

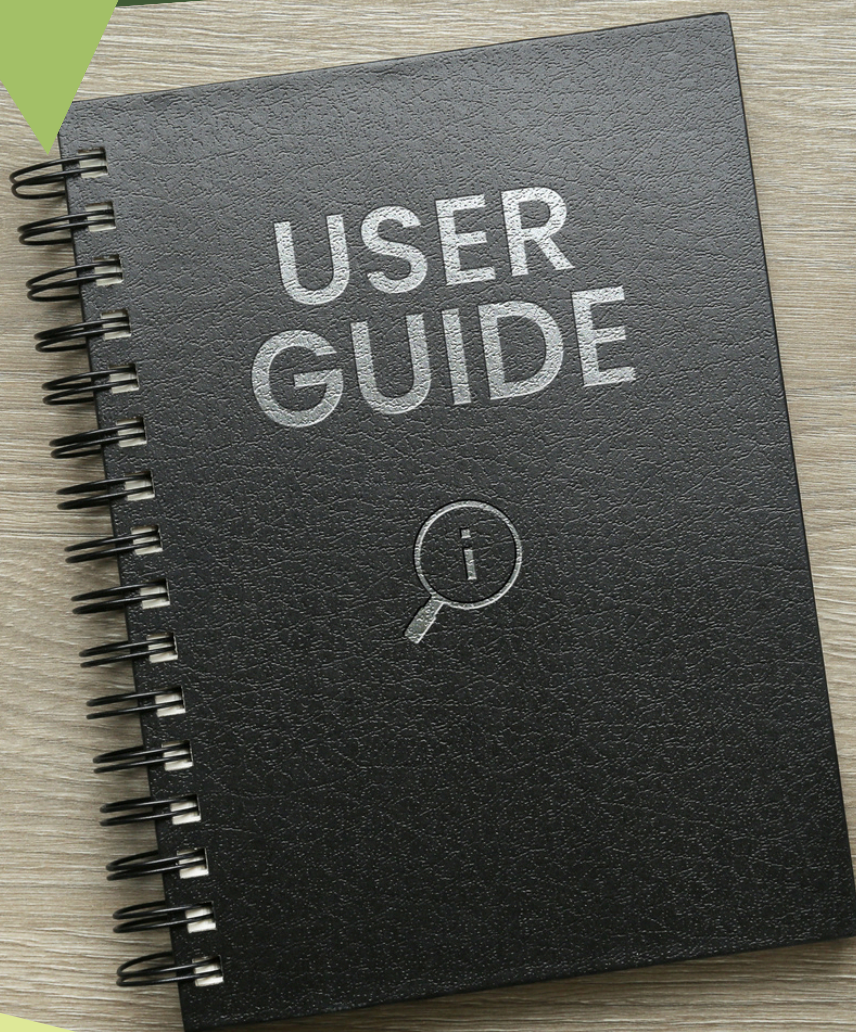


Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 2

APRILE - GIUGNO 2026



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

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

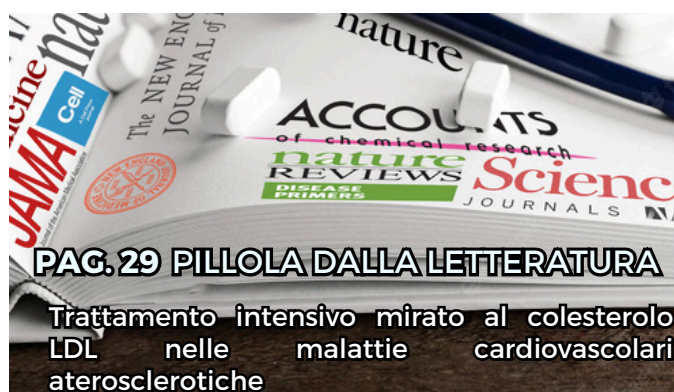
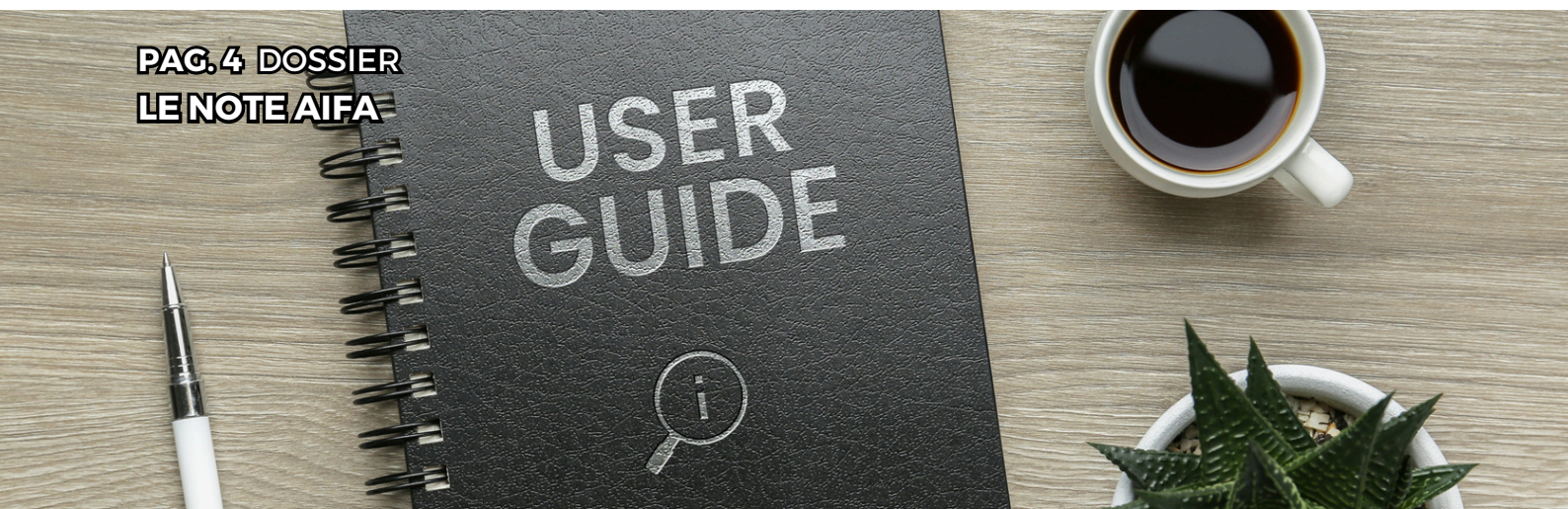
InfoFarma è membro di:



INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

PAG. 4 DOSSIER LE NOTE AIFA



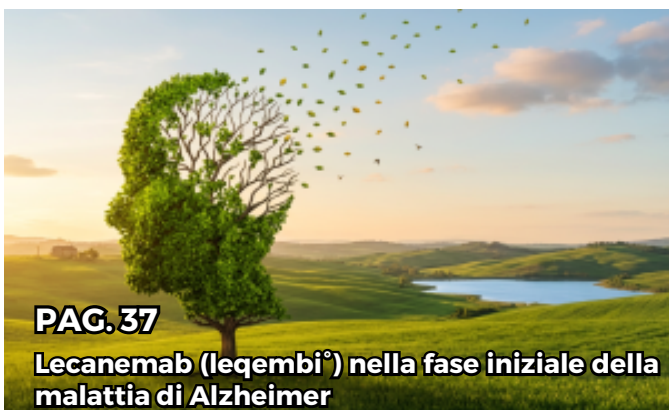
PAG. 29 PILLOLA DALLA LETTERATURA

Trattamento intensivo mirato al colesterolo LDL nelle malattie cardiovascolari aterosclerotiche



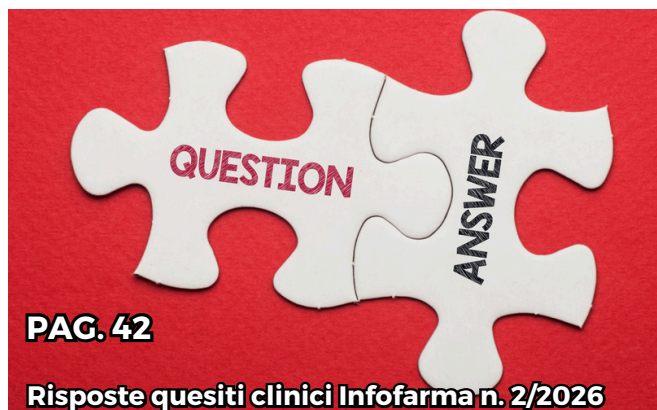
PAG. 35

Semaglutide per via orale (RYBELSUS®) e diabete di tipo 2



PAG. 37

Lecanemab (leqembi®) nella fase iniziale della malattia di Alzheimer



PAG. 42

Risposte quesiti clinici Infofarma n. 2/2026

AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 43	Nuove Entità Terapeutiche (NET) dal 16 marzo 2026 al 15 giugno 2026
PAG. 50	Nuove Indicazioni (NI) dal 16 marzo 2026 al 15 giugno 2026
PAG. 54	Lista farmaci L. 648/96 dal 16 marzo 2026 al 15 giugno 2026

EDITORIALE

Care Lettrici
Cari Lettori

Le Note AIFA rappresentano uno strumento che incrocia farmacologia clinica, medicina basata sulle evidenze scientifiche e sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La loro funzione viene spesso semplificata o fraintesa, in quanto pensate per limitare la facoltà del medico di prescrivere secondo scienza e coscienza. In realtà, esse orientano la prescrizione, definendo le condizioni nelle quali un farmaco può essere rimborsato dal SSN.

La monografia di questo numero nasce dall'esigenza di chiarire un punto tanto essenziale quanto spesso frainteso: non tutto ciò che è prescrivibile, perché rientra nelle indicazioni registrate di un determinato farmaco, è anche rimborsato. I contributi raccolti in questa monografia affrontano questo tema, analizzando alcune delle Note AIFA di rilevante impatto per la pratica clinica.



La nuova Nota AIFA N01 sugli inibitori di pompa protonica, ad esempio, si inserisce nel solco delle più recenti strategie di *deprescribing* e di razionalizzazione terapeutica, affrontando una delle aree storicamente più esposte a inerzia prescrittiva, frequenti cronicizzazioni inappropriate e impatto economico rilevante.

Analoga importanza assumono gli approfondimenti sulle Note 66, 87, 90, e 91, che riguardano scenari clinici molto diversi ma accomunati dalla necessità di governare l'uso dei farmaci secondo criteri rigorosi e fondati sulle migliori evidenze disponibili. Dalla costipazione indotta da oppioidi alla incontinenza urinaria da urgenza su base neurologica, dall'impiego degli ipouricemizzanti nella gotta, alla terapia antinfiammatoria e analgesica nel dolore muscoloscheletrico, emerge un filo conduttore comune: la rimborsabilità non è mai un automatismo, ma l'applicazione di criteri definiti da evidenze scientifiche, valutazioni regolatorie e obiettivi di sanità pubblica.

I casi clinici che completano la monografia traducono i principi sopra richiamati in esempi della pratica quotidiana, mostrando come le Note AIFA costituiscano uno strumento operativo a supporto del ragionamento clinico e delle decisioni prescrittive.

Il messaggio del Dossier del n. 2 di Infofarma è semplice e chiaro: appropriatezza ed equità non sono alternative, così come appropriatezza e sostenibilità non sono in conflitto. Al contrario, un uso rigoroso, critico e consapevole dei farmaci consente di tutelare il paziente e garantire la tenuta del sistema. Pertanto, le Note AIFA non vanno viste come rigide disposizioni regolatorie, bensì come uno strumento di governo clinico, che orienta le scelte prescrittive verso una medicina sempre più appropriata, uniforme e responsabile.

La rubrica **"Pillola dalla letteratura"** di questo secondo numero del 2026 di InfoFarma è dedicata all'analisi dello studio coreano **"Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease - Ez-PAVE"** (N Engl J Med 2026; 394: 1365-75) che indaga se, nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica stabilizzata (ASCVD), una strategia terapeutica finalizzata a raggiungere valori di colesterolo LDL <55 mg/dL sia superiore rispetto a una strategia meno intensiva orientata a valori <70 mg/dL.

In questa edizione della rivista trovano spazio due valutazioni critiche pubblicate sul prestigioso bollettino francese di informazione indipendente Prescrire. Un primo contributo riguarda l'antidiabetico semaglutide – Rybelsus, ora commercializzato nella forma orale per somministrazione quotidiana e destinato ai pazienti, nei quali la metformina non risulta più sufficiente al controllo glicemico. Il tema discusso riguarda i possibili vantaggi della formulazione orale giornaliera vs. quella sottocutanea, somministrata ogni settimana, e la verifica dei potenziali effetti collaterali, in particolare legati alla sostituzione dei vecchi dosaggi con i nuovi.

La seconda valutazione critica riguarda il farmaco Lecanemab - Leqembi®, primo anticorpo monoclonale per il trattamento delle fasi iniziali della Malattia di Alzheimer. In Italia, dopo un primo diniego della rimborsabilità, nella seduta 15-19 giugno 2026 la CSE-AIFA ha confermato la non ammissione alla rimborsabilità sia di Lecanemab - Leqembi® sia del secondo anticorpo monoclonale con la stessa indicazione, Donanemab - Kisunla®.

Le evidenze disponibili relative all'efficacia di Lecanemab sono dubbie, mentre sono accertati gli importanti rischi di lesioni ARIA (Anomalie di Imaging correlate all'Amiloide) ed emorragie intracerebrali di diametro superiore a 1 cm). A fronte dei rischi sopra indicati, è necessario uno stretto controllo dei pazienti nella fase di avvio e durante il trattamento, mediante esami di risonanza magnetica, causando un importante aggravio sui sistemi sanitari (incluse le liste d'attesa).

Completano il numero la sezione dedicata agli **"Aggiornamento sui farmaci"**: Nuove Entità Terapeutiche, Nuove Indicazioni e le Novità incluse nell'elenco di farmaci della L.648/96.

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Buona lettura!

Roberta Joppi
Comitato Scientifico Infofarma

Roberta Joppi

Luca Trentin
Direttore f.f. UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Luca Trentin

1. "Non tutto ciò che è prescrivibile e rimborsabile": le Note AIFA tra appropriatezza e sostenibilità

U. Gallo, F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Aulss 6

Le indicazioni terapeutiche di un medicinale derivano da un processo di valutazione scientifica condotto dall'**Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)** sulla base della documentazione presentata dall'Azienda farmaceutica titolare del prodotto. Quest'ultima deve predisporre e sottoporre all'Autorità regolatoria un dossier completo contenente tutti i dati relativi alla qualità, all'efficacia e alla sicurezza del farmaco, ottenuti attraverso studi preclinici e clinici condotti secondo rigorosi standard scientifici e normativi.

Sulla base dell'analisi di tale documentazione, l'EMA esprime un parere scientifico che può portare al rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) valida in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. Tale autorizzazione consente la commercializzazione del medicinale e ne definisce le indicazioni d'uso approvate, le modalità di impiego e le principali informazioni di sicurezza.

Tuttavia, tale processo autorizzativo europeo non comprende la definizione del prezzo del medicinale né delle condizioni di rimborso da parte dei sistemi sanitari nazionali. Questi aspetti rimangono di competenza delle singole autorità regolatorie dei vari Paesi, che negoziano con l'Azienda farmaceutica il prezzo e l'eventuale rimborsabilità del farmaco sulla base di valutazioni cliniche, economiche e di sostenibilità per il sistema sanitario. In Italia tale funzione è svolta dall'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**, che provvede alla classificazione dei medicinali ai fini della rimborsabilità e alla negoziazione del relativo prezzo con le Aziende produttrici.



Sulla base di tali valutazioni, l'AIFA stabilisce se il medicinale debba essere incluso tra le prestazioni garantite dai **Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)** e quindi essere rimborsato dal SSN. In caso di esito favorevole, il farmaco viene classificato in fascia A o H, quest'ultima riservata all'impiego ospedaliero. Qualora, invece, non siano soddisfatti i requisiti per la rimborsabilità pubblica, il medicinale viene collocato in fascia C e il relativo costo resta a carico del cittadino. Questo processo consente di bilanciare l'accesso alle terapie con la sostenibilità economica del sistema sanitario.



Talvolta l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per un singolo medicinale o per un'intera classe terapeutica, può introdurre specifiche limitazioni alla rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) attraverso l'adozione della cosiddetta "**Nota AIFA**". Tale strumento regolatorio viene utilizzato in particolari contesti clinici e prescrittivi, ad esempio quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni terapeutiche ma solo alcune di esse sono considerate prioritarie ai fini della tutela della salute pubblica (es. Nota AIFA n. 66), quando il trattamento è finalizzato alla prevenzione di eventi o fattori di rischio in specifiche categorie di pazienti (es. Nota AIFA n. 13), oppure quando è necessario circoscrivere la rimborsabilità agli impieghi supportati da solide evidenze scientifiche, evitando utilizzi non appropriati o non adeguatamente documentati (es. Nota AIFA n. 100).

È importante sottolineare che le Note AIFA non hanno l'obiettivo di limitare la libertà prescrittiva del medico, il quale mantiene la facoltà di prescrivere un farmaco secondo scienza e coscienza nel rispetto della normativa vigente. Esse rappresentano piuttosto uno strumento volto a definire le condizioni di rimborsabilità dei medicinali da parte del SSN, fornendo indicazioni di appropriatezza prescrittiva e contribuendo a garantire un impiego razionale delle risorse pubbliche. Alla base di questo sistema vi è il principio secondo cui *"non tutto ciò che è prescrivibile risulta necessariamente rimborsabile"*, soprattutto in un sistema sanitario universalistico come quello italiano che deve conciliare il diritto di accesso alle cure con i principi di uguaglianza, equità e sostenibilità economica.

Va inoltre precisato che AIFA disciplina esclusivamente condizioni d'impiego comprese nelle indicazioni terapeutiche autorizzate e riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del medicinale. Non può pertanto estendere la rimborsabilità a utilizzi off-label, quali indicazioni, dosaggi, modalità di somministrazione o popolazioni di pazienti differenti rispetto a quelle autorizzate. Tali impieghi, pur potendo essere prescritti dal medico sotto la propria responsabilità secondo quanto previsto dalla Legge n. 94/1998 (cosiddetta "Legge Di Bella"), non sono di norma rimborsabili dal SSN, salvo i casi espressamente disciplinati dalla Legge n. 648/1996, che consente l'erogazione a carico del SSN di medicinali utilizzati al di fuori delle indicazioni autorizzate in presenza di specifiche evidenze scientifiche e di un formale provvedimento dell'AIFA.

