi della produzione in Europa.

Le richieste dell'EFPIA sono:



Realizzare un mercato europeo competitivo che attragga, valorizzi e premi l'innovazione in linea con le altre economie a favore dei pazienti.

Tradotto: Allentare le misure di controllo dei prezzi e dare dei compensi più alti per i nuovi farmaci

Rafforzare piuttosto che indebolire le disposizioni europee in materia di proprietà intellettuale

Tradotto: Concedere periodi di monopolio più lunghi e più forti e proteggere i farmaci dalle [licenze obbligatorie*](#); non considerando che nell'Unione Europea la normativa sulla proprietà intellettuale è tra le più stringenti al mondo

*Licenze obbligatorie: In situazioni eccezionali, come in caso di emergenza sanitaria, i governi possono concedere licenze obbligatorie che consentono ad altri soggetti di produrre il farmaco, anche senza il consenso del titolare del brevetto.



Adottare un quadro normativo leader a livello mondiale che favorisca l'innovazione

Tradotto: Allentare gli standard regolatori e accelerare le decisioni normative

Garantire una normativa ambientale e chimica che assicuri una produzione resiliente dei farmaci

Tradotto: Ridurre i controlli ambientali.



Queste richieste non solo rappresentano un ostacolo per garantire il diritto alla salute attraverso l'accesso globale a farmaci a prezzi accessibili, ma hanno anche poco o nulla a che fare con i dazi di Trump o con i costi e i vantaggi della produzione in Europa.

L'EFPIA afferma che:

- 1) le aziende farmaceutiche riorienteranno gli investimenti in R&S e produzione dall'Unione Europea agli Stati Uniti a meno che l'Europa non dia delle concessioni,
- 2) i dazi proposti da Trump inducono la delocalizzazione negli Stati Uniti,
- 3) gli Stati Uniti sono un ambiente in generale più allettante rispetto all'Unione Europea.

n. 1: le aziende farmaceutiche riorienteranno i loro investimenti dall'Unione Europea agli Stati Uniti, a meno che l'Europa non adotti politiche più favorevoli (cioè redditizie) per l'industria.

In realtà: L'accoglimento delle richieste dell'EFPIA non impedirà un "esodo" dall'Europa della R&S e della produzione. L'EFPIA sta sfruttando il caos commerciale dell'era Trump per avanzare richieste già effettuate da tempo. Inoltre, l'accoglimento delle sue richieste potrebbe indebolire importanti obiettivi politici e l'accesso ai farmaci.

L'EFPIA si batte da tempo per aumentare i prezzi dei farmaci nell'Unione Europea e per garantire ulteriori protezioni nella proprietà intellettuale (PI), anche se le norme europee in materia di PI sono tra le più favorevoli per l'industria, superando persino le direttive degli Stati Uniti in alcuni aspetti. Ad esempio, per determinati farmaci l'Europa concede periodi di commercializzazione esclusiva più lunghi rispetto agli Stati Uniti, per un valore di molti miliardi di euro.

Nonostante le aziende farmaceutiche sostengano che gli Stati Uniti siano più vantaggiosi per la produzione perché i farmaci hanno prezzi più alti, questo non ha alcuna relazione con le decisioni di produzione. Le grandi aziende farmaceutiche vendono prodotti in molti Paesi del mondo e il prezzo che possono praticare in un determinato Paese non è correlato ai costi di produzione. Rafforzare la tutela brevettuale va principalmente a vantaggio delle strategie di massimizzazione dei profitti delle aziende farmaceutiche e non modifica decisioni relative al luogo di produzione. Naturalmente Big Pharma preferirebbe incrementare il guadagno negli Stati europei, ma questo non renderebbe la produzione in Europa più conveniente rispetto a qualsiasi altro luogo.

In concomitanza con gli incontri tra la Commissione europea e l'industria farmaceutica, la rappresentanza governativa che sta negoziando un accordo internazionale per fronteggiare future pandemie, ha anche spiegato che i produttori europei subiscono pressioni per delocalizzare gli stabilimenti negli Stati Uniti, e, per tal motivo, non possono impegnarsi a rispettare alcune disposizioni dell'accordo relativo alla proprietà intellettuale. In realtà, anche in questo caso Big Pharma fa leva sui dazi di Trump per mantenere il controllo (e i profitti) sui farmaci.