Key Messages

L'autorizzazione di un farmaco e la sua rimborsabilità sono due processi distinti.

L'EMA valuta qualità, efficacia e sicurezza del medicinale e ne autorizza l'immissione in commercio nell'Unione Europea, mentre l'AIFA decide se e a quali condizioni il farmaco possa essere rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale, sulla base del valore terapeutico, del costo e della sostenibilità economica.

Le Note AIFA non limitano la prescrivibilità del farmaco, ma ne regolano la rimborsabilità.

Le Note definiscono le condizioni in cui il SSN può rimborsare un medicinale all'interno delle indicazioni autorizzate, promuovendo appropriatezza prescrittiva, equità di accesso alle cure e uso sostenibile delle risorse pubbliche. Non possono estendere la rimborsabilità a utilizzi off-label, salvo i casi previsti dalla Legge 648/1996.

Bibliografia:

1. Note AIFA: art. 1, comma 4, D.L. 323/1996, convertito nella Legge 425/1996 e art. 70, comma 2, Legge 448/96.
2. Legge 8 aprile 1998, n. 94. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche e altre misure in materia sanitaria (G.U. n. 82, 9 aprile 1998).
3. Legge 23 dicembre 1996, n. 648. Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e disposizioni per l'erogazione di medicinali a carico del SSN in specifiche condizioni (G.U. n. 300, 23 dicembre 1996).

2. Note AIFA di interesse per la medicina generale

Per il medico di medicina generale, la conoscenza delle Note AIFA riveste un ruolo fondamentale nella pratica clinica quotidiana, in quanto tali disposizioni influenzano direttamente le modalità prescrittive di numerose classi terapeutiche di largo impiego.

Nei paragrafi che seguono saranno analizzate le principali

caratteristiche, gli ambiti di applicazione e gli aspetti prescrittivi delle Note AIFA di maggiore interesse per la medicina generale, con particolare riferimento alle Note di seguito indicate. Per ciascuna Nota saranno riportati l'algoritmo prescrittivo, quale supporto operativo al processo decisionale, ed esempi di casi clinici finalizzati a facilitarne l'applicazione nella pratica quotidiana.

Nota AIFA 13 (vedi dossier 4/2025)

Nota AIFA N01

Nota AIFA 66

Nota AIFA 87

Nota AIFA 90

Nota AIFA 91

*Mettiti alla
prova oggi!*



Scansiona il QR code per il test online: soluzioni a pag. 42

Nota AIFA N01

U. Gallo¹, I. Buscain², A. Giacometti²

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 6 Euganea

2. Medico di Medicina Generale Aulss 6 Euganea

Perché una nuova Nota sugli IPP?

Negli ultimi anni, la letteratura scientifica ha promosso con crescente convinzione strategie volte a ridurre l'impiego prolungato degli inibitori di pompa protonica (IPP), individuandoli tra le classi farmacologiche maggiormente interessate per interventi di deprescribing [1,2]. Il tema è particolarmente rilevante, considerando che gli IPP continuano a rappresentare una delle classi farmacologiche a maggiore impatto prescrittivo ed economico. Secondo il rapporto OsMed 2024, figurano tra i farmaci più utilizzati e con la più elevata spesa nell'ambito delle patologie gastrointestinali. Il loro impiego è particolarmente diffuso nei pazienti anziani e in politerapia, nei quali il trattamento tende spesso a protrarsi nel tempo rendendo più difficile distinguere le reali necessità cliniche dalla semplice "inerzia prescrittiva" [3].

In questo contesto si inserisce la nuova Nota AIFA N01, che si propone innanzitutto di superare il precedente assetto frammentato, nel quale la Nota 1 era dedicata alla definizione dei criteri di rimborsabilità degli IPP per la prevenzione dei sanguinamenti gastrointestinali correlati all'uso di farmaci, mentre la Nota 48 disciplinava il trattamento delle patologie acido-correlate, quali il reflusso gastroesofageo e l'ulcera peptica. La nuova Nota intende rafforzare l'appropriatezza prescrittiva, ponendo particolare attenzione alla scelta del dosaggio e alla corretta durata della terapia [4].

Raccomandazioni e punti di forza della Nota N01

Tra gli aspetti sicuramente apprezzabili della Nota N01 vi è l'allineamento alle principali linee guida internazionali, con la definizione delle durate standard di trattamento per le

diverse condizioni cliniche e la promozione di strategie di sospensione, riduzione o utilizzo on-demand nei pazienti che rispondono alla terapia (soprattutto in riferimento alle patologie “acido-correlate”). Particolarmente rilevante è il richiamo alla rivalutazione clinica periodica nei trattamenti di mantenimento, che rafforza un approccio dinamico alla prescrizione e chiarisce che il follow-up deve essere guidato principalmente dalla valutazione clinica. La Nota valorizza, inoltre, il principio del dosaggio minimo efficace e scoraggia l'impiego cronico in assenza di indicazioni specifiche, favorendo una maggiore appropriatezza prescrittiva, la riduzione delle esposizioni non necessarie e un ruolo più attivo del medico nella gestione a lungo termine della terapia con IPP.

Rispetto alla precedente Nota 1, la nuova Nota N01 non prevede la rimborsabilità del trattamento con IPP in prevenzione primaria nei pazienti in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, indipendentemente

dall'età, salvo la presenza di specifici fattori di rischio, quali la doppia antiaggregazione piastrinica o la concomitante terapia con anticoagulanti o corticosteroidi.

Infine, la Nota N01 rafforza la governance prescrittiva definendo in modo esplicito che i medici specialisti in ambito ambulatoriale e i medici ospedalieri, al momento della dimissione, devono attenersi alle indicazioni contenute nella Nota ai fini della rimborsabilità. Questo contribuisce a uniformare i comportamenti prescrittivi lungo il percorso ospedale-territorio e a garantire maggiore coerenza applicativa dei criteri di rimborso.

Aspetti controversi della Nota N01

Nonostante la recente pubblicazione del documento “Q&A sull'applicazione della Nota N01” [5] da parte di AIFA, permangono ancora alcune perplessità, soprattutto in merito alla rimborsabilità degli IPP per specifiche indicazioni previste dalla Nota, con particolare riferimento alla profilassi dei sanguinamenti farmaco-correlati.

Tabella 1. Indicazioni e dosaggi in Scheda Tecnica per IPP

Indicazione	Omeprazolo	Rabeprazolo	Pantoprazolo	Lansoprazolo	Esomeprazolo
Profilassi primaria e secondaria dei sanguinamenti in <u>patologie «farmaco-correlate»</u> in pazienti alto rischio di sanguinamento ai sensi della Nota N01 in terapia con:					
· FANS	10-20 mg	non in RCP*	20 mg	15-30 mg	20-40 mg
· Doppia antiaggregazione	10-20 mg	non in RCP*	20 mg	15-30 mg	20-40 mg
· Anticoagulanti	non in RCP*	non in RCP*	non in RCP*	non in RCP*	non in RCP*
· Corticosteroidi	non in RCP*	non in RCP*	non in RCP*	non in RCP*	non in RCP*
Profilassi dei sanguinamenti nelle seguenti <u>patologie «acido-correlate»</u>:					
· Reflusso gastroesofageo	10-20 mg	10-20 mg	20 mg	15-30 mg	20-40 mg
· Ulcera peptica	10-20 mg	10-20 mg	40 mg	15-30 mg	20-40 mg
· Eradicazione <i>Helicobacter pylori</i>	10-20 mg	10-20 mg	40 mg	15-30 mg	20-40 mg
· Trattamento delle condizioni ipersecretorie (es. Zollinger Ellison, Barrett)	10-20 mg	10-20 mg	40 mg	15-30 mg	20-40 mg
* RCP = Riassunto Caratteristiche del Prodotto: per queste indicazioni contrassegnati con l'asterisco, gli IPP <u>non sono rimborsati dal SSN</u> (uso “off-label”)					

Su questo punto, la Nota N01 sembra ampliare, rispetto alla precedente Nota 1, i criteri di rimborsabilità includendo anche categorie di pazienti in trattamento con soli anticoagulanti in monoterapia e corticosteroidi, condizioni per le quali non si riscontra un corrispettivo nelle indicazioni autorizzate del medicinale e che si configurano pertanto come utilizzo off-label.

A questo proposito, va ricordato che le Note AIFA

rappresentano uno strumento di appropriatezza prescrittiva finalizzato alla definizione della rimborsabilità a carico del SSN, senza incidere sulle indicazioni terapeutiche autorizzate, le quali restano soggette a specifici e rigorosi percorsi regolatori.

A supporto di quanto esposto, si allega la Tabella 1, utile a sintetizzare i criteri (e i dosaggi) di rimborsabilità degli IPP in relazione a quanto previsto dalla Nota e alle indicazioni registrate.

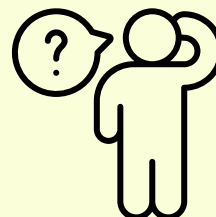


KEY MESSAGES



Razionalizzazione e appropriatezza dell'uso degli IPP. La nuova Nota AIFA N01 risponde all'elevato impatto prescrittivo ed economico degli IPP, promuovendo un uso più appropriato attraverso la definizione di durate standard, dosaggi adeguati, rivalutazioni periodiche e strategie di riduzione o sospensione della terapia.

Presenza di aree di incertezza. Pur rappresentando un passo avanti nella razionalizzazione dell'impiego degli IPP e nel superamento della frammentazione normativa, la Nota N01 introduce alcuni elementi interpretativi critici, in particolare nella profilassi delle patologie farmaco-correlate, come nei pazienti in terapia con anticoagulanti o corticosteroidi in assenza di ulteriori fattori di rischio di sanguinamento (usi "off-label").



Bibliografia:

1. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 5: 354-364.
2. Turner JP, Thompson W, Reeve E, Bell JS. Deprescribing proton pump inhibitors. *Aust J Gen Pract* 2022;11: 845-848.
3. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2024. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/en/-/rapporto-osmed-2024-uso-farmaci-italia (accesso verificato il 14.06.2026).
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota AIFA n. N01. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/en/elenco-note-aifa (accesso verificato il 14.06.2026).
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Q&A sull'applicazione della Nota AIFA N01 per la prescrizione dei farmaci inibitori di pompa. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/en/nota-n01 (accesso verificato il 01.07.2026)

Caso Clinico 1 – Trattamento della Malattia da Reflusso Gastroesofageo (GERD)

Francesco, 52 anni, impiegato, si presenta in studio riferendo da circa tre settimane pirosi retrosternale e rigurgito acido, specialmente dopo i pasti principali. Non riferisce segni di allarme (disfagia, calo ponderale, anemia). È il suo primo episodio.

Secondo la nuova Nota AIFA N01, qual è l'approccio terapeutico più appropriato?

- a) Prescrivere un IPP a dosaggio standard per 4 settimane e rivalutare.
- b) Avviare terapia con IPP per 4-8 settimane; se sintomatico, proseguire a tempo indeterminato.
- c) Avviare terapia con IPP per 4-8 settimane; in caso di risposta, sospendere o ridurre a regime "on-demand".
- d) Prescrivere IPP a vita per prevenire l'esofago di Barrett, data la natura cronica della patologia.

Caso Clinico 2 – Profilassi delle complicanze gravi del tratto GI superiore

Giuseppe, 70 anni, è affetto da ipertensione arteriosa e osteoartrosi del ginocchio. Per il dolore articolare, il paziente assume regolarmente FANS (almeno 3-4 volte a settimana). Non ha una storia pregressa di ulcera o emorragie digestive.

In base alla Nota N01, la prescrizione di un IPP a carico del SSN è rimborsabile?

- a) No, perché non ha una storia pregressa di ulcera peptica.
- b) Sì, perché il paziente ha un'età ≥ 65 anni ed è in trattamento cronico con FANS.
- c) No, la rimborsabilità è prevista solo se assume contemporaneamente anticoagulanti o cortisonici.
- d) Sì, ma solo se si associa la terapia con misoprostolo.

Tabella di Confronto: Cosa cambia realmente?

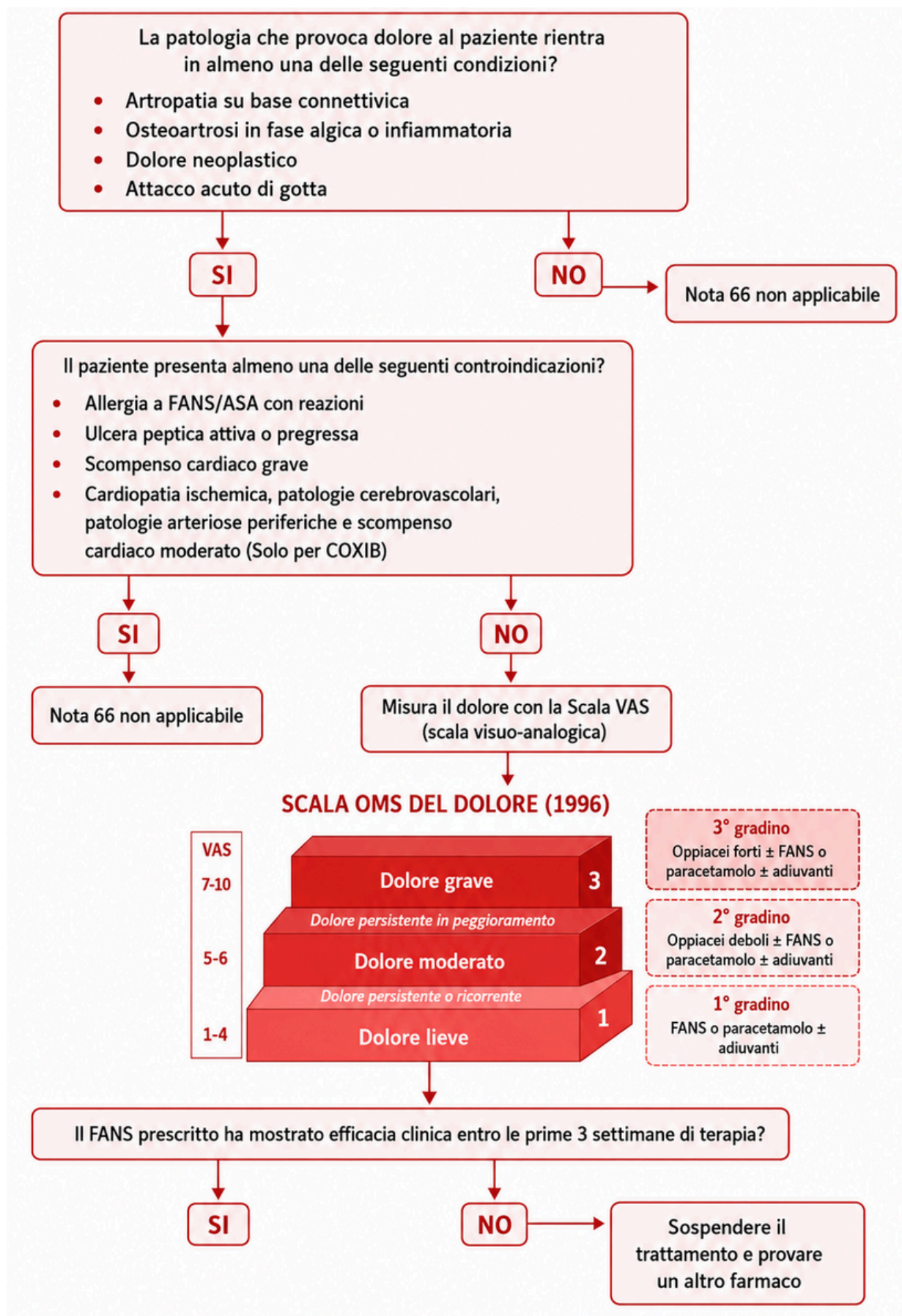
Ambito Clinico	Vecchie Note 01 e 48	Nuova Nota N01
Struttura	Frammentata tra prevenzione (01) e cura (48).	Unificata in un unico documento prescrittivo.
GERD (primo episodio)	Trattamento di 4-6 settimane.	Esteso a 4-8 settimane con obbligo di rivalutazione.
Profilassi Primaria	Criteri generici (es. "età avanzata").	Criteri certi: Età ≥ 65 anni o comorbidità gravi, associati a trattamenti farmacologici specifici
Rivalutazione	Non definita temporalmente per il mantenimento.	Obbligatoria ogni 6-12 mesi per tutte le terapie croniche.

Nota AIFA 66

D. Bazzani¹, R. Zimol¹, A. Cesaro²

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera

2. Medico di Medicina Generale Aulss 9 Scaligera

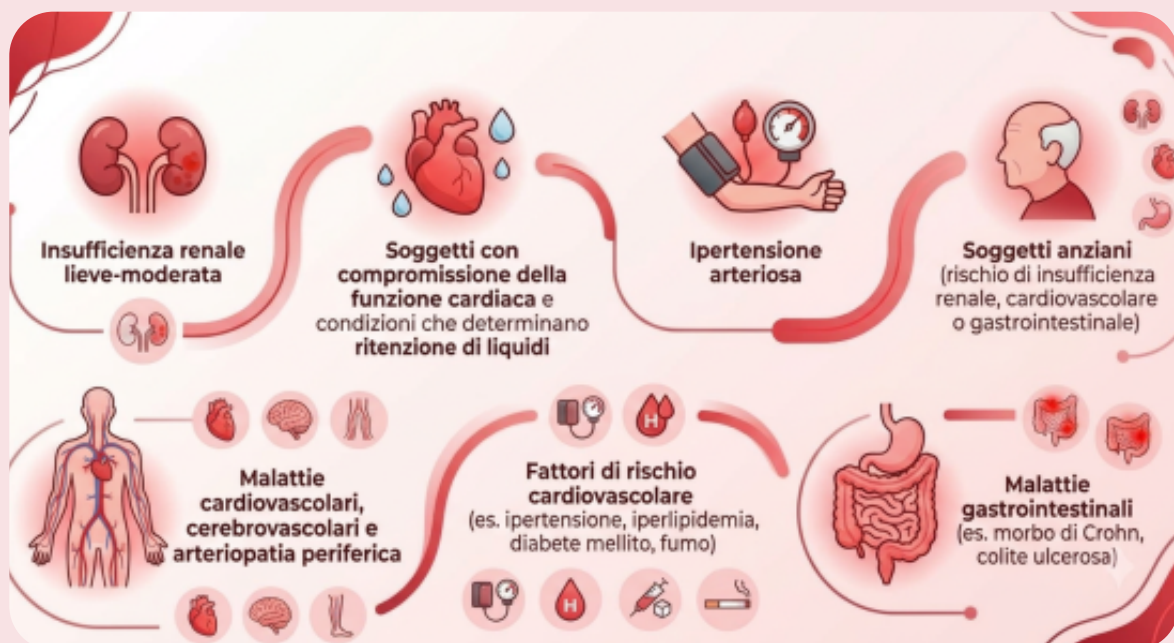


FANS: Guida e rischi

RISCHIO GASTROLESIVO



DA USARE CON CAUTELA IN CASO DI:



TRATTAMENTO IN CASO DI DOLORE ACUTO

USO LIMITATO (BREVE DURATA)

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI
Nimesulide	trattamento di breve durata del dolore acuto
Ibuprofene/Codeina	trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti regolarmente.