Assecondare le richieste di Big Pharma significherebbe permettere alle aziende di mantenere prezzi elevati per un periodo di tempo più lungo, compromettendo gli sforzi compiuti per migliorare l'accessibilità ai farmaci nell'Unione Europea. Tali sforzi comprendono interventi legislativi volti a contenere i costi e garantire un accesso più equo ai nuovi farmaci ad alto costo, anche attraverso misure legate alla proprietà intellettuale, oltre a iniziative per contrastare la carenza di medicinali.

n. 2: i dazi proposti da Trump incentivano la delocalizzazione della produzione verso gli Stati Uniti.

In realtà: I dazi imposti da Trump non sono tali da incentivare in modo significativo il trasferimento dei produttori negli Stati Uniti. Nonostante ciò, l'EFPIA continua a lanciare minacce, ignorando l'impraticabilità concreta di una delocalizzazione su larga scala.



Per spostare la produzione farmaceutica possono essere necessari da tre a dieci anni e miliardi di dollari. Anche in questo caso, i prodotti farmaceutici si basano su materie prime provenienti da molti Paesi diversi, il che rende ancora più difficile il trasferimento di tutta la produzione per evitare ampie tariffe doganali. Inoltre, le aziende che producono farmaci originator (come quelle che l'EFPIA rappresenta) sono generalmente più isolate dall'impatto dei dazi, perché in genere operano con profitti elevati, il che dà loro un maggiore margine di manovra per ammortizzare i costi delle spese. Nello stesso tempo, l'amministrazione Trump può rimuovere i dazi in qualsiasi

momento, e con essi il presunto incentivo, e qualsiasi vantaggio sui costi, per il trasferimento negli Stati Uniti. Inoltre, è probabile che l'amministrazione Trump utilizzi come arma i dazi. Ciò è coerente con l'uso dei dazi durante il primo mandato presidenziale di Trump, quando il governo ha concesso delle deroghe suggerendo che le eccezioni sono state utilizzate per promuovere interessi speciali e personali. I dazi potrebbero essere utilizzati nello stesso modo, non per raggiungere gli obiettivi di politica industriale dichiarati, ma per ottenere agevolazioni. È quindi impraticabile fare piani a lungo termine (come il trasferimento della produzione negli Stati Uniti) sulla base dei dazi di Trump.

n. 3: Gli Stati Uniti "primeggiano sull' Europa" in diversi settori tanto da renderli una destinazione migliore per l'investimento.

In realtà: Non solo le richieste dell'EFPIA non sono effettivamente legate a reali decisioni sul trasferimento della produzione, ma le affermazioni infondate dell'EFPIA sui modi in cui gli Stati Uniti "primeggiano sull'Europa" ignorano il caos e l'incertezza dell'amministrazione Trump.



L'affermazione dell'EFPIA, secondo cui gli Stati Uniti sarebbero un ambiente più attraente per gli investimenti farmaceutici, è ulteriormente minata da un governo statunitense sempre più ostile alle pratiche mediche e di salute pubblica consolidate, alla ricerca scientifica e alla regolamentazione in generale. Ad esempio, le approvazioni dei farmaci saranno probabilmente influenzate dal licenziamento in massa di dipendenti "critici" del ministero della Salute statunitense, tra cui, secondo quanto riferito, quelli che si occupano delle revisioni dei nuovi prodotti, delle ispezioni dei siti di produzione e di altri controlli di sicurezza.

Ciò potrebbe influire sulle tempistiche di approvazione e, più in generale, minare la regolamentazione dei farmaci e aumentare la possibilità che vengano immessi sul mercato farmaci meno sicuri. L'Unione Europea non dovrebbe accettare passivamente le affermazioni di Big Pharma, anche in un contesto di profondi sconvolgimenti negli Stati Uniti, poiché l'industria ha scarso interesse a riconoscere i reali problemi commerciali dell'UE, ma cerca attivamente di trarre vantaggio dal caos in atto.

Big Pharma sta usando i dazi di Trump per proteggere i propri profitti, a scapito dell'accesso ai farmaci. L'Unione Europea non può restare a guardare.



Dichiarazione sottoscritta da diverse organizzazioni e disponibile al seguente indirizzo: <https://www.isdbweb.org/publications/reality-check-big-pharmas-warning-european-union-capitalizes-trumps-chaos>

LANCET ISTITUISCE UNA NUOVA COMMISSIONE PER PROMUOVERE L'ACCESSO AI FARMACI ESSENZIALI

Tradotto da: Lancet 2025 May 21:S0140-6736(25)01026-8. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01026-8.

PERSISTONO GRAVI DISPARITÀ NELL'ACCESSO ALL'ASSISTENZA SANITARIA DI BASE, CHE COMPROMETTONO IL PRINCIPIO DI EQUITÀ.



L'ultimo rapporto biennale sulla copertura sanitaria universale indicava che nel 2021 4-5 miliardi di persone - circa la metà della popolazione mondiale - non avevano accesso ai servizi sanitari di base, e l'avanzamento si è arrestato dal 2019.¹ La percentuale di persone che affrontano a proprio carico spese eccessive per l'assistenza sanitaria è aumentata dall'11-9% nel 2005 al 16-7% nel 2019, principalmente a causa del costo elevato dei farmaci¹.

Garantire l'accesso ai farmaci essenziali è fondamentale per raggiungere una copertura sanitaria universale.

Nel 2015, unico anno in cui questi dati sono stati resi disponibili, tre quarti dei Paesi a basso reddito non hanno investito nemmeno i 13 dollari annui pro capite necessari, secondo i prezzi di mercato, per garantire l'acquisto di un pacchetto minimo di 200 farmaci essenziali². Nei Paesi a medio reddito, dove vive la maggior parte della popolazione, la spesa pubblica varia notevolmente.



Il blocco dei fondi statunitensi ha messo in discussione la possibilità di sconfiggere HIV, tubercolosi e malaria grazie al sostegno del Fondo Globale, del Piano di Emergenza per l'AIDS e dell'Iniziativa contro la Malaria. A rischio immediato anche i finanziamenti per la contraccezione moderna destinati a 11,7 milioni di donne, che potrebbe causare 4,2 milioni di gravidanze non volute.³

Le policrisi legate al cambiamento climatico, ai disastri naturali e ai numerosi conflitti prolungati hanno provocato milioni di sfollati, privati dell'accesso ai servizi essenziali. Inoltre, nel 2021 la pandemia di malattie non trasmissibili ha causato la morte prematura di quasi 43 milioni di persone nei paesi a basso e medio reddito⁴. Per di più, mancano dati nazionali disaggregati sulla disponibilità e sui prezzi dei farmaci essenziali, sia acquistati dalle strutture sanitarie sia in ambito domiciliare.⁵

In molti Paesi a medio reddito sono stati introdotti regimi di assicurazione sanitaria, rendendo l'assistenza sanitaria potenzialmente più disponibile e accessibile alla popolazione.

Ma questi Paesi devono affrontare due problemi fondamentali:

➤ **garantire che anche i lavoratori autonomi, le persone a basso reddito o i disoccupati siano coperti da un'assicurazione sanitaria**

➤ **rispondere alla crescente domanda di nuovi vaccini e farmaci ad alto costo**

Nel 2017, la Commissione di Lancet sulla politica essenziale dei farmaci ha sottolineato che il concetto di farmaci essenziali promuove sia l'equità (un pacchetto di base per tutti) che l'efficienza (riduzione degli sprechi economici legati ai farmaci).²

La maggior parte delle raccomandazioni della Commissione rimane valida ancora oggi. Tuttavia, dal 2017 il mondo è cambiato, spesso a scapito della salute e del benessere.

Allo stesso tempo, l'ingresso sul mercato di farmaci efficaci ma estremamente costosi mette sotto pressione i sistemi sanitari dei paesi meno sviluppati. Si tratta per lo più di molecole altamente complesse e difficili da produrre, che ostacolano la concorrenza di generici e biosimilari, limitando così la possibilità di abbassare i prezzi.⁶

Le licenze volontarie e obbligatorie devono affrontare sfide simili.⁷

La pandemia COVID-19 ha evidenziato e aggravato le disuguaglianze globali nell'accesso alle tecnologie sanitarie. In risposta alle difficoltà riscontrate nei paesi del sud del mondo, sono aumentate le richieste di produzione regionale e locale di vaccini e farmaci.⁸ Tuttavia, la fattibilità tecnica e commerciale di questa produzione non è ancora stata raggiunta.