Caso Clinico 3 – Osteoartrosi in fase algica/inflammatoria

Claudia di 72 anni presenta dolore al ginocchio destro da circa 3 settimane, con peggioramento durante il cammino e rigidità mattutina inferiore a 30 minuti. All'esame obiettivo il ginocchio appare moderatamente tumefatto e dolente alla mobilizzazione. RX: gonartrosi bilaterale con riduzione della rima articolare mediale.

Anamnesi patologica: ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo 2. Terapia domiciliare: ramipril e metformina. Funzione renale conservata.

Qual è l'approccio farmacologico più corretto?

- a) Iniziare immediatamente terapia cronica con oppioidi
- b) Utilizzare paracetamolo come prima scelta, valutando FANS alla minima dose efficace e per breve durata in caso di persistenza della fase infiammatoria
- c) Prescrivere corticosteroidi sistemici per almeno 30 giorni.
- d) Associare due FANS diversi per aumentare l'efficacia analgesica

USI INAPPROPRIATI DI KETOROLAC

Il ketorolac trometamolo è un FANS ad elevata potenza ed efficacia ampiamente utilizzato nei Pronto Soccorso, in ambito specialistico e in medicina generale, per il controllo del dolore acuto moderato-severo.

La sua efficacia analgesica, paragonabile a quella degli oppioidi a dosi equivalenti, ne ha favorito una diffusione spesso acritica, con sottovalutazione del profilo di rischio. La scheda tecnica lo classifica come analgesico di breve durata (massimo 5 giorni complessivi tra formulazioni parenterali e orali) ed è indicato esclusivamente per il dolore moderato-severo postchirurgico o in caso di colica renale.

Gli effetti collaterali più frequenti sono i sanguinamenti gastrointestinali e il danno renale che risultano più gravi rispetto agli altri FANS. Ne consegue che il suo profilo di sicurezza impone una conoscenza approfondita delle controindicazioni e delle limitazioni d'uso.

Particolare attenzione all'uso del ketorolac va posta nei pazienti anziani >65 anni, in terapia con diuretici, ACE/ARB, con funzione renale ridotta, in caso di ipovolemia (da farmaci, vomito-diarrea, periodi di caldo intenso), in caso di peso <50 kg e <16 anni di età.

Tossicità renale dopo uso prolungato nella terapia del dolore post-operatoria (oltre i 5 giorni max)

Paziente: Maria, 78 anni,

Intervento: artroprotesi d'anca destra

Comorbidità: ipertensione arteriosa, eGFR 55 ml/min e creatininemia 1,1 mg/dL, IRC stadio 3a)

Nel postoperatorio immediato viene impostata terapia analgesica con ketorolac 30 mg IV ogni 12 ore del dolore acuto.

A causa di un protrarsi del dolore, la terapia viene proseguita per 8 giorni (60 mg IV per 4 giorni e 60 mg per os per ulteriori 4 giorni) e la funzionalità renale peggiora con creatininemia 2,4 mg/dL ed eGFR 29 ml/min, IRC stadio 4.

Conseguenze: IRA su IRC causata da una durata della terapia IV oltre i due giorni, durata massima della terapia oltre i 5 giorni (IV + per os) e mancata attenzione alla riduzione dei dosaggi per le persone >65 anni e con ridotta funzionalità renale.

Uso inappropriato per indicazione e durata d'uso

Paziente: Beatrice, 42 anni

Anamnesi patologica remota: emicrania dall'età di 20 anni. Trattata con triptani con discreto successo in passato.

Anamnesi patologica recente: peggioramento della cefalea per frequenza ed intensità resistente a triptani, assume ketorolac in gocce (che trova in casa per averlo usato 6 mesi fa per episodi di coliche renali) 10 mg per os 2/3 volte al giorno per circa 2 settimane.

Sintomatologia attuale: epigastralgia, nausea e 1 episodio di melena. Agli esami di controllo: Hb 9,5 g/dl e creatinina 1,3 mg/dL con eGFR 47 ml/min, IRC stadio 3.



Conseguenze: Alla EGDscopia: ulcera gastrica con segni di sanguinamento recente.

Uso in caso di IRC, anziani >65 anni, ipovolemia, concomitante utilizzo di diuretici e ACE/ARB, per una durata oltre le indicazioni

Paziente: Antonio, 79 anni, affetto da ipertensione arteriosa in terapia con 5 mg di ramipril e 25 mg di HCT oltre a IRC di II° stadio (eGFR 52 ml/min e creatininemia 1,27 mg/dL stadio 3a, risalenti a 3 mesi orsono) si presenta in ambulatorio accompagnato dalla moglie per astenia, oliguria da 3 giorni, edemi declivi e lieve stato confusionale.

Anamnesi patologica recente: a causa di coliche renali recidivanti nelle ultime due settimane il paziente ha assunto autonomamente 20 mg per os 2-3 volte, quasi tutti i giorni, con discreta efficacia e così evitando di recarsi al Pronto Soccorso.



Conseguenze: Agli esami si rileva: creatininemia 3,8 mg/dL ed eGFR 19 ml/min IRC stadio 4, potassio 5,9 mEq/L. Dopo la sospensione del farmaco e idratazione controllata, la funzione renale è migliorata ma si è assestata a valori di creatininemia 1,8 mg/dL ed eGFR 37 ml/min IRC stadio 3b.

Bibliografia:

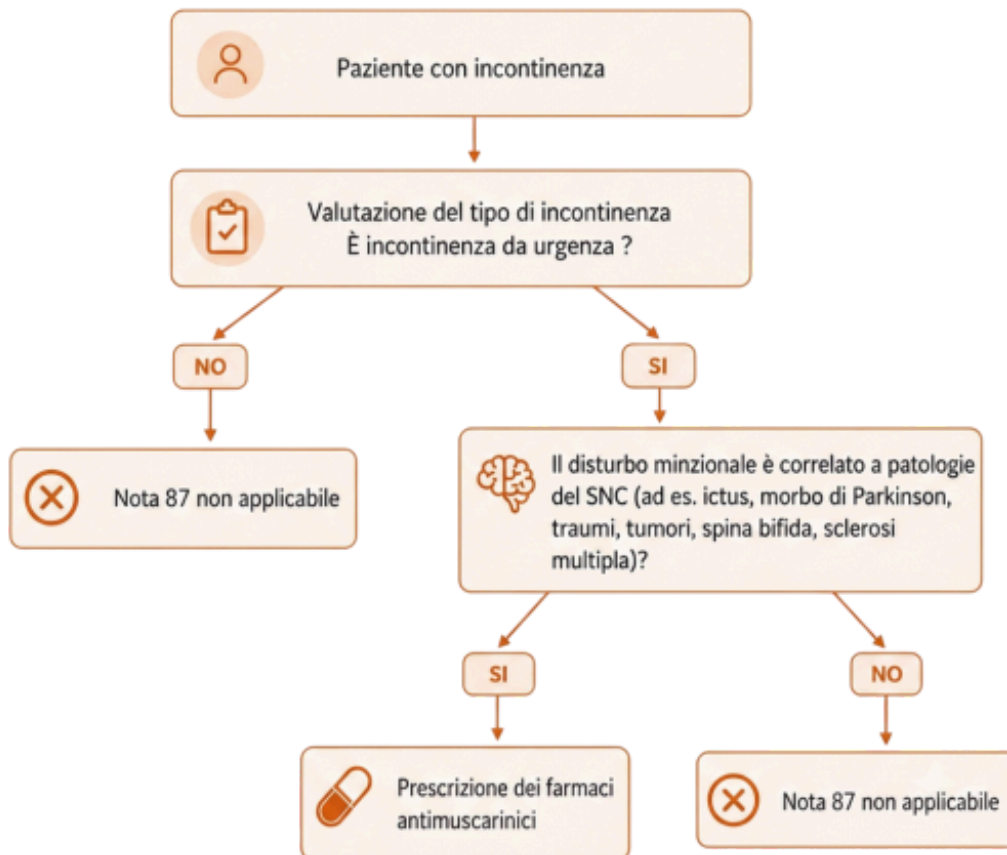
Nota AIFA 66 (G.U. n. 246 del 22/10/2018)

Nota AIFA 87

D. Bazzani¹, R. Zimol¹, A. Moser²

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera

2. Medico di Medicina Generale Aulss 9 Scaligera



Controindicazioni ed effetti avversi

I farmaci antimuscarinici sono controindicati in presenza di glaucoma ad angolo stretto (o altre patologie associate a una diminuzione del deflusso dell'umore acqueo), uropatia da ostruzione, stasi gastrica o altre condizioni di alterata motilità gastrointestinale (ostruzione del tratto gastrointestinale, ileo paralitico, colite ulcerativa, megacolon tossico).

Gli effetti collaterali di tipo colinergico condizionano spesso l'aderenza

terapeutica nel lungo periodo e devono essere attentamente valutati nel corso della terapia soprattutto nei soggetti più anziani.

Inoltre gli antimuscarinici, agendo sul sistema di trasmissione colinergica centrale, possono determinare, nel paziente anziano, un aumento del rischio di compromissione della funzionalità cognitiva e di declino cognitivo associato ad atrofia cerebrale.

GLI EFFETTI AVVERSI DI TIPO COLINERGICO

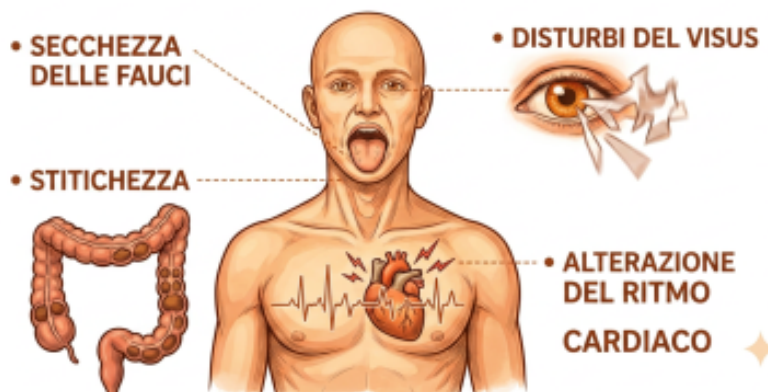
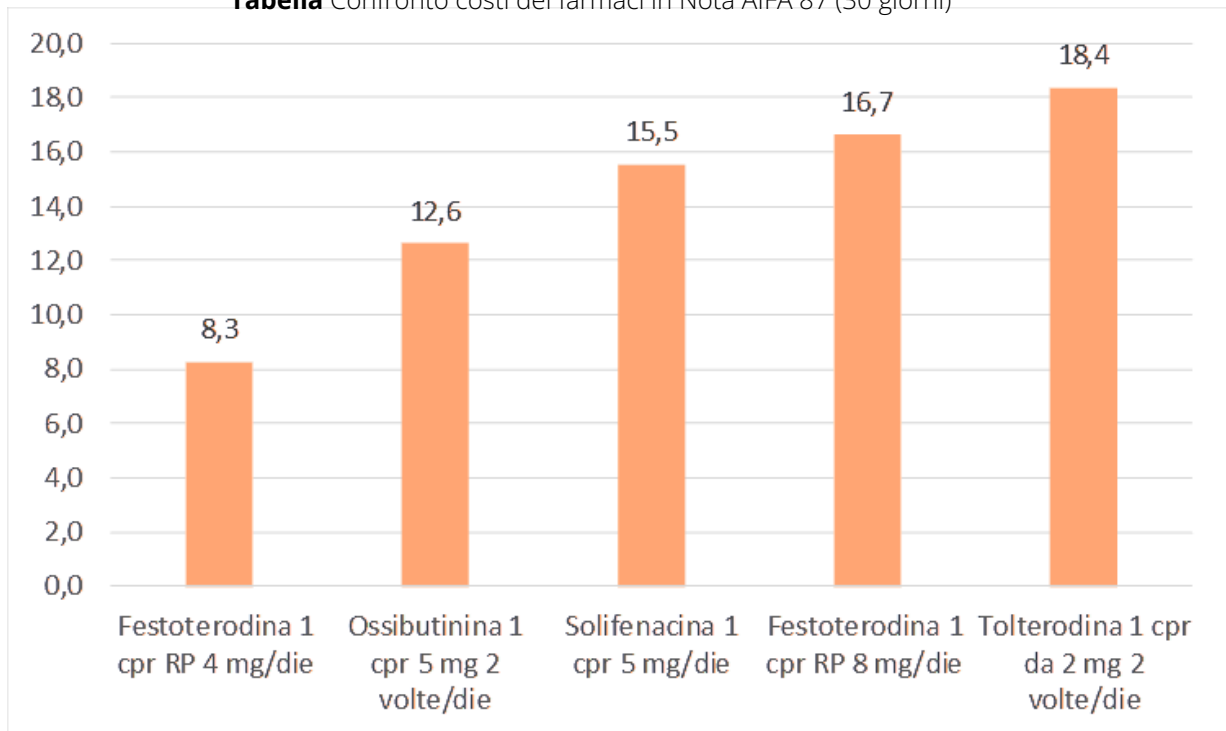


Tabella Confronto costi dei farmaci in Nota AIFA 87 (30 giorni)



Caso Clinico 4 – Rimborsabilità dei farmaci della Nota 87

Il Sig. Antonio, 76 anni, si presenta in studio lamentando la comparsa, da almeno 6 mesi, di un'urgenza minzionale improvvisa e frequente (10-12 episodi al giorno), spesso accompagnata da perdite involontarie di urina prima di raggiungere il bagno. Riferisce inoltre nicturia (3-4 volte per notte).

Il paziente è affetto da ipertensione arteriosa ben controllata, ipertrofia prostatica benigna (IPB) in trattamento con alfa-litici, osteoartrosi diffusa.

Il medico curante prescrive degli approfondimenti:

- ◆ Esame urine e urinocoltura negativi.
- ◆ Ecografia addome che mostra una prostata aumentata di volume ma con residuo post-minzionale minimo
- ◆ PSA invariato

Il diario minzionale tenuto dal paziente conferma episodi di urgenza e frequenza urinaria aumentata.

Il medico formula la diagnosi di incontinenza urinaria da urgenza (Vescica Iperattiva - OAB) e ipotizza che il paziente potrebbe trarre beneficio da una terapia con antimuscarinici che prescrive.

Dopo due mesi il paziente torna a visita, riferendo un miglioramento del disturbo, ma si lamenta del fatto che deve pagare il farmaco che secondo il farmacista potrebbe essere dato con "ricetta rossa".

Qual è il motivo per cui il Sig. Antonio non può ricevere la prescrizione degli antimuscarinici a carico del SSN tramite Nota 87?

- a) Perché il PSA è nella norma
- b) Perché è già in trattamento con alfa-litici
- c) Perché presenta un residuo post-minzionale minimo
- d) Perché la sua incontinenza non è associata a una patologia neurologica prevista dalla Nota AIFA 87.

Bibliografia:

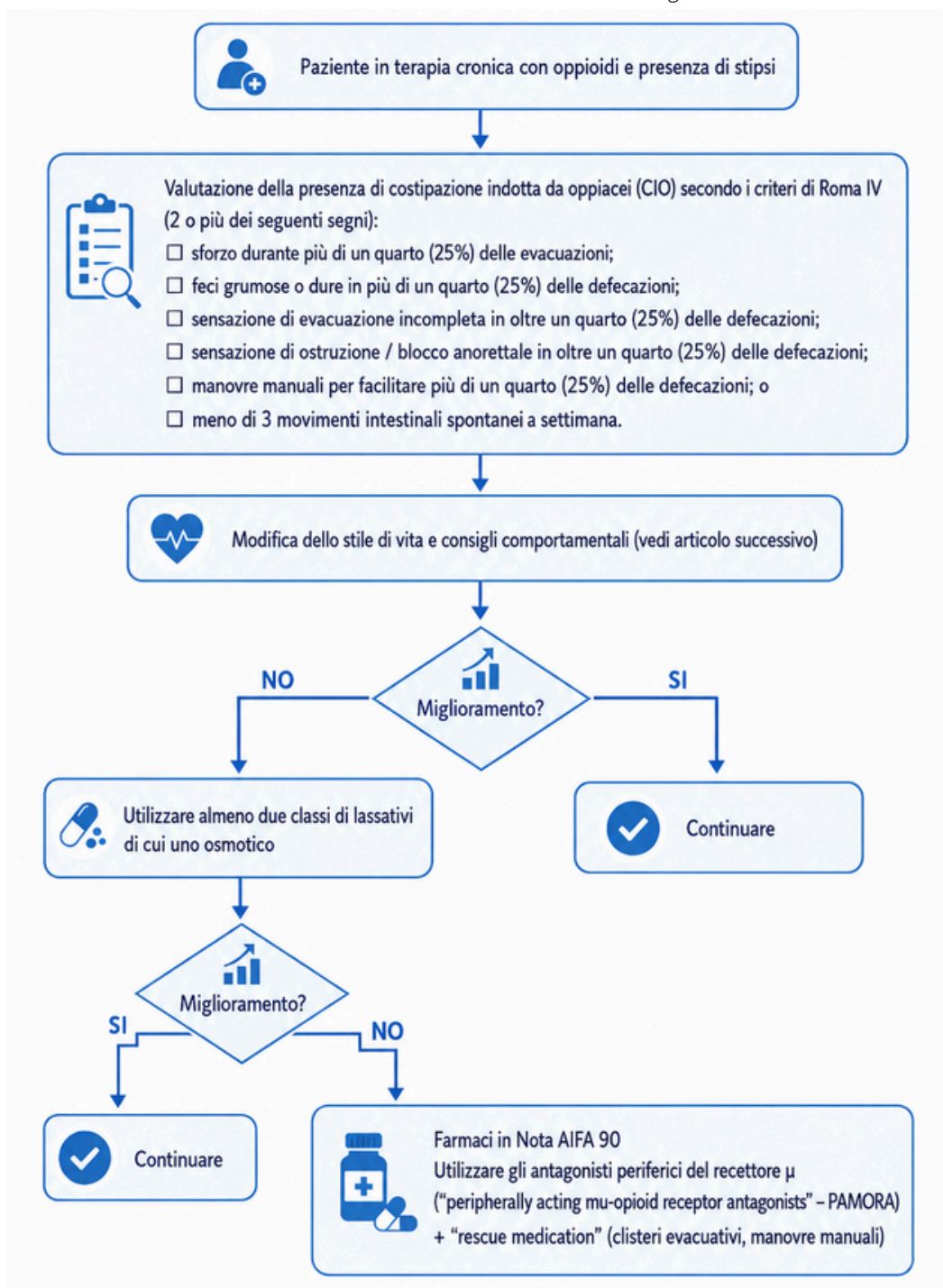
Nota Aifa 87 (G.U n. 60 del 12/03/2024)