La fattibilità di questi approcci resta incerta. I negoziati sull'Accordo globale sulle pandemie sono quasi naufragati a causa delle persistenti controversie sulla proprietà intellettuale e sul trasferimento tecnologico per farmaci e vaccini essenziali⁹: molte delle barriere all'accesso derivano da fattori legati agli interessi commerciali nel settore sanitario. Il concetto di farmaci essenziali è nato negli anni '70 per necessità economica e buon senso.² Nel 2015, oltre 150 Paesi avevano adottato una lista nazionale di farmaci essenziali o una lista di rimborso ristretta, utilizzata per guidare il finanziamento dei farmaci, gli acquisti pubblici e la formazione dei prescrittori.²

Per oltre cinquant'anni, i concetti di equità ed efficienza si sono rivelati fondamentali e resistenti nel tempo, ma possono ancora oggi rappresentare una guida preziosa per i Paesi che desiderano accelerare i progressi verso la copertura sanitaria universale? Che ruolo svolge la Lista dei farmaci essenziali dell'OMS rispetto alle altre politiche sui farmaci essenziali che perseguono efficienza ed equità? Con la perdita dei finanziamenti e la crescente sfiducia nelle istituzioni internazionali alimentata dai movimenti populisti, i paesi a basso e medio reddito rischiano di essere ancora più esposti alle pressioni delle grandi aziende. Un caso emblematico è quello delle Maldive: nel 2022, l'84% della spesa pubblica per l'insulina è stata utilizzata per acquistare analoghi dell'insulina (farmaci non essenziali) a prezzi da tre a cinque volte superiori rispetto a quelli pagati dal sistema sanitario di Norvegia e Nuova Zelanda¹⁰. Con lo stesso budget, puntando su insuline essenziali, si sarebbero potuti curare fino a tre volte più pazienti.



In un contesto globale profondamente mutato, è stata istituita la nuova Commissione Lancet per velocizzare i progressi sui farmaci essenziali. La Commissione si concentrerà sull'analisi delle nuove evidenze emerse nell'ultimo decennio, interrogandosi su come rafforzare e aggiornare il concetto di farmaci essenziali. Esaminerà criticamente i meccanismi di finanziamento, l'uso e la condivisione delle innovazioni, e le strategie per potenziare la capacità del settore pubblico nel fornire e gestire questi farmaci in modo sostenibile ed efficace. Un altro obiettivo chiave sarà sviluppare strumenti migliori per monitorare i progressi compiuti.

Per raggiungere questi obiettivi, la Commissione organizzerà incontri regionali con esperti, responsabili delle politiche sanitarie, rappresentanti governativi e aprirà uno spazio di dialogo anche al pubblico. Inoltre, predisporrà raccomandazioni utili ai governi, agli operatori sanitari, alle società scientifiche ed ai pazienti, con un'attenzione particolare alle esigenze dei Paesi meno sviluppati. Il rapporto sarà pubblicato nel 2027, in concomitanza con il 50° anniversario della prima Lista dei farmaci essenziali divulgata dall'OMS.

Bibliografia:

1. WHO. Tracking universal health coverage. 2023 global monitoring report. World Health Organization and The World Bank Group, 2023.
2. Wirtz VJ et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* 2017; 389: 403–76.
3. Sully EA, Owolabi O, Rosenberg JD. Family planning impact of the Trump foreign assistance freeze. Jan 29, 2025. <https://www.gutmacher.org/2025/01/family-planning-impact-trump-foreign-assistance-freeze> (ultimo accesso maggio 2025).
4. WHO. Noncommunicable diseases. Dec 23, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (ultimo accesso maggio 2025).
5. Jenei K, Wirtz VJ. Measuring access to essential medicines in the Sustainable Development Goals. *Bull World Health Organ* 2024; 102: 555–555A.
6. WHO. Biosimilars: expanding access to essential biologic therapies. Feb 13, 2025. <https://www.who.int/news/item/13-02-2025-biosimilars-expanding-access-to-essential-biologic-therapies> (ultimo accesso maggio 2025).
7. Gore C, Morin S, Röttingen J-A, Kieny MP. Negotiating public-health intellectual property licensing agreements to increase access to health technologies: an insider's story. *BMJ Glob Health* 2023; 8: e012964.
8. Africa CDC. Africa's progress towards sustainable local manufacturing health products. Feb 11, 2025. <https://africacdc.org/news-item/africasprogress-towards-sustainable-local-manufacturing-health-products/> (ultimo accesso maggio 2025).
9. WHO. Intergovernmental Negotiating Body to draft and negotiate a WHO convention, agreement or other international instrument on pandemic prevention, preparedness and response. https://www.keionline.org/wpcontent/uploads/Proposal_for_WHO_Pandemic_Agreement_E-Onscreen-16-April-2025-at-01_57-CEST.docx.pdf (ultimo accesso maggio 2025).
10. WHO Regional Office for South-East Asia. The Maldives pharmaceutical situation. World Health Organization, 2023.