Nota AIFA 90

D. Bazzani¹, R. Zimol¹, A. Cesaro²

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera

2. Medico di Medicina Generale Aulss 9 Scaligera



Condizioni per la prescrizione SSN dei PAMORA:

Soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:

1. Terapia cronica e continuativa con oppiacei
2. Resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)

CATEGORIE DI LASSATIVI

Classe	Meccanismo	Principali sostanze
Lassativi di massa (formanti massa)	Assorbono acqua e aumentano il volume delle feci, stimolando naturalmente la peristalsi.	Psyllium, crusca, metilcellulosa
Lassativi osmotici	Richiamano acqua nell'intestino rendendo le feci più morbide e stimolano i movimenti propulsivi del colon	Lattulosio, Macrogol (PEG), sali di magnesio, sorbitolo,
Lassativi emollienti o lubrificanti	Ammorbidiscono le feci e ne facilitano lo scorrimento.	Paraffina liquida (olio minerale), docusato sodico
Lassativi stimolanti (o di contatto o irritanti)	Stimolano direttamente la motilità intestinale e la secrezione di acqua ed elettroliti.	Bisacodile, sodio picosolfato, prodotti derivati da piante quali l'aloe, la cascara e la senna
Lassativi rettali	Agiscono localmente nel retto, favorendo evacuazione rapida.	Supposte e microclismi di glicerina e fosfati di sodio

Tabella Farmaci prescrivibili a carico SSN con Nota AIFA 90

Farmaco	Studi registrativi	Costo 28 giorni
Metilnaltrexone (Relistor®, sc 7 fl 12 mg/0,6 ml)	2 RCT vs placebo (nella maggior parte i pazienti erano oncologici). Induzione dell'evacuazione nelle 4 h successive alla somministrazione: 50% vs 15% del placebo	€ 657*
Naldemedina (Rizmoic® 28 cpr riv 200 mcg)	4 RCT vs placebo (3 su pz non oncologici e 1 su pz oncologici). Dei 3 studi su pz non oncologici, 2 avevano una durata di 3 mesi ed uno di 1 anno. Studi di 3 mesi: % di pz che hanno risposto al trattamento: 48-53% vs 34-35% placebo. Anche nello studio di 1 anno si sono avuti miglioramenti significativi e duraturi dei movimenti intestinali, dei sintomi associati alla costipazione e della QoL. Studio su pz oncologici (durata 2 settimane con estensione in aperto di 3 mesi): % di pz che hanno risposto al trattamento: 71% vs 34% con placebo	€ 69
Naloxegol (Moventig® 30 cpr riv 25 mg) .* Farmaco temporaneamente carente	2 RCT di 3 mesi vs placebo in pz con dolore non correlato al cancro. Prima evacuazione post-dose dopo 8 h vs 41 h dei pz nel braccio placebo. Inoltre si è avuta una migliore risposta in termini di aumento del n. di evacuazioni dopo 12 settimane di trattamento vs placebo.	€ 84

Bibliografia:

Nota Aifa 90 (G.U n. 111 del 30/04/2020)

Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. XII edizione



GUIDA ALLA GESTIONE DELLA STIPSI

NEI PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA E CONTINUATIVA CON OPIOIDI

1

Alimentazione e idratazione

Obiettivo: mantenere le feci morbide e stimolare la peristalsi intestinale:



- **Bere almeno 1,5-2 litri di liquidi** (acqua, tisane, brodi) al giorno, poiché le fibre non possono svolgere la loro funzione senza una adeguata quantità di liquidi.
- **Fibre con moderazione:** aumentare il consumo di frutta (prugne, kiwi, fichi) e verdura cotta (spinaci, bietole) e passati di verdura.
- **Probiotici:** lo yogurt può aiutare a mantenere l'equilibrio della flora batterica.
- **Alimenti da evitare:** riso bianco, limone, banane acerbe e carote cotte (effetto astringente).



2

Consigli comportamentali



- **Sfruttare il ritmo naturale** dedicando un giusto tempo all'evacuazione nei momenti migliori e cioè **15-30 minuti** dopo colazione o dopo i pasti principali.



- **Assumere una posizione corretta**, usando un piccolo sgabello sotto i piedi mentre si è seduti sul WC, poiché sollevando le ginocchia al di sopra delle anche, si facilita fisiologicamente il passaggio delle feci.



- **Attività fisica regolare** facendo una passeggiata quotidiana, anche eventualmente in casa, poiché il movimento aiuta il transito intestinale.



3

Terapia farmacologica

Spesso la dieta, l'idratazione e il movimento non bastano a risolvere la stipsi e diventa necessario ricorrere a farmaci:



- **Non ridurre o sospendere** la dose di oppioide a causa della stipsi
- **Utilizzare lassativi convenzionali** (idrofilici o di massa, lubrificanti, osmotici, emollienti, stimolanti o di contatto) con regolarità e fin dall'inizio della terapia cronica con oppioidi.
- Se la stipsi dovesse non risolversi (oltre i 3 giorni) utilizzando almeno due lassativi convenzionali di cui uno osmotico, secondo i criteri Roma IV, vi è indicazione a utilizzare i PAMORA (antagonisti periferici dei recettori oppioidi) e la "rescue medication" (clisteri evacuativi, manovre manuali).

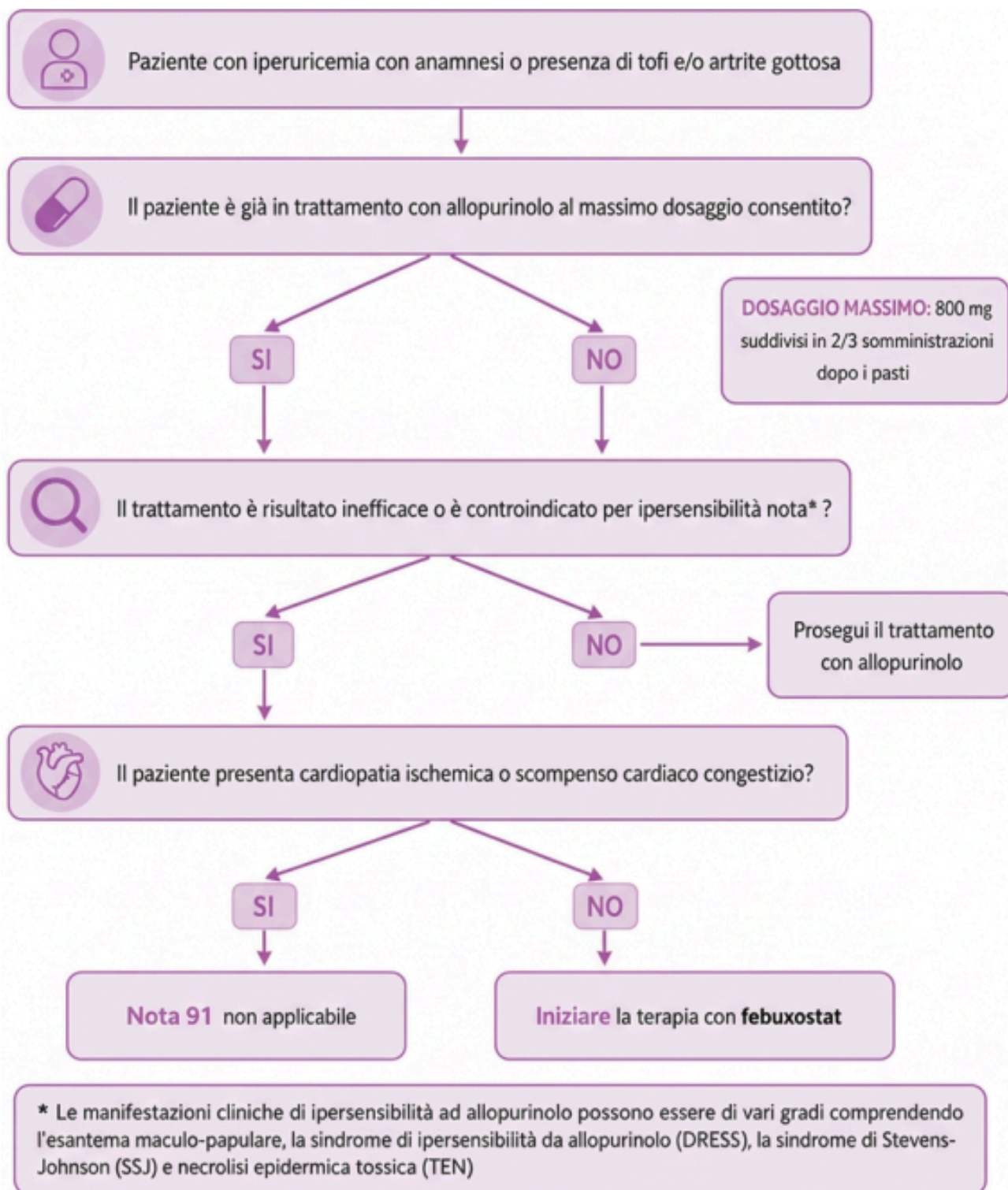


Nota AIFA 91

D. Bazzani¹, R. Zimol¹, A. Moser²

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera

2. Medico di Medicina Generale Aulss 9 Scaligera



Caso Clinico 5 – Rimborsabilità dei farmaci della Nota 91

La signora Maria ha 68 anni, soffre di ipertensione arteriosa, diabete di tipo 2, malattia renale cronica (stadio 3, eGFR 45 ml/min).

La situazione clinica generale è di buon compenso cardio-metabolico anche se presenta un BMI di 28 kg/m² ed è completamente asintomatica per articolazioni (mai avuti attacchi di gotta).

Porta in visione il referto dell'ultima visita diabetologica in cui, a causa di un riscontro di iperuricemia a 10.5 mg/dl, viene consigliato di iniziare terapia con allopurinolo 100 mg/die.

Dopo due mesi la paziente porta gli esami di controllo e l'uricemia è scesa solo a 8.9 mg/d; la paziente lamenta inoltre la comparsa di un lieve rash cutaneo.

Cosa decide di fare il medico di medicina generale?

- a) Sostituire allopurinolo con febuxostat (in nota 91)
- b) Aumentare il dosaggio di allopurinolo a 300 mg
- c) Lasciare la terapia immodificata
- d) Sospendere la terapia con allopurinolo e proporre degli interventi educazionali



Bibliografia:

Nota Aifa 91 (G.U n. 265 del 12/11/2010)

3. Le ex Note AIFA 4 e 84: il nuovo scenario prescrittivo

D. Bazzani, R. Zimol - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Aulss 9

Ex Nota AIFA 4

Dal 7 agosto 2025 è stata abolita la Nota AIFA 4 che limitava la prescrizione, a carico del SSN, di duloxetina, gabapentin e pregabalin al trattamento dei pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie: nevralgia post-erpetica correlabile a Herpes Zoster; neuropatia associata a malattia neoplastica; dolore post-ictus o da lesione midollare; polineuropatie,

multineuropatie, mononeuropatie dolorose; neuropatia diabetica.

Tali farmaci sono ora prescrivibili a carico SSN secondo le indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), senza le limitazioni previste dalla Nota.

Tabella 1. Indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) prescrivibili a carico SSN

Principio attivo	Dolore neuropatico periferico	Dolore neuropatico centrale	Epilessia	Disturbo d'ansia generalizzato	Depressione maggiore
Duloxetina	Si* ✓	No ✗	No ✗	Si ✓	Si ✓
Gabapentin	Si ✓	No ✗	Si ✓	No ✗	No ✗
Pregabalin	Si ✓	Si ✓	Si ✓	No ✗§	No ✗

*Solo per il dolore neuropatico diabetico periferico

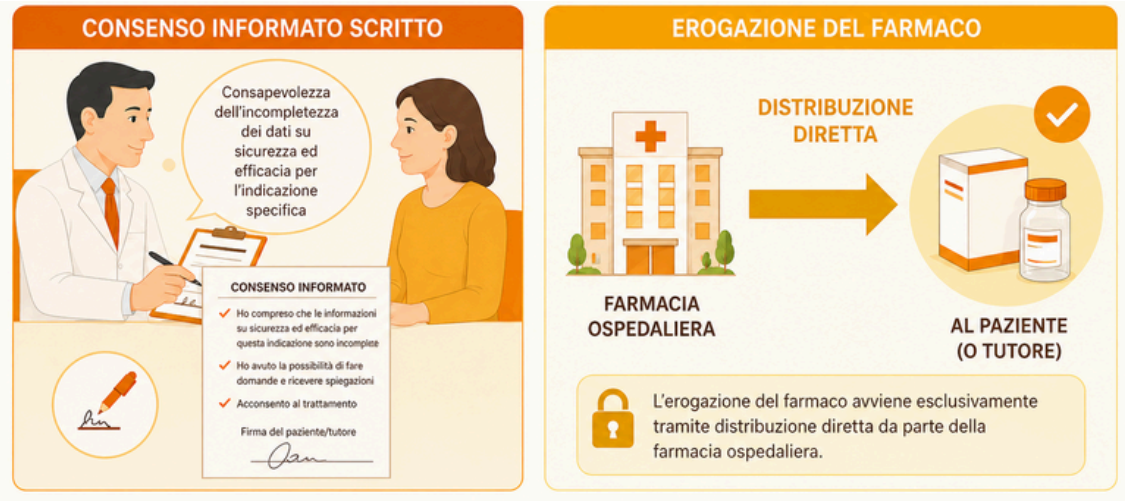
§ L'indicazione è riportata nel RCP, mail farmaco non è rimborsato dal SSN (Fascia C – a totale carico del cittadino).



Il gabapentin è indicato anche per:

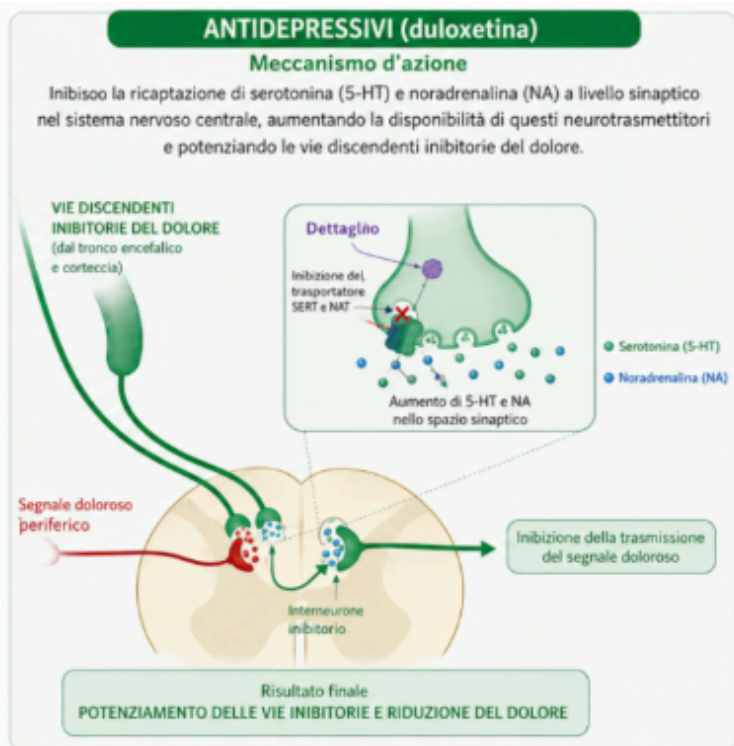
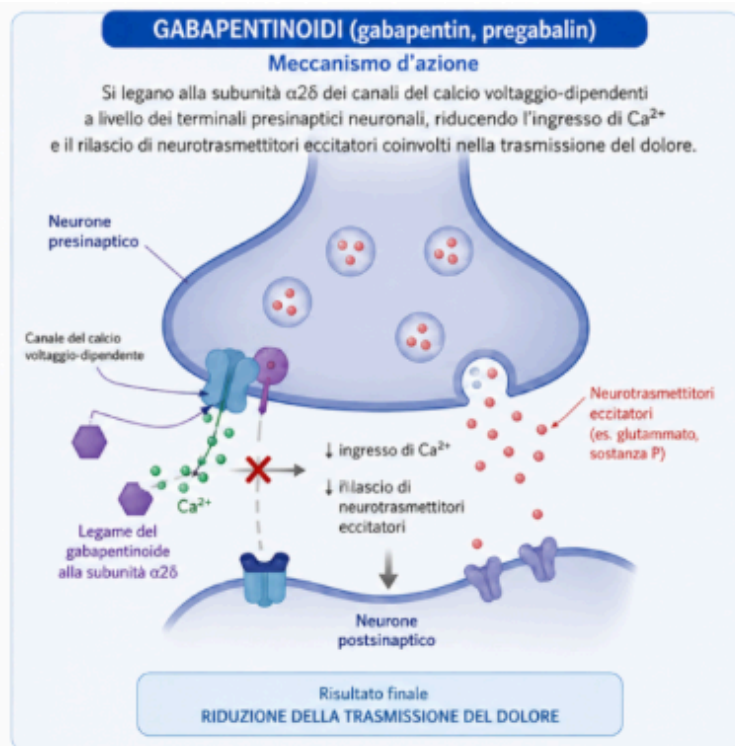
- dolore neuropatico negli adulti (allegato 9 - farmaci off-label in cure palliative (cp) per la popolazione adulta)
- dolore neuropatico o misto in bambini in cure palliative, di età superiore a 2 anni (allegato p10- farmaci off-label in cure palliative (cp) per la popolazione pediatrica)

Tali impieghi rientrano tra gli utilizzi previsti dalla Legge 648/96, in quanto tali indicazioni non sono presenti nel RCP, ma sono supportate da evidenze di letteratura



I gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) agiscono riducendo il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori coinvolti nella trasmissione del dolore, legandosi alle subunità dei canali del calcio voltaggio-dipendenti a livello neuronale. Sono impiegati principalmente nel trattamento delle neuropatie periferiche e della nevralgia post-erpetica.