LICENZA OBBLIGATORIA: è concessa in situazioni di emergenza sanitaria o altre circostanze eccezionali, in cui l'accesso a farmaci specifici è cruciale e il titolare del brevetto non è disposto a concedere una licenza volontaria.

LICENZA VOLONTARIA: è un accordo tra il titolare del brevetto e un terzo, che consente a quest'ultimo di utilizzare il brevetto in cambio di un compenso.



NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 15 marzo 2025 al 15 giugno 2025

A cura di:

Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Bisoprololo/ Amlodipina Beta-bloccanti e calcio antagonisti C07FB07</p>	<p>Congexam® Merck Serono 30 cpr 5 + 5 mg (€ 7,13) Classe: A Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento dell'ipertensione arteriosa come terapia sostitutiva in pazienti adeguatamente controllati con i singoli prodotti somministrati contemporaneamente agli stessi dosaggi della combinazione, ma in compresse separate.</p>
<p>Insulina icodec Insulina e analoghi iniettabili ad azione lenta A10AE07</p>	<p>Awily® Novo Nordisk sc 700 U/ml 1 penna+ 14 aghi 1 ml (€ 136,08) sc 700 U/ml 1 penna+ 14 aghi 3 ml (€ 230,28) Classe: A PHT Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento del diabete mellito in adulti. Questo medicinale è un'insulina basale per somministrazione sottocutanea una volta alla settimana.</p>

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Elafibranor Terapia biliare A05AX06</p>	<p>lqirvo® Ipsen 30 cpr riv 800 mg (€ 3.038,09 prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (gastroenterologo, epatologo, internista, immunologo) Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento della colangite biliare primitiva (primary biliary cholangitis, PBC) in associazione con acido ursodesossicolico (ursodeoxycholic acid, UDCA) in soggetti adulti che mostrano una risposta inadeguata all'UDCA oppure in monoterapia in pazienti che non sono in grado di tollerare l'UDCA.</p>

<p>Talquetamab Anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco L01FX29</p>	<p>Talvey® Janssen Cilag</p> <p>sc 2 mg/ml 1 fl 1,5 ml (€ 343,64 prezzo ex factory) sc 40 mg/ml 1 fl 1 ml (€ 4.581,92 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno 3 precedenti terapie, compresi un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.</p>
---	--	---

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Delgocitinib Agenti per dermatiti esclusi i corticosteroidi D11AH11</p>	<p>Anzupgo® Leo Pharma</p> <p>crema 20 mg/g 60 g (€ 1.155,28)</p> <p>Classe: Cnn Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo, allergologo)</p>	<p>Trattamento dell'eczema cronico delle mani (chronic hand eczema, CHE) da moderato a severo negli adulti per i quali i corticosteroidi topici sono inadeguati o inappropriati.</p>
<p>Mirvetuximab soravtasine Antineoplastici L01FX26</p>	<p>Elahere® Abbvie</p> <p>ev 5 mg/ml 1 fl 20 ml (€ 6.600,00)</p> <p>Classe: Cnn Ricetta: OSP</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio, cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, positivo al recettore alfa dei folati (FRα), platino-resistente, sieroso di alto grado, che hanno ricevuto da uno a tre precedenti regimi di trattamento sistemico.</p>
<p>Vaccino anti COVID-19 Variante KP.2</p>	<p>Comirnaty KP.2 Pfizer®</p> <p>Prezzo in definizione Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età ≥ 5 anni.</p>

Zolbetuximab Anticorpi monoclonali L01FX31	Vyloy® Astellas Pharma ev 20 mg/ml 1 fl polv 100 mg (€ 864,80) Classe: Cnn Ricetta: OSP	In associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea (GGE) HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, i cui tumori sono positivi alla claudina (CLDN) 18.2.
---	--	---