Al contrario, gli antidepressivi, come la duloxetina, esercitano un'azione analgesica centrale aumentando la disponibilità di serotonina e noradrenalina, neurotrasmettitori coinvolti nel potenziamento delle vie discendenti inibitorie del dolore. La duloxetina trova particolare indicazione nei pazienti con dolore neuropatico diabetico periferico, soprattutto quando associata a sintomi ansioso-depressivi o a disturbi dell'umore.



Bibliografia:

1. Abrogazione della Nota AIFA n. 4. (GU 181/2025)
2. RCP duloxetina
3. RCP gabapentin
4. RCP pregabalin
5. allegato 9 - farmaci off-label in cure palliative (cp) per la popolazione adulta
6. allegato p10- farmaci off-label in cure palliative (cp) per la popolazione pediatrica

Ex Nota AIFA 84

Dal 12 Aprile u.s è stata abolita la Nota AIFA 84 che limitava la prescrizione, a carico del SSN di: aciclovir, famciclovir, valaciclovir e brivudina, in soggetti che presentavano specifiche condizioni correlate all'infezione da virus Herpes Simplex e virus Varicella – Zoster (VZV).

Tali farmaci sono ora prescrivibili a carico SSN, secondo le indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), senza le limitazioni previste dalla Nota.

Tabella 1. Indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) prescrivibili a carico SSN nei soggetti adulti

Principio attivo	Trattamento della varicella	Trattamento delle infezioni da Herpes Zoster	Trattamento delle infezioni da Herpes Zoster oftalmico	Trattamento delle infezioni da virus Herpes Simplex (HSV) della cute e mucose e soppressione delle infezioni da HSV	Trattamento delle infezioni da virus Herpes Simplex genitale primo episodio e episodi ricorrenti e soppressione herpes genitale ricorrente	Profilassi dell'infezione e della malattia da Cytomegalovirus (CMV)
Paziente immunocompetente						
Aciclovir	Si ✓	Si ✓	No ✗	Si ✓	Si ✓	No ✗
Famciclovir	No ✗	Si ✓	Si ✓	No ✗	Si ✓	No ✗
Valaciclovir	No ✗	Si ✓	Si ✓	Si* ✓	Si ✓	Si ✓
Brivudina	No ✗	Si ✓	No ✗	No ✗	No ✗	No ✗
Paziente immunocompromesso						
Aciclovir	Si ✓	Si ✓	No ✗	Si§ ✓	Si§ ✓	No ✗
Famciclovir	No ✗	Si ✓	No ✗	No ✗	Si** ✓	No ✗
Valaciclovir	No ✗	Si ✓	No ✗	Si* ✓	Si ✓	Si ✓
Brivudina	No ✗	No ✗	No ✗	No ✗	No ✗	No ✗

*indicato anche per il trattamento e la soppressione di infezioni oculari ricorrenti dell'HSV

** indicato solo per gli episodi ricorrenti e per la soppressione dell'herpes genitale

§ nei soggetti immunocompromessi indicato solo nel trattamento delle infezioni da HSV e nella profilassi delle infezioni da HSV

Indicazioni nei soggetti pediatrici

Aciclovir è indicato nei bambini e adolescenti per il trattamento:



- della varicella
- delle infezioni da Herpes Simplex e per la profilassi delle stesse nei soggetti immunocompromessi

Valaciclovir è indicato negli adolescenti (≥ 12 anni) per:

- il trattamento del primo episodio di herpes genitale, delle infezioni ricorrenti e nella soppressione dell'herpes genitale ricorrente nei soggetti immunocompetenti
- il trattamento e la soppressione di infezioni oculari ricorrenti dell'HSV
- la profilassi dell'infezione e della malattia da CMV conseguente a trapianto d'organo solido

Poiché il trattamento delle infezioni da Herpes Zoster nel paziente immunocompetente è l'indicazione che accomuna tutti i principi attivi, si riporta il **confronto costi** (Tabella 2) per un soggetto adulto calcolato sul prezzo di riferimento indicato nella lista di trasparenza, per un **ciclo di trattamento (7 giorni)**.

Si specifica che valaciclovir è erogato attraverso il canale della DPC (nella tabella è indicato il costo in convenzionata).
Per la maggior biodisponibilità e per il costo è preferibile, quanto possibile, privilegiare l'utilizzo di valaciclovir.

Tabella 2. Confronto costi per ciclo di un trattamento in caso di Herpes Zoster nel paziente adulto immunocompetente

		Posologia	Conf (n.)	Costo trattamento (€)*
Aciclovir	cpr	800 mg 5 volte DIE, no durante la notte per 7 die	1	25,04
	sosp OS	10 ml 5 volte DIE, no durante la notte	4	55,6
Brivudina	cpr	125 mg/DIE per 7 die	1	49,12
Valaciclovir	cpr	1000 mg 3 volte DIE per 7 die	1	59,82 in DPC medicinale a minor costo
Famciclovir	cpr	500 mg 3 volte DIE per 7 die	1	92,26

* Calcolato considerando il prezzo di riferimento in lista di trasparenza

Per l'avvio della terapia delle infezioni da Herpes Zoster, la tabella 3 riporta le tempistiche indicate nelle rispettive schede tecniche.

Tabella 3. Tempistiche per avviare la terapia in caso di Herpes Zoster

Aciclovir	La terapia va iniziata subito dopo la comparsa dell'infezione, infatti il trattamento ottiene risultati migliori se instaurato all'apparire delle prime lesioni
Famciclovir	Dopo la diagnosi, avviare la terapia non appena possibile
Valaciclovir	La terapia va iniziata non appena possibile dopo la diagnosi. Non vi sono dati sul trattamento iniziato dopo più di 72 ore dalla comparsa dell'eruzione cutanea dello Zoster
Brivudina	Avviare la terapia il prima possibile, preferibilmente entro 72 ore dalla comparsa delle prime manifestazioni cutanee o 48 ore dalla comparsa della prima vescicola.

Bibliografia:

- 1.Abrogazione della Nota AIFA n. 84. (GU 84/2026)
- 2.RCP aciclovir
- 3.RCP famciclovir
- 4.RCP valaciclovir
- 5.RCP brivudina
- 6.Gallery® - Farmadati

4. Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC) nella Fibrillazione Atriale Non Valvolare: la Nota AIFA 97

D. Bazzani¹, R. Zimol¹, L. Trentin¹, R. Joppi²

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera

2. UOC Servizio Farmaceutico Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

La Nota AIFA 97 disciplina la prescrizione e la rimborsabilità degli anticoagulanti orali (DOAC e AVK) nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), consentendone la prescrizione sia agli specialisti sia ai Medici di Medicina Generale. A seguito della Determina AIFA n. 821/2026, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 144 del 24 giugno 2026, **è stata abrogata** la scheda di prescrizione e di valutazione per i farmaci soggetti alla Nota in oggetto. Tale disposizione entrerà in vigore dal 9 Luglio 2026.

Rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK), questi farmaci consentono una gestione più semplice della terapia poiché non è necessario monitorare routinariamente l'INR e grazie ad una minore influenza delle variazioni dietetiche sull'effetto anticoagulante.

Rimane tuttavia fondamentale una corretta selezione dei pazienti e un monitoraggio periodico delle condizioni cliniche che possono influenzarne sicurezza ed efficacia.

La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e la scelta del trattamento anticoagulante deve essere personalizzata che tenga conto di una valutazione complessiva del paziente e, in particolare, che consideri il rischio tromboembolico, quello emorragico, la funzionalità renale ed epatica, le possibili interazioni farmacologiche, le caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci e gli aspetti di sostenibilità economica.

L'identificazione dei pazienti candidabili alla terapia anticoagulante si basa, principalmente, sulla valutazione del rischio trombo-embolico mediante score CHA₂DS₂-VASc (Fig 1) e del rischio emorragico (Tab 1).

Figura 1. Calcolo del punteggio CHA₂DS₂-VASc

Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1
Ipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1
Età ≥75 anni	+2
Età 65-74 anni	+1
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dl o trattamento con antidiabetici	+1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, Arteriopatia periferica	+1
Sesso Femminile	+1
Nessuno dei precedenti	0

Punteggio CHA ₂ DS ₂ VASc ₂ totale	Eventi cardioembolici per 100 pz./anno (IC)
0	0.78 (0.58-1.04)
1	2.01 (1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21.50 (18.75-24.64)
8	22.38 (16.29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)

Punteggio CHA₂DS₂VASc₂

≤4: basso/moderato rischio tromboembolico (TE)

>4: alto rischio TE.

Tabella 1. Fattori di rischio emorragico

Modificabili	Potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insufficienza renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	Growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insufficienza epatica*	pregresso stroke	fattori genetici	Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
alcolismo	Piastrinopenia / Piastrinopatia *	dialisi/trapianto renale	-	-

*Difetto di funzionalità piastrinica

La terapia anticoagulante dovrà avvenire nei pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc, rispettivamente, ≥ 2 , se maschi, e ≥ 3 , se femmine.

La somministrazione a dosaggio fisso rappresenta uno dei principali vantaggi dei DOAC rispetto agli AVK. Tuttavia, è importante il controllo periodico (almeno semestrale) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o l'eventuale sospensione del trattamento.

Infatti, la somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo, con conseguenti complicanze emorragiche, in caso di ridotta eliminazione del farmaco (Tabella 2). Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani, nei quali la funzione renale può essere ridotta o fluttuante, in rapporto alla presenza di altre patologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc). In occasione del controllo periodico sarà necessario verificare la comparsa di eventuali episodi emorragici, maggiori o minori, o di modifiche dei trattamenti associati.

Tabella 2 - Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO

Principio attivo	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Profarmaco	No	Sì	No	No	No
Biodisponibilità	Elevata	3-7%	66% a digiuno 100% con i pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	-	Sì	parziale	No	No
Metabolizzazione da CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)	Sì (<10%)
Effetto del cibo sull'efficacia	Forte	Assente	Presente (assumere con i pasti)	Assente	Assente
Emivita plasmatica T _{1/2}	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) alle proteine plasmatiche	98%	35%	85%	90%	55%
Tmax (h)	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio alla scomparsa dell'effetto (funzione renale conservata)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

Si riportano di seguito i dosaggi e le modalità di somministrazione dei NAO/DOAC nella FANV (Tabella 3).

Tabella 3: Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/DOAC nella FANV

	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOXABAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 10, 15 e 20 mg
 Posologia standard	150 mg x2/die	5 mg x2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
 Posologia in popolazioni particolari	■ età >80 anni oppure, se associato a verapamil: 110 mgx2/die ■ fra i 75 e 80 anni - in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure - aumentato rischio di sanguinamento Decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220/die) Controindicato se: VFG* <30 ml/min	■ In presenza di 2 delle seguenti caratteristiche: - Età >80 anni, - Peso <60 kg, - Creatinina >1,5 mg/dl 2,5 mg x 2/die VFG 15-29 ml/min: 2,5 mg x 2/die Non raccomandato se: VFG* <15 ml/min	In caso di: ■ insuff. renale moderata o grave (VFG* 15-50 ml/min) ■ peso <60 kg ■ associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) 30 mg/die Non raccomandato se: VFG* <15 ml/min o in dialisi	In caso di: ■ insuff. renale moderata (VFG* 30-49 ml/min) oppure ■ insuff. renale grave (VFG* 15-29 ml/min) 15 mg/die Usare con cautela se: VFG* 15-29 ml/min Non raccomandato se: VFG VFG* <15 ml/min
 Assorbimento Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall'integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO
 Antidoto	Sì: idarucizumab	Sì:andexanet	Sì:andexanet	Sì:andexanet

*calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, i quattro DOAC possono essere considerati sostanzialmente sovrapponibili.

Tali farmaci presentano caratteristiche farmacocinetiche differenti che possono orientare la scelta clinica.

E' importante sottolineare che i DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi maggiormente efficaci, rispetto agli AVK nel ridurre il rischio di ictus ed embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV. Inoltre, sono risultati più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica.

A tal proposito, la Nota AIFA 97 individua alcune categorie di pazienti nei quali il trattamento con DOAC può essere preferibile rispetto agli AVK:

- ▶ per pazienti già in trattamento con AVK con una scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR;
- ▶ per pazienti in AVK e con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

Sul piano economico, i diversi DOAC presentano costi differenti, legati al diverso stato di copertura brevettuale. Poiché la Nota AIFA 97 considera i diversi DOAC sostanzialmente sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza nella maggior parte dei pazienti con FANV, in assenza di specifiche condizioni cliniche che orientino la scelta verso una molecola specifica, è importante tener conto del tema relativo alla sostenibilità economica.

In particolare, rivaroxaban e dabigatran, avendo già perso la copertura brevettuale, presentano, prezzi inferiori e, in un'ottica di governo della spesa farmaceutica, la preferenza per il farmaco a minor costo, quando clinicamente appropriato, consente di liberare risorse utilizzabili per altre aree assistenziali senza compromettere la qualità delle cure.

A tal proposito, si ricorda quanto indicato nel Decreto della Direzione Farmaceutico, Protesica, Dispositivi Medici della Regione del Veneto, n. 12370 del 02/04/2026, che nel definire i limiti di costo per l'anno 2026, stima un potenziale risparmio di circa 462.000 € per il Servizio Sanitario Regionale, incrementando dal 21% al 30% la percentuale di pazienti naive con i NAO a minor costo (dabigatran e rivaroxaban).

Conclusioni

I DOAC rappresentano oggi il trattamento di riferimento per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale non valvolare. La scelta della molecola deve essere individualizzata sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, considerando funzionalità renale, rischio emorragico, aderenza terapeutica, interazioni farmacologiche e comorbidità.

Quando non sussistono specifiche motivazioni cliniche che orientino verso una determinata molecola, il criterio della sostenibilità economica può assumere un ruolo rilevante nel processo decisionale. **In tale contesto, l'utilizzo delle alternative a minor costo rappresenta una scelta coerente con i principi di appropriatezza prescrittiva, sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale e uso efficiente delle risorse pubbliche.**



Bibliografia:

1. Nota AIFA 97 – Gazzetta Ufficiale n. 144 del 24 giugno 2026
2. Decreto della Direzione Farmaceutico, Protesica, Dispositivi Medici della Regione del Veneto n. 12370 del 02/04/2026

Studio Ez-PAVE

Trattamento intensivo mirato al colesterolo LDL nelle malattie cardiovascolari aterosclerotiche*

Yong-Joon Lee

*N Engl J Med 2026; 394: 1365-75

Nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica stabilizzata (ASCVD) una strategia terapeutica finalizzata a raggiungere valori di colesterolo LDL <55 mg/dL è superiore rispetto a una strategia meno intensiva orientata a valori <70 mg/dL?

Autori: Battaglia A.¹, Bazzani D.², Joppi R.³

1. MMG ; 2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS9 ; 3. UOC Servizio Farmaceutico Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Criteri di inclusione



Pazienti adulti (19-80 anni), con ASCVD, comprendente:

- SCA
- angina stabile
- cardiopatia ischemica stabile
- pregressa rivascolarizzazione coronarica o periferica
- ictus ischemico
- TIA
- arteriopatia periferica

Risultati

follow-up mediano = 3 anni

Caratteristiche soggetti arruolati:

- Età media: 64,4 anni, sesso maschile: 79%
- 54-57% SCA, 68% pregresso intervento rivascolarizzazione;
- Livello mediano LDL 76 mg/dL



End point 1

-33% S.I vs S.C
(6,6% vs 9,7%; HR 0,67;
[IC 95% 0,52-0,86]; p= 0,002).

Perdita al Follow-Up : 0,2%

Safety

Sostanziale sovrapposibilità del profilo di tollerabilità tra i due gruppi

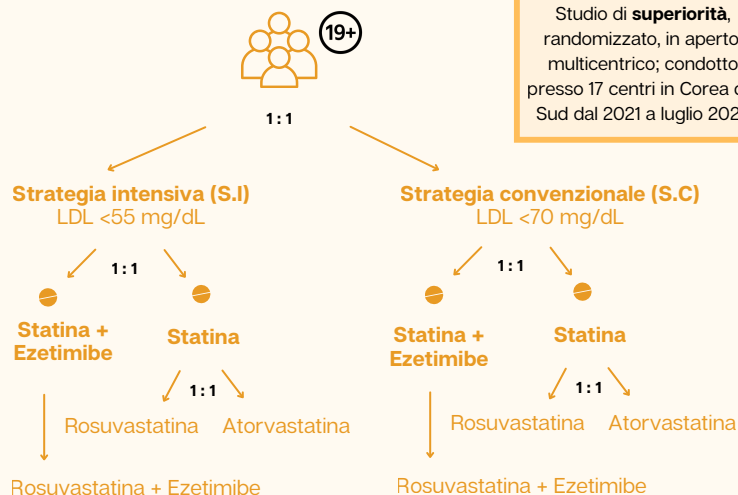
Interruzione/riduzione terapia: 2,8%

Conclusioni degli autori

Negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, una strategia terapeutica mirata a raggiungere livelli di colesterolo LDL <55 mg/dL ha determinato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori rispetto a un target <70 mg/dL, senza un aumento rilevante degli eventi avversi.

I risultati supportano le più recenti linee guida che raccomandano target LDL più stringenti nei pazienti ad alto o altissimo rischio cardiovascolare.

Materiali & Metodi



Trial design



Studio di **superiorità**, randomizzato, in aperto, multicentrico; condotto presso 17 centri in Corea del Sud dal 2021 a luglio 2022

Outcome primario



- morte per cause cardiovascolari
- infarto miocardico non fatale
- ictus non fatale
- qualsiasi rivascolarizzazione o ricovero per angina instabile

Commenti ai risultati

- Sono state randomizzate soglie terapeutiche di LDL e non specifici farmaci
- Trial molto vicino alla pratica reale. I clinici potevano modulare la terapia ipolipemizzante con aggiustamenti progressivi della terapia
- **Random allocation:** i due bracci presentano una buona omogeneità delle caratteristiche cliniche e terapeutiche iniziali
- Follow-up di 3 anni per valutare eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria in soggetti ad alto rischio
- Dati analizzati secondo ITT
- Trial investigator-initiated, ovvero promosso sulla base di un interesse della pratica clinica reale

Vantaggi

Vs

Limiti

- Sovrapposizione biologica degli effetti delle terapie ipolipemizzanti: pazienti assegnati alla strategia intensiva finiva per collocarsi in un range lipidico simile a quello del gruppo convenzionale
- Endpoint physician driven: la rivascolarizzazione non dipende unicamente dalla storia naturale della malattia, ma anche dalla soglia diagnostica e interventistica dei clinici
- I risultati sugli endpoint fatali appaiono deludenti



Trattamento intensivo mirato al colesterolo LDL nelle malattie cardiovascolari aterosclerotiche

Yong-Joon Lee, *N Engl J Med* 2026; 394:1365-75



Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Autori: A. Battaggia¹, D. Bazzani², R. Joppi³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

3. UOC Servizio Farmaceutico Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Quesito clinico

Nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica stabilizzata (ASCVD) una strategia terapeutica finalizzata a raggiungere valori di colesterolo LDL <55 mg/dL è superiore rispetto a una strategia meno intensiva orientata a valori <70 mg/dL?

Popolazione, disegno del trial, outcome

Lo studio Ez-PAVE è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di superiorità, condotto in 17 Centri della Corea del Sud. Sono stati arruolati 3.048 pazienti di età compresa tra 19 e 80 anni con malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata, comprendente precedente sindrome coronarica acuta (SCA), angina stabile, cardiopatia ischemica stabile, pregressa rivascolarizzazione coronarica o periferica, ictus ischemico, TIA o arteriopatia periferica. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a una strategia terapeutica con target di colesterolo LDL <55 mg/dL (strategia intensiva) oppure <70 mg/dL (strategia convenzionale). Inoltre, i pazienti di ciascun gruppo sono stati sottoposti a una seconda assegnazione casuale, con un rapporto 1:1, per ricevere uno dei due regimi terapeutici: monoterapia con statine o terapia combinata con statine più ezetimibe. I pazienti assegnati al gruppo in monoterapia con statine sono stati ulteriormente assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a uno dei due tipi di statine: rosuvastatina o atorvastatina. I pazienti assegnati al gruppo in terapia combinata hanno ricevuto rosuvastatina insieme a ezetimibe.

Al basale, la popolazione tra i due gruppi è risultata ben bilanciata: età media $64,4 \pm 9,0$ anni, circa 79% maschi, 54-57% con SCA pregressa (nel 68% con pregresso intervento di rivascolarizzazione). Il livello mediano di LDL al basale era 76 mg/dL.

Il follow-up mediano è stato di tre anni. L'endpoint primario composito comprendeva morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, qualsiasi rivascolarizzazione o ricovero per angina instabile. Gli endpoint secondari includevano le singole componenti dell'endpoint primario e ulteriori outcome cardiovascolari compositi.

Gli endpoint di sicurezza comprendevano diabete di nuova insorgenza, peggioramento del controllo glicemico, eventi muscolari correlati alle statine che portavano ad una modifica della dose o del regime terapeutico, diagnosi di cancro, intervento di cataratta, alterazioni della funzionalità epatica e renale e incremento della creatin-chinasi.

Lo studio non confrontava un singolo farmaco, ma due differenti strategie terapeutiche basate sul raggiungimento di specifici target lipidici. Per ottenere il target assegnato erano consentite statine ad alta intensità, ezetimibe e, se necessario, inibitori di PCSK9.

Nel gruppo intensivo l'utilizzo di terapie ipolipemizzanti aggiuntive è stato significativamente più frequente: il 50% dei pazienti era stato assegnato a ezetimibe già al momento della randomizzazione.

Tutte le analisi primarie sono state condotte secondo il principio *intention-to-treat*, mentre gli outcome *time-to-event* sono stati valutati mediante analisi di sopravvivenza e modelli di Cox.

Inoltre, sono state condotte analisi di rischio competitivo e analisi pre-specifiede in sottogruppi definiti in base a caratteristiche demografiche (età, sesso, BMI) e cliniche (pregressa ASCVD, ipertensione, diabete, malattia renale cronica e livelli basali di LDL).

Risultati principali del trial

I pazienti sono stati arruolati tra gennaio 2021 e luglio 2022 e seguiti per circa tre anni (follow-up mediano).

Durante il follow-up, la strategia intensiva ha determinato più frequentemente il raggiungimento dei target lipidici (56 mg/dL nel gruppo intensivo e 66 mg/dL nel gruppo convenzionale) e un maggiore utilizzo di terapia ipolipemizzante combinata. Ad un mese la % dei pazienti con statine ad alta intensità era del 53,5% nel gruppo intensivo e del 36% nel gruppo target convenzionale. A tre anni tali percentuali sono diminuite, passando, rispettivamente, al 48% e 32%. Nel gruppo intensivo il 50% dei pazienti aveva iniziato ezetimibe già alla randomizzazione, arrivando al 67% dopo tre anni.

Risultati di efficacia

La strategia intensiva ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito cardiovascolare, con un'incidenza del 6,6% nel gruppo intensivo vs 9,7% nel gruppo convenzionale pari a una riduzione relativa del rischio del 33% (HR 0,67; IC95% 0,52-0,86; $p=0,002$).

La differenza assoluta di rischio è risultata pari a circa 3,1%, con un numero necessario di pazienti da trattare (NNT) di circa 32 pazienti in 3 anni per prevenire un evento cardiovascolare maggiore.

Il beneficio è risultato coerente tra i principali sottogruppi clinici e si è mantenuto stabile lungo tutto il periodo di osservazione.

La perdita al follow-up è risultata minima (0,2%), indicando un'elevata completezza dei dati.

Non vi è stata nessuna differenza tra i due gruppi nella mortalità



Risultati di sicurezza

Circa 3,6% dei pazienti ha interrotto o ridotto la terapia ipolipemizzante nonostante il mancato raggiungimento del target di colesterolo, principalmente per eventi avversi (2,8%). Non sono emerse differenze significative tra strategia intensiva e convenzionale per la maggior parte degli eventi avversi attesi. In particolare, non è stato osservato un incremento di diabete di nuova insorgenza, peggioramento del controllo glicemico, presenza di sintomi muscolari che hanno portato a modifiche della dose o del regime terapeutico, alterazioni della funzionalità epatica o renale o diagnosi di tumore.

L'analisi quantitativa ha evidenziato una sostanziale sovrapponibilità del profilo di tollerabilità tra i due gruppi, nonostante il maggiore impiego di terapia combinata nel gruppo intensivo (ezetimibe 66,6% vs 57% e PCSK9 2,3% vs 0,9%).

L'unico segnale differenziale statisticamente significativo riguarda la creatinina sierica, con una minore incidenza di incremento nel gruppo intensivo (1,2% vs 2,7%; $p=0,004$), dato di interpretazione clinica incerta e non associato a eventi renali maggiori.

Conclusioni degli autori

Negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, una strategia terapeutica mirata a raggiungere livelli di colesterolo LDL <55 mg/dL ha determinato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori rispetto a un target <70 mg/dL, senza un aumento rilevante degli eventi avversi.

I risultati supportano le più recenti linee guida che raccomandano target LDL più stringenti nei pazienti ad alto o altissimo rischio cardiovascolare.



Funding

Lo studio è stato finanziato dal *Cardiovascular Research Center* della Corea del Sud e dall'azienda Yuhan. I finanziatori non hanno partecipato alla progettazione dello studio, all'analisi dei dati né alla stesura del manoscritto.



PUNTI DI FORZA

IL TRIAL RANDOMIZZA SOGLIE E NON FARMACI

Il trial presenta una caratteristica metodologicamente originale e relativamente rara: sono state randomizzate "soglie terapeutiche LDL" e non specifiche molecole farmacologiche.

Questo approccio possiede una forte rilevanza concettuale, perché permette di testare direttamente il paradigma biologico "*lower is better*", separando l'effetto del target lipidico dagli eventuali effetti pleiotropici delle singole molecole.

In molti trial storici sulle statine la riduzione degli eventi potrebbe teoricamente essere attribuita, almeno in parte, a meccanismi farmacologici diversi dalla semplice riduzione dell'LDL. Al contrario, lo studio Ez-PAVE si prefigge di valutare direttamente l'ipotesi biologica legata all'intensità del controllo lipidico.

TRIAL PRAGMATICO CON FORTE VALIDITA' ESTERNA

Ez-PAVE è stato costruito come trial pragmatico, molto vicino alla pratica clinica reale. I clinici potevano modulare la terapia ipolipemizzante utilizzando: diverse tipologie di statine; ezetimibe; eventuali i-PCSK9; aggiustamenti progressivi della terapia.

Se da un lato tale approccio riduce la "pulizia biologica" del confronto, dall'altro aumenta notevolmente la trasferibilità dei risultati alla pratica corrente. In altre parole, il trial non studia l'efficacia ideale di un farmaco in condizioni artificiali, bensì l'efficacia reale di una strategia di gestione lipidica intensiva in pazienti reali. Ciò rappresenta un vantaggio molto importante dal punto di vista della sua validità esterna.

BUON BILANCIAMENTO BASALE TRA I DUE BRACCI

Il principale punto di forza resta il disegno randomizzato e controllato. Infatti, la randomizzazione costituisce il miglior strumento disponibile per ridurre il confondimento basale, noto e ignoto, e garantire comparabilità prognostica tra i gruppi. Inoltre, i due bracci posti a confronto, presentano una buona omogeneità delle caratteristiche cliniche e terapeutiche iniziali, suggerendo un efficace bilanciamento ottenuto dalla *random allocation*. Questo aspetto rappresenta un importante elemento di validità interna.

DURATA ADEGUATA DEL FOLLOW-UP

Un follow-up mediano di circa tre anni appare ragionevole per valutare eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria, quindi in soggetti ad alto rischio.

Probabilmente insufficiente ad evidenziare effetti convincenti sulla mortalità totale, è, comunque, adeguato ad osservare differenze nella progressione clinica della malattia aterosclerotica.

ANALISI ITT

I dati raccolti sono stati analizzati secondo il principio dell'*Intention To Treat* (ITT) che preserva i vantaggi della randomizzazione e riduce il rischio di distorsioni legate ad eventuali crossover e a mancata aderenza al trattamento. In un RCT, questo elemento rappresenta un importante requisito di qualità metodologica.

CONFLITTI DI INTERESSE

Pur in presenza di finanziamento industriale da parte della ditta Yuhan, il trial Ez-PAVE viene dichiarato come *investigator-initiated* (ovvero promosso sulla base di un interesse della pratica clinica reale) e gli autori affermano esplicitamente che sponsor e finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nel disegno, nell'analisi, nell'interpretazione dei dati o nella decisione di pubblicazione.



PUNTI DI DEBOLEZZA

ESISTE SOVRAPPOSIZIONE BIOLOGICA DEGLI EFFETTI DELLE TERAPIE IPOLIPIDEMIZZANTI

L'interpretazione dei risultati lipidici del trial richiede particolare attenzione, in quanto il contrasto biologico reale tra i due gruppi appare molto meno netto di quanto suggerirebbe la semplice distinzione tra target LDL <55 mg/dL e target <70 mg/dL.

Infatti, a tre anni solamente il 60,8% dei pazienti assegnati alla strategia intensiva aveva effettivamente raggiunto il target previsto di LDL <55 mg/dL, mentre ben l'85,2% di essi aveva, comunque, raggiunto valori <70 mg/dL, ovvero l'obiettivo assegnato al gruppo di controllo. Parallelamente, nel gruppo di controllo (conventional-targeting), il 68,1% dei pazienti aveva raggiunto LDL <70 mg/dL.

Questo significa che una quota molto ampia dei pazienti assegnati alla strategia intensiva finiva biologicamente per collocarsi in un range lipidico molto simile a quello del gruppo convenzionale.

In altri termini, il trial non ha prodotto due popolazioni nettamente separate sul piano biologico, ma due distribuzioni LDL ampiamente sovrapposte, come confermato anche dagli intervalli interquartili dei valori raggiunti (48–67 mg/dL nel gruppo intensivo vs. 58–76 mg/dL nel gruppo convenzionale).

ALL' ENDPOINT PRIMARIO CONTRIBUISCONO PESANTEMENTE ENDPOINT PHYSICIAN DRIVEN

Le rivascolarizzazioni rappresentano il principale contributo quantitativo al vantaggio osservato nell'endpoint composito primario: 72 eventi nel gruppo *intensive-targeting* contro 113 nel gruppo *conventional-targeting*.

In un trial open-label, come è il caso di Ez-PAVE, questo dato è particolarmente delicato, perché la rivascolarizzazione è un endpoint almeno in parte *physician-driven*, ovvero non dipende unicamente dalla storia naturale della malattia, ma anche dalla soglia diagnostica e interventistica dei clinici.

Pertanto, è plausibile che i pazienti assegnati al target LDL meno aggressivo siano stati percepiti come "meno protetti" o a maggior rischio residuo e, proprio per questo, sottoposti a follow-up più attento, un maggior numero di indagini coronarografiche e di procedure di rivascolarizzazione.

Questo meccanismo configurerebbe un possibile **performance/detection bias**, capace di aumentare artificialmente il numero di eventi nel braccio convenzionale. Inoltre, un maggior ricorso a procedure invasive potrebbe generare anche eventi secondari correlati alla procedura, inclusi piccoli infarti peri-procedurali, amplificando ulteriormente il divario tra i gruppi.

Ne deriva che una parte del beneficio osservato sul composito primario potrebbe non riflettere esclusivamente un effetto biologico della riduzione più intensa dell'LDL, ma anche differenze nella gestione clinica post-randomizzazione indotte dalla conoscenza del gruppo assegnato.

NESSUN EFFETTO SULLA MORTALITA'

Il protocollo dello studio specificava esplicitamente che non sarebbe stato applicato alcun aggiustamento per confronti multipli. Pertanto, gli endpoint secondari, le analisi dei singoli componenti del composito e le *subgroup analyses* devono essere interpretati come analisi esplorative e non *confirmatory*.

Infatti, come abbiamo visto analizzando altri RCT, in presenza di numerosi confronti statistici, l'assenza di una procedura formale di controllo dell'errore alfa globale aumenta il rischio di risultati nominalmente significativi dovuti al caso. Questo aspetto assume particolare rilevanza in un trial nel quale il beneficio osservato appare trainato soprattutto da endpoint procedurali e *physician-driven*.

I risultati sugli endpoint fatali appaiono deludenti, come già osservato in molti trial recenti su strategie ipocolesterolemizzanti intensive.



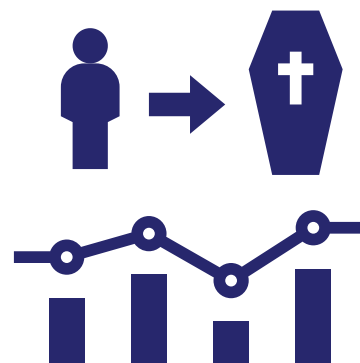
Analogamente, nel trial Ez-PAVE non emerge alcuna chiara riduzione della mortalità cardiovascolare: 15 eventi nel gruppo intensivo vs. 18 nel gruppo convenzionale, con HR 0,83 (IC95% 0,42–1,65).

Analogamente, la mortalità generale risulta pari a 31/1.526 nel braccio intensivo e 29/1.522 nel braccio convenzionale, corrispondente ad un RR di circa 1,07 (IC95% 0,65–1,76).

La mortalità non cardiovascolare, calcolabile sottraendo i decessi cardiovascolari dalla mortalità totale, risulta pari, rispettivamente a 16 eventi nel gruppo intensivo e 11 nel gruppo convenzionale, con RR di circa 1,45 (IC95% 0,67–3,11). Tale dato non è statisticamente significativo e non consente inferenze causali, ma rappresenta comunque un segnale inquietante e sfavorevole che indebolisce la coerenza biologica di una lettura semplicistica del paradigma "lower is better".

Probabilmente, sarebbe stato più convincente, dal punto di vista clinico e metodologico, tarare il campione su un endpoint meno vulnerabile rispetto a decisioni mediche post-randomizzazione, quale il composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale. In realtà, questo endpoint è stato effettivamente analizzato come endpoint secondario e ha mostrato un risultato favorevole, HR 0,63 (IC95% 0,41–0,96); tuttavia, questo endpoint non era quello su cui era dimensionato lo studio e, anche considerandolo da solo, la potenza statistica offerta da un campione di 3.048 pazienti, garantisce unicamente il 58,5%.

In sintesi, Ez-PAVE supporta l'ipotesi che una strategia LDL più aggressiva riduca un composito di eventi cardiovascolari prevalentemente non fatali e procedurali, ma non dimostra una riduzione della mortalità totale.



CONCLUSIONI

Ez-PAVE rappresenta un trial metodologicamente interessante e concettualmente importante perché tenta di testare direttamente il paradigma biologico “lower is better” randomizzando target LDL anziché singole molecole farmacologiche. Inoltre, lo studio possiede alcuni elementi di qualità non trascurabili — randomizzazione adeguata, buon bilanciamento basale, approccio pragmatico e analisi ITT — che ne sostengono la validità generale e la rilevanza clinica.

Tuttavia, la robustezza inferenziale delle conclusioni appare significativamente indebolita da alcune criticità metodologiche.

In primo luogo, il trial è open-label e utilizza un endpoint composito fortemente influenzato da componenti physician-driven, in particolare le rivascolarizzazioni e i ricoveri per angina instabile. Proprio le rivascolarizzazioni costituiscono il principale contributo quantitativo al vantaggio osservato, rendendo plausibile un ruolo importante di performance bias legato a differenze di gestione clinica post-randomizzazione.

In secondo luogo, la separazione biologica reale tra i gruppi appare relativamente modesta e caratterizzata da ampia sovrapposizione delle distribuzioni dei valori di LDL. La differenza mediana di soli 10 mg/dL (56 vs 66 mg/dL) si accompagna, infatti, a un beneficio clinico quantitativamente molto superiore rispetto a quello

prevedibile sulla base dei dati della metanalisi CTT [CTT 2012], con una riduzione relativa osservata circa cinque volte maggiore rispetto a quella teoricamente attesa.

Questa discrepanza indebolisce la plausibilità che il risultato sia spiegato esclusivamente dalla differenza lipidica ottenuta.

Ulteriore elemento di debolezza è rappresentato dall'assenza di benefici convincenti sugli endpoint fatali. Né la mortalità cardiovascolare né la mortalità totale mostrano riduzioni statisticamente persuasive, mentre emerge addirittura un segnale numericamente sfavorevole per la mortalità non cardiovascolare, pur non significativo ai livelli di confidenza abituali.