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Azelastina/ fluticasone Decongestionanti nasali per uso topico R01AD58	Azelastina e Fluticasone EG® Spray nasale 137 + 50 mcg/erogaz 120 erogaz Classe: C Ricetta: RR	€ 33,00 -17% rispetto a Dymista® il cui costo è € 39,70. N. 3 specialità equivalenti costano meno del generico: Fluzelastix® il cui costo è di 23,00 € e Cortirina® e Diplorin® il cui costo è di € 24,00	Sollievo dai sintomi della rinite allergica stagionale e perenne da moderata a grave, quando la monoterapia con antistaminico o glucocorticoide per via intra-nasale non è ritenuta sufficiente.
Ferro Preparati a base di ferro B03AC	Carbosimaltoso ferro Teva® dispersione per infusione 50 mg/ml 5 fl 2 ml Classe: H Ricetta: OSP	€ 61,60 (prezzo ex-factory) -25% rispetto a Ferinject® il cui costo è € 82,13	Trattamento della carenza di ferro, quando: <ul style="list-style-type: none"> i preparati a base di ferro per via orale sono inefficaci. i preparati a base di ferro per via orale non possono essere usati. si ravvisa la necessità clinica di una rapida disponibilità di ferro. La diagnosi della carenza di ferro deve essere effettuata sulla base dei test di laboratorio.
Lurasidone Antipsicotici N05AE05	Lurasidone Accord®, Teva® 28 cpr 18,5 mg 28 cps 37 mg 28 cps 74 mg Classe: A PHT PT Ricetta: RR	€ 39,92 - 45% rispetto a Latuda® il cui costo è € 72,57	Trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 13 anni di età. Indicazione rimborsata SSN, ma non soggetta a PT Trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai <u>18</u> anni di età. Indicazione rimborsata SSN, ma soggetta a PT cartaceo dedicato Trattamento della schizofrenia negli adolescenti a partire dai 13 anni di età, che non abbiano risposto adeguatamente alla terapia non farmacologica

<p>Maraviroc Antivirali J05AX09</p>	<p>Maraviroc Waymade®</p> <p>60 cpr riv 150 mg 60 cpr riv 300 mg</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo)</p>	<p>€ 568,58 (prezzo ex-factory)</p> <p>- 30% rispetto a Celsentri® il cui costo è € 812,25</p>	<p>In associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età in poi e che pesano almeno 10 kg, già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 con tropismo per il recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5).</p>
<p>Perindopril/Indapamide/Amlodipina ACE inibitori, associazioni C09BX01</p>	<p>Perindopril/Indapamide/Amlodipina EG®, Teva®,</p> <p>30 cpr riv 5 + 1,5 + 5 mg 30 cpr riv 5 + 1,5 + 10 mg 30 cpr riv 10 + 2,5 + 5 mg 30 cpr riv 10 + 2,5 + 10 mg</p> <p>Classe: A Ricetta: RR</p>	<p>€ 7,06 € 7,06 € 6,76 € 7,49</p> <p>-41% rispetto a Tripliam® il cui costo è di € 12,06, € 11,76 e € 12,49, mentre Lopridam®, Peramind®, hanno il medesimo costo</p>	<p>Terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti già controllati con l'associazione a dose fissa di perindopril/indapamide e amlodipina, assunti alla stessa dose</p>
<p>Rosuvastatina/Acido acetilsalicilico Modificatori dei lipidi in associazione C10BX05</p>	<p>Rosuvastatina /ASA Teva®,</p> <p>28 cps 5 + 100 mg 28 cps 10 + 100 mg 28 cps 20 + 100 mg</p> <p>Classe: A Ricetta: RR</p>	<p>€ 5,35 € 6,50 € 9,60</p> <p>Il costo delle altre specialità (Lugarexia®, Masarov®, Rosuasa®, Rosucetil®) è il medesimo del generico</p>	<p>Prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari come terapia sostitutiva nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i monocomponenti somministrati in concomitanza a dosi terapeutiche equivalenti.</p>
<p>Ticagrelor Antitrombotici B01AC24</p>	<p>Ticagrelor Doc®, Dr Reddy's®, EG®, KRKA®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, Teva®, Zentiva®</p> <p>56 cpr riv 60 mg 56 cpr riv 90 mg</p> <p>Classe: A PT PHT Ricetta: RR</p>	<p>€ 24,90 (Doc®) € 50,67 (tutti gli altri generici)</p> <p>-77% rispetto a Brilique® il cui costo è € 106,68</p>	<p>In co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sindrome coronarica acuta (SCA), o • storia di infarto miocardico (IM) ed un alto rischio di sviluppare un evento aterotrombotico. <p>Le condizioni cliniche e i criteri di rimborsabilità sono esplicitati nel PT.</p>

Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Formoterolo/ beclometasone Adrenergici per aerosolo R03AK08	Formoterolo e Beclometasone Doc® Spray nasale 6 + 200 mcg/erogaz 120 erogaz Classe: A Ricetta: RR	€ 25,00 -31% rispetto a Formodual® e Foster® il cui costo è € 36,02.	Trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta2-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato: <ul style="list-style-type: none"> in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta2-agonisti per via inalatoria a rapida azione usati "al bisogno"; in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con beta2-agonisti a lunga durata d'azione. Il farmaco è indicato negli adulti

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Dimetilfumarato Immunosoppressori L04AX07	Scleryda® Mylan 14 cps 120 mg 56 cps 240 mg Classe A RR Nota AIFA 65 In Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	€ 34,34 € 274,70 (prezzo ex-factory) -74% rispetto a Tecfidera® il cui costo è rispettivamente di € 130,07 ed € 1.040,57	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 13 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR).

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Budesonide	Kynpeygo® EG 120 cps 4 mg ril mod Classe: C Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (nefrologo, internista)	€ 11.025,29	Trattamento di adulti affetti da nefropatia primaria da immunoglobulina A (IgAN) con escrezione proteica urinaria ≥1,0 g/giorno (o rapporto proteine/creatinina nelle urine ≥0,8 g/g).

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Elacestrant	<p>Orsedu® Menarini Stemline Italia Srl</p> <p>28 cpr 86 mg 28 cpr 345 mg</p> <p>Classe H Ricetta RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p>	<p>€ 2.557,08 € 7.671,25 (prezzo ex factory)</p>	<p>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.</p>
Elranatamab	<p>Elrexio® Pfizer</p> <p>Sc 40 mg/ml 1,1 ml Sc 40 mg/ml 1,9 ml</p> <p>Classe H Ricetta OSP Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>€ 2.913,00 € 5.032,00 (prezzo ex factory)</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario che abbiano ricevuto almeno tre precedenti terapie, compresi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che abbiano dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia</p>
Fezolinetant	<p>Veozza® Astellas Pharma</p> <p>30 cpr riv 45 mg</p> <p>Classe C Ricetta RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ginecologo, endocrinologo)</p>	<p>€ 90,30</p>	<p>Trattamento dei sintomi vasomotori (VMS), da moderati a severi, associati alla menopausa</p>

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 15 marzo 2025 al 15 giugno 2025

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

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Riociguat	Adempas® MSD Italia Srl Classe: A/PHT Ricetta: RRL <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 73 del 13.5.2025</i>	Indicato per il trattamento della PAH in pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni e con peso corporeo ≥ a 50 kg, con classe funzionale (CF) OMS da II a III in associazione con antagonisti del recettore dell'endotelina.
Metossipolietilen glicole-epoetina beta	Mircera® Roche Spa Classe: A/PHT Ricetta: RNRL <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Trattamento dell'anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (CKD – Chronic Kidney Disease) in pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 mesi ed inferiore ai 18 anni che passano da un altro agente stimolante dell'eritropoiesi (ESA) dopo che il loro livello di emoglobina è stato stabilizzato con il precedente ESA.
Crizotinib	Xalkori® Pfizer Srl Classe: H Ricetta: RNRL <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Trattamento di pazienti pediatrici (da ≥6 a < 18 anni) con tumore miofibroblastico 2 infiammatorio (Inflammatory Myofibroblastic Tumour, IMT) non resecabile, recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico).
	Xalkori® Pfizer Srl Classe: H Ricetta: RNRL <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 72 del 9.5.2025</i>	Trattamento di pazienti pediatrici (da ≥6 a < 18 anni) con linfoma anaplastico a grandi cellule (Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL) di tipo sistemico recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico).
Nivolumab	Opdivo® Bristol Myers Squibb Classe: H Ricetta: OSP <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato, in associazione a chemioterapia a base di platino, per il trattamento neoadiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva in pazienti adulti con espressione tumorale di PD L1 ≥1%.
	Opdivo® Bristol Myers Squibb Classe: H Ricetta: OSP <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 82 del 9.6.2025</i>	Indicato, in monoterapia, per il trattamento adiuvante di adulti con melanoma allo stadio IIB o IIC (estensione per stadio) o melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa.