In conclusione, i risultati dello studio Ez-PAVE suggeriscono che una gestione LDL più aggressiva possa ridurre alcuni eventi cardiovascolari compositi. Tuttavia, la modalità, con cui tali risultati sono stati ottenuti, la natura degli endpoint dominanti e l'assenza di chiari benefici sulla mortalità impongono una interpretazione prudente e metodologicamente critica.

Pertanto, lo studio Ez-PAVE appare più convincente come studio pragmatico di strategia terapeutica che come prova definitiva a sostegno del paradigma biologico “lower is better”.

Bibliografia:

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet* 2012; 380: 581–9



SEMAGLUTIDE PER VIA ORALE E DIABETE DI TIPO 2

Profilo tradotto da: Sémaqlutide oral (Rybelsus®) et diabète de type 2

Prescrire Avril 2026, n. 510

<https://www.prescrire.org/sommaire-de-la-revue-prescrire/prescrire-avril-2026>



RYBELSUS®: compresse 1,5 mg, 4 mg, 9 mg

ATC: A10BJ – Analoghi del recettore GLP-1

TITOLARE AIC: Novo Nordisk

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: A-PHT

REGIME DI FORNITURA: RR

NOTA AIFA: 100

SCHEDA DI PRESCRIZIONE: Sì

Le domande principali



In alternativa alla metformina o quando il suo effetto è insufficiente, la semaglutide orale assunta quotidianamente offre un miglioramento rispetto alla semaglutide somministrata tramite iniezione sottocutanea settimanale?

Cos'altro sappiamo dei suoi effetti collaterali?

Dati disponibili e valutazione clinica

Nei pazienti con diabete di tipo 2, il farmaco ipoglicemizzante di prima scelta rimane metformina [1]. Quando non è sufficiente, l'aggiunta di semaglutide (un agonista del GLP-1), somministrato mediante iniezione sottocutanea settimanale, è un'opzione che riduce la frequenza degli eventi cardiovascolari, soprattutto quando il rischio cardiovascolare è elevato [1,2].

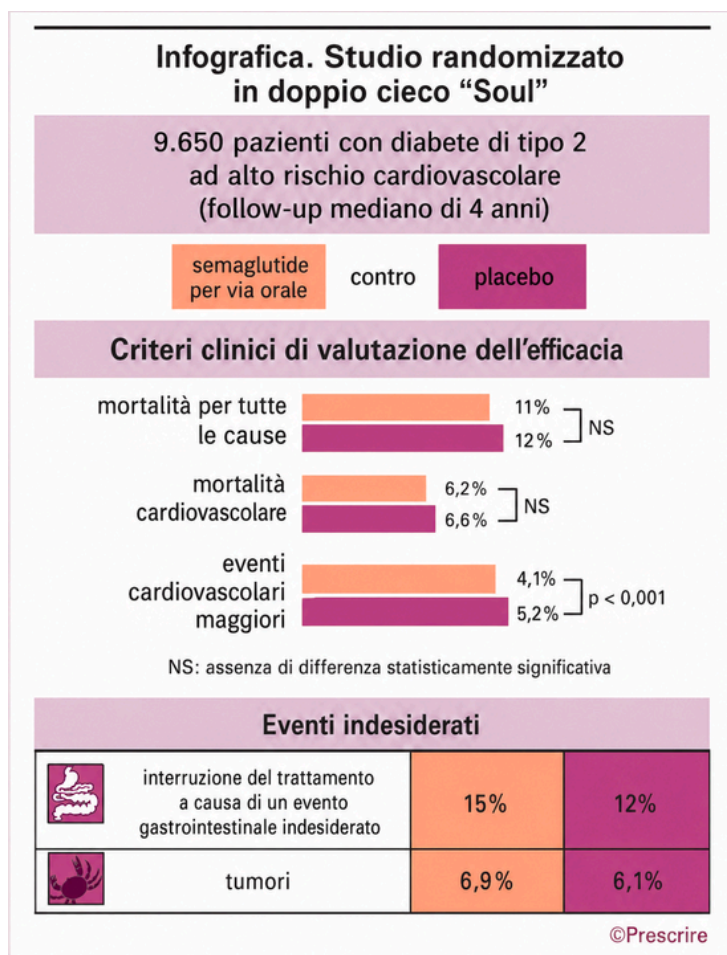
Semaglutide assunto quotidianamente per via orale è stato autorizzato in UE nel 2020, in compresse da 3 mg, 7 mg o 14 mg [3]. Nell'ambito della prevenzione delle complicanze cardiovascolari del diabete, lo studio **PIONEER 6**, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato semaglutide orale in 3.183 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Lo studio ha evidenziato una mortalità complessiva numericamente inferiore nel gruppo semaglutide rispetto al placebo (1,4% vs 2,8%); tuttavia, tale differenza non è stata accompagnata da una corrispondente riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori, risultata simile tra i due gruppi.

La variabilità dell'assorbimento digestivo del semaglutide per via orale rende il suo effetto ipoglicemizzante poco prevedibile, determinando un utilizzo più incerto rispetto alla via sottocutanea [3].

I risultati di un altro studio, **"Soul"**, condotto su quasi 10.000 pazienti, sono stati pubblicati nel 2025. Contestualmente, è stata autorizzata una nuova formulazione di semaglutide orale con dosaggi differenti, che consente un assorbimento gastrointestinale più efficiente rispetto alla formulazione precedente. I nuovi dosaggi da 1,5 mg, 4 mg e 9 mg per compressa sono destinati a sostituire rispettivamente quelli da 3 mg, 7 mg e 14 mg [4].

La ricerca bibliografica sistematica non ha individuato studi randomizzati che abbiano confrontato direttamente semaglutide orale con un analogo del recettore del GLP-1 somministrato per via sottocutanea nella prevenzione delle complicanze cliniche del diabete.

Lo studio SOUL è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato semaglutide orale (formulazione precedente, fino a 14 mg/die) in 9.650 pazienti di età ≥50 anni (età media 66 anni) affetti da diabete mellito di tipo 2 e ad elevato rischio cardiovascolare [5,6]. Al basale, il valore medio di emoglobina glicata (HbA1c) era pari all'8% [5].



L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla comparsa di un evento cardiovascolare maggiore (MACE), definito come morte di origine cardiovascolare, infarto miocardico non fatale oppure ictus non fatale. Dopo un follow-up mediano di circa 4 anni, l'analisi finale ha evidenziato il raggiungimento dell'endpoint primario nel 12,0% dei pazienti trattati con semaglutide rispetto al 13,8% di quelli trattati con placebo (differenza statisticamente significativa). Tale beneficio è risultato principalmente attribuibile alla riduzione dell'incidenza di infarto miocardico non fatale (4,0% vs 5,2%). Non sono emerse differenze statisticamente significative né nella mortalità per tutte le cause (11,0% vs 12,0%) né nella mortalità cardiovascolare (6,2% vs 6,6%) [5].

Effetti indesiderati responsabili dell'interruzione del trattamento

Lo studio ha confermato il profilo noto degli effetti indesiderati di semaglutide assunta per via orale.

Le interruzioni del trattamento a causa di eventi indesiderati sono state più frequenti nel gruppo semaglutide rispetto al placebo (16% vs 12%), principalmente causati da disturbi gastrointestinali (6,4% vs 2%). È stato riportato un tumore (non meglio specificato) nel 6,9% dei pazienti trattati con semaglutide rispetto al 6,1% nel gruppo placebo [5].

Con la nuova formulazione, il salcaprozato di sodio, utilizzato per aumentare la biodisponibilità orale di semaglutide, è ancora presente tra gli eccipienti [3,6]. Secondo studi condotti su animali, la sostanza è associata a episodi di acidosi lattica [3].

Permane, inoltre, una significativa variabilità dell'assorbimento gastrointestinale, anche rispettando le modalità di assunzione raccomandate: almeno 8 ore di digiuno prima dell'assunzione, assunzione con un bicchiere d'acqua, seguita da almeno 30 minuti di attesa prima di mangiare, bere o assumere altri farmaci. Questa variabilità rende difficilmente prevedibili gli effetti nel passaggio dalla somministrazione sottocutanea a quella orale [6].



La sostituzione dei vecchi dosaggi con i nuovi espone a possibili errori terapeutici, ad esempio nel caso di assunzione di dosi non equivalenti.

Bibliografia:

1. Prescrire Redazione, "Diabete di tipo 2 nell'adulto", Premiers Choix Prescrire, aggiornamento febbraio 2025: 8 pagine.
2. Prescrire Redazione, "Diabete di tipo 2, quando la metformina non è sufficiente. Se si aggiunge un farmaco: in generale liraglutide, dulaglutide o semaglutide come prima scelta", Rev Prescrire 2023; 478: 595-605.
3. Prescrire Redazione, "Semaglutide per via orale (Rybelsus®). Meno incertezze rispetto al liraglutide per via sottocutanea", Rev Prescrire 2021; 449: 173-176.
4. EMA, "Rybelsus®: rischio di errore terapeutico dovuto alla nuova formulazione", 1 agosto 2025
5. McGuire DK et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2025; 20: 2001-2012
6. EMA, RCP Rybelsus, 21 novembre 2025.



Lecanemab (LEQEMBI®) nella fase iniziale della malattia di Alzheimer

Profilo tradotto da: Lecanemab (Leqembi®) in early Alzheimer's disease

Prescrire International, Aprile 2026, Vol. 35 - N. 280

<https://english.prescrire.org/en>



Nessuna efficacia clinica tangibile, ma effetti avversi gravi accertati

LEQEMBI®: 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione [1]

ATC: N06DX – Farmaci anti-demenza [2]

TITOLARE AIC: Eisai [2]

INDICAZIONE: Trattamento di pazienti adulti con diagnosi clinica di disturbo cognitivo lieve o demenza di grado lieve dovuti alla malattia di Alzheimer (malattia di Alzheimer in fase iniziale) che non sono portatori dell'allele $\epsilon 4$ del gene per l'apolipoproteina E (ApoE $\epsilon 4$) o sono eterozigoti con patologia amiloide confermata [1]

POSOLOGIA: 10 mg/kg di peso corporeo somministrati tramite infusione endovenosa una volta ogni 2 settimane [1]

AVVERTENZE: interrompere il trattamento quando il paziente mostra progressione verso la malattia di Alzheimer di grado moderato [1]

Il lecanemab è un anticorpo monoclonale diretto contro la beta-amiloide, un peptide che si accumula nel cervello dei pazienti affetti dal morbo di Alzheimer [4,5].

Nell'Unione Europea, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) aveva inizialmente espresso un parere negativo sulla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di lecanemab. A seguito di un ricorso presentato dall'azienda farmaceutica e di un riesame dei dati, in particolare in alcuni sottogruppi di pazienti, l'EMA ha emesso un parere positivo, raccomandando che a lecanemab venga concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio per la fase iniziale del morbo di Alzheimer, a condizione che la presenza di «patologia amiloide [sia] confermata tramite un test appropriato» (non sono stati forniti ulteriori dettagli) e che non venga utilizzato in pazienti omozigoti per l'allele $\epsilon 4$ del gene dell'apolipoproteina E (APOE) [4,7]. L'EMA sostiene, in particolare, che questi pazienti siano esposti a un rischio maggiore di manifestare gli effetti avversi del lecanemab [5].

Il lecanemab è il primo farmaco mirato all'amiloide-beta ad essere autorizzato nell'Unione Europea [5].

Negli ultimi decenni sono stati testati senza successo decine di farmaci diretti contro l'amiloide-beta, compresi gli anticorpi monoclonali, nel trattamento del morbo di Alzheimer.

È EFFICACE?

L'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa del lecanemab si basa principalmente su uno studio di determinazione della dose e su uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo [3,5].

Nello studio di determinazione della dose, condotto su 856 pazienti, il lecanemab non ha dimostrato alcuna efficacia clinica a dosi inferiori a quella infine autorizzata (10 mg/kg ogni 2 settimane) [5]. Questo studio ha suggerito un'efficacia clinica molto debole alla dose autorizzata, sulla base di un punteggio concepito per misurare la gravità del deterioramento cognitivo e della dipendenza dei pazienti su una scala compresa tra 0 e 1,97 punti. La differenza media tra il gruppo trattato con lecanemab e quello con placebo era di 0,046 punti (ovvero il 2,3% del punteggio massimo) dopo 1 anno di trattamento e di 0,057 punti (ovvero il 2,9% del punteggio massimo) dopo 18 mesi di trattamento [5,7].

In questo studio non sono state valutate dosi più elevate [5].

Efficacia clinica rispetto al placebo: nessuna differenza significativa

La sperimentazione clinica ha coinvolto 1795 pazienti con malattia di Alzheimer in fase lieve. All'inizio dello studio, l'età dei pazienti era compresa tra i 50 e i 90 anni. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere lecanemab alla dose autorizzata o placebo [5,8,9]. Circa il 31% dei pazienti non presentava alleli *APOE ε4*, il 54% ne presentava uno e il 15% ne presentava due (ovvero erano omozigoti per l'allele *APOE ε4*) [5].

L'endpoint primario si basava su un punteggio che misura la gravità dei sintomi e il loro impatto su determinate attività quotidiane, valutato da operatori sanitari su una scala compresa tra 0 e 18. Punteggi più elevati corrispondono a una malattia più grave [5,8]. Il punteggio medio all'inizio dello studio era pari a 3,2. Dopo 18 mesi, tale punteggio era aumentato in entrambi i gruppi: una variazione media di +1,21 punti nel gruppo trattato con lecanemab vs +1,66 nel gruppo trattato con placebo. Questa differenza è statisticamente significativa, ma una differenza di 0,45 punti su una scala compresa tra 0 e 18, ovvero una differenza del 2,5%, presenta una rilevanza clinica molto incerta. Gli endpoint secondari, basati sulla variazione media di altri punteggi che valutano i sintomi e il loro impatto su determinate attività quotidiane, hanno prodotto risultati simili, con differenze molto piccole e statisticamente significative tra il gruppo trattato con lecanemab e quello con placebo, ma anch'esse di dubbia rilevanza clinica [5].

Dopo il parere negativo iniziale dell'EMA, l'azienda farmaceutica ha presentato altri risultati, come la percentuale di pazienti in cui il punteggio utilizzato nell'endpoint primario è aumentato di almeno 2 punti [5]. Tuttavia, queste analisi, che non erano previste nel protocollo e sono state effettuate quando i risultati principali erano già noti, non sono convincenti [5]. Non è stato dimostrato che una riduzione della quantità di beta-amiloide nel cervello sia correlata a migliori esiti clinici [5]. Il tempo trascorso fino al ricovero in struttura residenziale non figurava tra gli endpoint selezionati.

Il sottogruppo di pazienti privi di alleli *APOE ε4* o con un solo allele *APOEε4*, ovvero la popolazione per la quale è stato autorizzato il lecanemab, è stato costituito dopo la randomizzazione [5]. Le analisi condotte all'interno di questo sottogruppo non sono quindi solide.

I risultati in questo sottogruppo sono apparsi simili a quelli riportati nell'insieme di tutti i pazienti. Nel sottogruppo di pazienti omozigoti per l'allele *APOE ε4*, l'effetto clinico del lecanemab è risultato ancora più deludente, poiché il punteggio medio era peggiorato maggiormente con il lecanemab rispetto al placebo (differenza media di +0,28 punti). Eppure ci si sarebbe aspettato il contrario, data la selettività del lecanemab per gli aggregati solubili di beta-amiloide, che sono più frequenti nei portatori dell'allele *APOE ε4* [5].

Inoltre, potrebbe essersi verificato uno «unblinding» funzionale, poiché i pazienti che hanno manifestato reazioni all'infusione o sviluppato anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA), un tipo di lesione cerebrale osservabile alla risonanza magnetica (RM), erano più propensi ad aver ricevuto il lecanemab, dato che questi effetti avversi erano di gran lunga più comuni nel gruppo trattato con lecanemab rispetto a quello trattato con placebo [5,10].

QUALI SONO I SUOI EFFETTI NEGATIVI?

Poiché gli anticorpi monoclonali terapeutici sono proteine iniettabili, il loro profilo di effetti avversi noti consiste principalmente in reazioni di ipersensibilità. Inoltre, poiché gli anticorpi monoclonali anti-beta- amiloide sono in fase di sviluppo da molti anni, è già noto che alcuni di essi causano lesioni cerebrali edematose o emorragiche associate a depositi di amiloide, indicate generalmente con l'acronimo ARIA. Queste lesioni, osservabili alla risonanza magnetica, talvolta hanno conseguenze cliniche, tra cui cefalea, confusione, vertigini, disturbi visivi, afasia o convulsioni [11,12]. Alcuni anticorpi anti-beta-amiloide possono anche causare atrofia diffusa del cervello o ingrossamento dei ventricoli laterali, indicativi di neurodegenerazione [13].

Frequenti interruzioni del trattamento

La maggior parte dei dati sugli effetti avversi del lecanemab proviene dallo studio controllato con placebo condotto su 1.795 pazienti, descritto in precedenza [5]. La mortalità a 18 mesi era simile nei due gruppi (0,7% vs 0,8%) [5].

Il 7% dei pazienti nel gruppo trattato con lecanemab ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso, contro il 3% nel gruppo placebo, con interruzioni temporanee del trattamento segnalate nel 19,5% contro l'8% [5]. Un evento avverso che ha richiesto o prolungato il ricovero ospedaliero è stato segnalato rispettivamente nel 12% contro il 10% dei pazienti [5].

Come previsto, i disturbi segnalati più frequentemente nel gruppo trattato con lecanemab sono state le reazioni da infusione: nel 26% dei pazienti, contro il 7% nel gruppo trattato con placebo. Sono state segnalate reazioni gravi da infusione in 11 pazienti (1,2%) contro nessuno, rispettivamente. I sintomi delle reazioni da infusione includevano aumento della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca, brividi, febbre, cianosi, cefalea, sincope, nausea e vomito [5,9]. Gli altri disturbi che si sono verificati con maggiore frequenza nel gruppo trattato con lecanemab sono stati l'ARIA emorragica (17% vs 9%), l'ARIA edematosa (13% vs 2%), cefalea (11% vs 8%) e infezioni (36% vs 32%) [5,9]. Il trattamento con paracetamolo è risultato più frequente nel gruppo trattato con lecanemab rispetto a quello con placebo (32% vs 24%), così come il trattamento con difenidramina, un antistaminico sedativo con attività antimuscarinica (9% vs il 3%) [5].