<p>Dostarlimab</p>	<p>Jemperli® Glaxosmithkline</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Farmaco con innovatività piena</p> <p><i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 82 del 9.6.2025</i></p>	<p>Indicato, in associazione a carboplatino e paclitaxel, per il trattamento di pazienti adulte affette da cancro endometriale (CE) primario avanzato o ricorrente con deficit del sistema di mismatch repair (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) e che sono candidate per la terapia sistemica.</p>
<p>Talazoparib</p>	<p>Talzenna® Pfizer Srl</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in combinazione con enzalutamide per il trattamento dei pazienti adulti con cancro della prostata metastatico e resistente alla castrazione (mCRPC) e con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e /o somatiche), per i quali la chemioterapia non è clinicamente indicata.</p>
<p>Alectinib</p>	<p>Alecensa® Roche Spa</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA Farmaco con innovatività condizionata</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo completa resezione del tumore in pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo, ad alto rischio di recidiva.</p>
<p>Setmelanotide</p>	<p>Imcivree® Rhythm Pharmaceuticals Ltd</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL Registro di monitoraggio AIFA Farmaco con innovatività piena</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nel trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni.</p>
<p>Relugolix/estradiolo/noretisterone acetato</p>	<p>Ryeqo® Gedeon Richter Italia Srl</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RRL - Nota AIFA 51 Scheda di Prescrizione cartacea</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato in donne adulte in età fertile per il trattamento sintomatico dell'endometriosi in donne con anamnesi di precedenti trattamenti farmacologici o chirurgici per l'endometriosi.</p>
<p>Eculizumab</p>	<p>Soliris® Alexion Pharma Italy</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nel trattamento di bambini affetti da Miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria a partire dai 6 anni di età positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR).</p>
<p>Glecaprevir e pibrentasvir</p>	<p>Maviret® Abbvie Srl</p> <p>Classe: A/PHT Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) nei bambini di età maggiore o uguale a 3 anni.</p>

<p>Carbossimaltoso ferrico</p>	<p>Ferinject® Vifor Fance Sas</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p>	<p>Indicato, per i bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 13, per il trattamento della carenza di ferro, quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • i preparati a base di ferro per via orale sono inefficaci; • i preparati a base di ferro per via orale non possono essere usati; • si ravvisa la necessità clinica di una rapida disponibilità di ferro. <p>La diagnosi della carenza di ferro deve essere effettuata sulla base dei test di laboratorio.</p>
<p>Dalbavancina</p>	<p>Xydalba® Angelini Pharma Italia Spa</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Registro di monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Indicato nel trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI) nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 3 mesi.</p>

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

Dal 15 marzo 2025 al 15 giugno 2025

A cura di: Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Atezolizumab (Tecentriq)	Trattamento del sarcoma alveolare delle parti molli non resecabile, recidivante o refrattario, per i pazienti pediatrici, di età maggiore o uguale ai due anni, come trattamento dalla prima linea in poi e, per i pazienti adulti, come trattamento dalla terza linea in poi.	INSERIMENTO	25/03/2025	Determina del 14/03/2025 pubblicata in G.U. n. 69 del 24/03/2025
Nivolumab (Opdivo) e Brentuximab Vedotin (Adcetris)	Trattamento di pazienti affetti da linfoma primitivo del mediastino (PMBCL) e linfoma della zona grigia (GZL), refrattari alla prima linea di chemioimmunoterapia contenente anticorpo monoclonale anti-CD20 e chemioterapia contenente antracicline.	INSERIMENTO	25/03/2025	Determina del 14/03/2025 pubblicata in G.U. n. 69 del 24/03/2025
Rituximab (originator e biosimilare)	Trattamento della sclerosi sistemica progressiva con interessamento cutaneo.	INSERIMENTO	16/04/2025	Determina del 02/04/2025 pubblicata in G.U. n. 88 del 15/04/2025
Fostemsavir	Trattamento, in associazione ad altri antiretrovirali, di pazienti con infezione HIV e virus multi-resistente (MDR) di pazienti in fallimento virologico, limitatamente alla popolazione pediatrica con età compresa tra i 14 e i 18 anni.	MODIFICA INSERIMENTO (limitazione alla sola popolazione pediatrica 14-18 anni)	14/05/2025	Determina del 30/04/2025 pubblicata in G.U. n. 109 del 13/05/2025
Rituximab	Trattamento del pemfigo grave e refrattario ai comuni trattamenti immunosoppressivi.	MODIFICA INSERIMENTO (esclusione del trattamento del pemfigo volgare)	14/05/2025	Determina del 30/04/2025 pubblicata in G.U. n. 109 del 13/05/2025

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 5495101 - 049 5495119

✉ 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 Denise Bazzani e
la Dott.ssa Roberta Zimol
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 30/06/2025