ARIA anche in assenza dell'allele APOE ε4

Nel gruppo trattato con lecanemab, il 70% dei casi di ARIA edematosa si è verificato durante i primi 3 mesi di trattamento [5]. L'incidenza aumentava con il numero di alleli APOE ε4, risultando quindi più elevata nei pazienti omozigoti per questo allele. Tuttavia, anche in assenza di APOE ε4, l'incidenza di queste lesioni era più elevata nel gruppo trattato con lecanemab rispetto a quello trattato con placebo: 5,4% contro 0,3% [5].

L'ARIA edematosa era accompagnata da sintomi (cefalea, confusione, vertigini, nausea o persino disturbi visivi, afasia o convulsioni) nel 22% dei 113 pazienti colpiti nel gruppo trattato con lecanemab, contro nessuno nel gruppo trattato con placebo [5,9]. Nell'agosto 2025, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha pubblicato una breve sintesi di un'analisi di 101 segnalazioni di farmacovigilanza relative a casi gravi di ARIA edematosa, 6 dei quali con esito fatale [14]. Nel 64% dei casi, l'ARIA si è manifestata prima della quinta infusione di lecanemab [14].

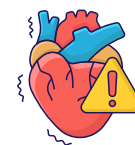
Nello studio, l'ARIA emorragica si è sviluppata nel corso del trattamento [5]. L'incidenza di queste lesioni è aumentata anche con il numero di alleli APOE ε4. Tuttavia, anche nei pazienti privi di alleli APOE ε4, l'incidenza era più elevata nel gruppo trattato con lecanemab: 12% contro 4%. Alcuni pazienti presentavano decine di microemorragie [5].

L'ARIA emorragica è stata accompagnata da sintomi (cefalea, vertigini, confusione o convulsioni) nell'8% dei 155 pazienti colpiti nel gruppo trattato con lecanemab, contro il 2% degli 81 pazienti colpiti nel gruppo trattato con placebo [5,9].

L'ARIA emorragica rilevata più di 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento è stata segnalata nel 5% dei pazienti nel gruppo trattato con lecanemab, contro l'1% nel gruppo placebo. Un'emorragia intracerebrale con diametro superiore a 1 cm è stata segnalata nello 0,7% dei pazienti nel gruppo trattato con lecanemab, contro nessun caso nel gruppo placebo [5,9].

L'ARIA ricorrente è stata frequente nei pazienti che hanno continuato a ricevere lecanemab [5,9]. Le conseguenze a lungo termine della recidiva di queste lesioni non sono note [5,9].

Il piano di gestione del rischio che accompagna l'autorizzazione all'immissione in commercio europea prevede l'obbligo di condurre studi di farmacovigilanza per valutare il rischio di accelerazione della progressione della malattia dovuta all'atrofia cerebrale indotta dall'ARIA [5].



Fibrillazione atriale, disturbi della conduzione cardiaca, sincope.

I disturbi cardiaci sono stati segnalati con maggiore frequenza nel gruppo trattato con lecanemab (complessivamente nel 9,5% dei pazienti rispetto al 6,8% nel gruppo placebo), così come i disturbi cardiaci gravi (2,1% vs 1%) [5,9]. I disturbi cardiaci segnalati sono stati: fibrillazione atriale (2,7% vs 1,6%), blocco atrioventricolare (0,9% vs 0,4%), blocco di branca (0,9% vs 0,3%) e bradicardia sinusale (0,8% vs 0,3%). Si sono verificati anche casi di angina (1% vs 0,3%) e di prolungamento dell'intervallo QT (0,7% vs nessuno). Questi dati sono coerenti con l'incidenza della sincope: 2% contro 1,3% [5].

Disturbi psichiatrici, gastrointestinali e cutanei, reazioni di ipersensibilità, ematuria e tumori.



Vari altri disturbi sono stati segnalati con maggiore frequenza nel gruppo trattato con lecanemab rispetto al gruppo trattato con placebo, forse a causa dell'ARIA: ansia (5% vs 4,2%), affaticamento (4,1% vs 2,7%), insonnia (2,7% vs 2,3%), nausea (3,5% vs 2,8%) e vomito (3,2% vs 2,5%) [5,9]. Anche l'eruzione cutanea (3,2% rispetto all'1,9%) e le reazioni di ipersensibilità (1,7% rispetto allo 0,9%) sono risultate anch'esse più frequenti nel gruppo trattato con lecanemab. Un paziente ha manifestato una reazione anafilattica durante un'infusione di lecanemab [5,9].

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE?

Poiché il lecanemab è una proteina, è improbabile che presenti interazioni farmacocinetiche con altri farmaci [15].

Tuttavia, è opportuno prevedere interazioni dovute a effetti avversi additivi: un aumento del rischio di emorragia cerebrale in caso di uso concomitante con un anticoagulante o un farmaco antiaggregante piastrinico; un aumento del rischio di fibrillazione atriale in caso di uso concomitante con un bisfosfonato; un aumento del rischio di disturbi della conduzione e torsione di punta in caso di uso concomitante con amiodarone o un neurolettico; ecc. [16].

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) europeo afferma che non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con lecanemab [6]. L'unica interazione farmacologica menzionata, dovuta a effetti avversi additivi, è un aumento del rischio di emorragia intracerebrale (comprese segnalazioni di casi fatali) quando lecanemab viene utilizzato in concomitanza con un anticoagulante o un farmaco trombolitico [6].

E SE LA PAZIENTE FOSSE INCINTA?



La malattia di Alzheimer è rara prima dei 60 anni. È molto improbabile che una donna affetta da malattia di Alzheimer, anche in fase precoce, rimanga incinta. Il foglietto illustrativo europeo (SmPC) e le informazioni sulla prescrizione statunitensi indicano che non sono stati condotti studi sugli animali per valutare i rischi dell'esposizione in utero [6,17]. Sottolineano inoltre che non sono disponibili dati sull'uomo relativi a tali rischi [6,17]. Tuttavia, dato che è noto che gli anticorpi attraversano la placenta e in considerazione degli effetti del lecanemab sul cervello, è importante prevenire l'esposizione al lecanemab nelle donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo [6]. Poiché ha un'emivita plasmatica di circa 1 settimana, è necessario ricorrere alla contraccezione, ove opportuno, durante il trattamento e per 2 mesi dopo la sua interruzione [6].

FACILITÀ D'USO

In considerazione del rischio di ARIA, il foglietto illustrativo europeo (SmPC) indica che la risonanza magnetica cerebrale deve essere eseguita prima del trattamento, poi prima della terza, quinta, settima e quattordicesima infusione, e in qualsiasi altro momento durante il trattamento qualora i pazienti manifestino sintomi indicativi di ARIA [6]. Dovrebbe inoltre essere eseguita da 2 a 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento a causa di ARIA [6].

La risonanza magnetica prima della terza infusione è stata aggiunta al riassunto delle caratteristiche del prodotto (SmPC) nel settembre 2025, dopo che la FDA ha riportato dati di farmacovigilanza che includevano casi fatali di ARIA verificatisi all'inizio del trattamento [14,18].

VISTO DAGLI ALTRI

Worst Pills, Best Pills News (Stati Uniti).

«Il Public Citizen's Health Research Group ha classificato il lecanemab come farmaco da non utilizzare. Il lecanemab non è una cura per il morbo di Alzheimer e non è in grado di ripristinare le funzioni cognitive né di recuperare i ricordi perduti. Come (...) altri farmaci mirati alle placche amiloidi, il lecanemab è associato a gravi eventi avversi. Le anomalie di imaging correlate all'amiloide potrebbero essere un precursore di gravi edemi o emorragie cerebrali potenzialmente letali» [19].

Arzneiverordnung in der Praxis (Germania)

«Si attendono nuovi studi per determinare se la differenza di efficacia tra il lecanemab e il placebo aumenti con l'uso a lungo termine. È importante che la complessità della procedura per l'uso degli anticorpi anti- β -amiloide, così come il loro rapporto rischio-beneficio, siano spiegati chiaramente ai pazienti con una forma precoce di morbo di Alzheimer» [20].

Ge-Bu (Paesi Bassi)

«La riduzione del deterioramento cognitivo riscontrata nei pazienti trattati con un anticorpo monoclonale anti-amiloide è statisticamente significativa, ma non clinicamente rilevante rispetto al placebo. L'insorgenza dell'effetto avverso ARIA implica che il rapporto tra efficacia ed effetti avversi sia negativo. Non vi è spazio per questi nuovi farmaci nel trattamento del morbo di Alzheimer» [21].

Il CHMP dell'EMA: quasi la metà del comitato si è opposta a questa autorizzazione.

Il rapporto pubblico di valutazione sul lecanemab pubblicato dall'EMA si conclude con una dichiarazione che esprime la posizione divergente di 16 dei 36 membri del suo Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) [5]. Questi 16 membri hanno ritenuto che i benefici incerti del farmaco non superino i rischi.

NICE: non economicamente vantaggioso

Nel giugno 2025, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) britannico ha deciso di non raccomandare il lecanemab nella fase iniziale della malattia di Alzheimer [22]. Il NICE ha ritenuto che il farmaco abbia un'efficacia limitata e non impedisca la progressione della malattia. Il costo del trattamento e il monitoraggio richiesto sono sproporzionati, dato il grado di efficacia dimostrato.

Autorità Nazionale Francese per la Salute (HAS): valore terapeutico insufficiente

«Tenendo conto: dell'efficacia del lecanemab rispetto al placebo, (...) con un effetto di entità modesta considerato clinicamente non significativo; (...) il fatto che non sia stato formalmente dimostrato che gli effetti farmacodinamici, in termini di riduzione del carico amiloide, siano correlati al declino clinico cognitivo e funzionale (...); il suo profilo di sicurezza e i principali rischi associati identificati (...); il rapporto tra efficacia ed effetti avversi è scarsamente definito» [3].

NELLA PRATICA: più pericoloso che benefico

Molti farmaci riducono la quantità di beta-amiloide nel cervello nei pazienti affetti dal morbo di Alzheimer, senza tuttavia determinare un miglioramento clinico e a costo di effetti avversi talvolta gravi. Di conseguenza, la maggior parte di questi farmaci non è più in fase di sviluppo. Il lecanemab è il primo farmaco mirato alla beta-amiloide ad essere stato autorizzato nell'Unione Europea, esclusivamente per i pazienti con disturbi lievi. Tale autorizzazione si basa sui risultati di un unico studio clinico, che ha evidenziato una differenza statisticamente significativa, rispetto al placebo, in un punteggio che misurava la progressione della malattia; tuttavia, tale effetto non era clinicamente significativo e non ha avuto un impatto rilevante sul carico assistenziale.

Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra l'effetto sulla quantità di beta-amiloide nel cervello e l'efficacia clinica. Il lecanemab può provocare lesioni cerebrali che talvolta hanno gravi conseguenze cliniche e reazioni di ipersensibilità, come altri anticorpi monoclonali anti-amiloide, oltre a effetti avversi a livello cardiaco. In pratica, il lecanemab è più pericoloso che benefico per i pazienti affetti dal morbo di Alzheimer. Fino a quando non sarà disponibile un farmaco veramente soddisfacente, le misure più importanti nel trattamento del morbo di Alzheimer rimangono quelle volte a sostenere i pazienti e i caregiver e ad aiutare i pazienti a rimanere attivi dal punto di vista fisico, mentale e sociale.

Bibliografia:

1. RCP Leqembi®
2. Gallery® - Farmadati
3. HAS - Commissione per la Trasparenza «Parere su Leqembi» 22 ottobre 2025
4. Redazione di Prescrivere "Lecanemab (Leqembi®): l'EMA alla fine favorevole all'autorizzazione all'immissione in commercio, nonostante un'efficacia dubbia e gravi rischi" *Rev Prescrivere* 2025; 495: 22.
5. EMA - CHMP «Relazione pubblica di valutazione per Leqembi, EMEA/H/C/005966/0000» 14 novembre 2024
6. Commissione europea «Foglietto illustrativo - Leqembi®» 30 settembre 2025.
7. Wang J et al. Adcoms: un esito clinico composito per gli studi sulla malattia di Alzheimer in fase prodromica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 993-999.
8. Redazione di Prescrivere "Lecanemab e morbo di Alzheimer: alcuni primi orientamenti" *Rev Prescrivere* 2023; 473: 168.
9. FDA statunitense - CDER «Fascicolo di approvazione per la domanda n. 761269Orig1s001» 6 luglio 2023
10. Wolters FJ et al. Potenziale impatto della revoca del cieco sugli effetti terapeutici osservati negli studi sulla malattia di Alzheimer. *Alzheimer's Dement* 2024; 20: 3119-3125.
11. Ebell MH et al. Benefici e rischi clinicamente rilevanti degli anticorpi monoclonali diretti contro l'amiloide nel trattamento del morbo di Alzheimer: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Ann Fam Med* 2024; 22: 50-58 + materiale supplementare
12. Press D et al. Terapie mirate all'amiloide per il trattamento del morbo di Alzheimer. UpToDate. www.uptodate.com (ultimo accesso 13/08/2025)
13. Alves F et al. Perdita accelerata di volume cerebrale causata dai farmaci anti-β-amiloide. Una revisione sistematica e una meta-analisi. *Neurology* 2023; 100: e2114-e2124 + figure supplementari
14. FDA statunitense "La FDA raccomanda un monitoraggio aggiuntivo e precoce tramite risonanza magnetica per i pazienti affetti da morbo di Alzheimer in terapia con Leqembi® (lecanemab)" 28 agosto 2025
15. Prescrivere Rédaction "Anti-PD-1 e anti-PD-L1: nivolumab, ecc." Interazioni farmacologiche Prescrivere 2026.
16. Redazione di Prescrivere «Difosfonati» + «Amiodarone» Interazioni farmacologiche Prescrivere 2026.
17. FDA statunitense "Informazioni complete sulla prescrizione - Leqembi®" agosto 2025.
18. EMA "Lecanemab, Leqembi 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione - Aggiornamento del programma di risonanza magnetica (RM) per includere una risonanza magnetica prima della terza infusione di Leqembi" settembre 2025
19. «Lecanemab per il morbo di Alzheimer: non utilizzare» Worst Pills, Best Pills News 2023
20. «Lecanemab, l'anticorpo contro l'Alzheimer - ora finalmente?» *Arzneiverordnung in der Praxis* 2025; 2: 111-112.
21. Schwarz EP «Nuovi farmaci per l'Alzheimer» *GeBu* 2024; 6.
22. NICE "Bozza finale delle linee guida. Lecanemab per il trattamento del deterioramento cognitivo lieve o della demenza lieve causati dal morbo di Alzheimer" giugno 2025

Scopri come è andata! Controlla le tue risposte



Caso clinico 1 – Trattamento della Malattia da Reflusso Gastroesofageo (GERD)

Risposta C

La **Nota N01** stabilisce che per la GERD la durata del trattamento deve essere di 4-8 settimane, seguita da una rivalutazione clinica. A differenza della vecchia Nota 48, che prevedeva periodi di 4-6 settimane per il primo episodio, la N01 enfatizza fortemente la **sospensione della terapia** o il passaggio a un regime "on-demand" nei pazienti che rispondono bene. La terapia di mantenimento continuativa è ora riservata esclusivamente a casi di recidive frequenti, sintomatologia refrattaria o malattia complicata (esofagite moderata-severa, stenosi), con l'obbligo di rivalutazione clinica ogni 6-12 mesi.

Caso clinico 2 – Profilassi delle complicanze gravi del tratto GI superiore

Risposta B

La **Nota N01** amplia e chiarisce i criteri di rimborsabilità per la profilassi primaria rispetto alla vecchia Nota 01. Mentre la Nota 01 indicava l'età avanzata come fattore di rischio generico, la N01 stabilisce una soglia netta di **età ≥65 anni** come criterio di rimborsabilità in pazienti che assumono cronicamente **FANS, Anticoagulanti, Doppia Antiaggregazione o Corticosteroidi**. Inoltre, la N01 include esplicitamente tra i pazienti ad alto rischio coloro che presentano **comorbidità gravi** (scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica avanzata, cirrosi epatica, diabete non controllato), indipendentemente dalla storia di ulcera. La durata della gastroprotezione deve ora coincidere strettamente con la durata della terapia farmacologica concomitante.

Caso clinico 3 – Osteoartrosi in fase algica/infiammatoria

Risposta B

Nell'osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, la Nota 66 prevede un uso appropriato e graduale dei farmaci analgesici e antinfiammatori. Il dolore artrosico lieve-moderato viene inizialmente trattato con paracetamolo, soprattutto nei pazienti anziani o con comorbidità gastrointestinali. Se il dolore presenta caratteristiche infiammatorie o non risponde adeguatamente, possono essere utilizzati FANS alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile.

Caso clinico 4 – Rimborsabilità dei farmaci della Nota 87

Risposta D

La nota aifa AIFA 87 limita la rimborsabilità dei farmaci antimuscarinici (Fesoterodina, Ossibutinina, Solifenacina, Tolterodina) esclusivamente ai casi in cui l'incontinenza sia correlata a patologie del Sistema Nervoso Centrale (es. Ictus, Parkinson, Sclerosi Multipla, traumi midollari). Poiché Antonio soffre di OAB "idiopatica" o legata all'invecchiamento/IPB, il farmaco deve continuare a essere prescritto in Classe C.

Caso clinico 5 - Rimborsabilità dei farmaci della Nota 91

Risposta D

Un incremento del dosaggio dell'allopurinolo in questa paziente, aumenterebbe significativamente il rischio di Sindrome da Ipersensibilità (AHS). Per tale motivo, date le indicazioni prescrittive in "zona grigia" e i rischi di effetti collaterali in caso di aumento della terapia, il medico valuta di interrompere il trattamento con allopurinolo e propone invece al paziente interventi educazionali che possono essere utili per abbassare l'uricemia:

1. Dieta: ridurre il consumo di carni rosse, frattaglie, frutti di mare e bevande zuccherate (ricche di fruttosio).
2. Alcol: limitare drasticamente birra e superalcolici.
3. Peso e idratazione: calo ponderale e bere almeno 2 litri d'acqua al giorno.



NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 16 marzo 2026 al 15 giugno 2026

A cura di:

Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Donepezil/ Memantina Farmaci anti-demenza N06DA52	Cevedalo® Ist Lusofarmaco d'Italia 28 cpr riv 10 mg + 10 mg (€ 23,38) 28 cpr riv 10 mg + 20 mg (€ 31,45) Classe: A, Nota Aifa 85, PT Aifa, PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, geriatra, psichiatra)	Terapia sostitutiva per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer da moderata a severa in pazienti adulti già adeguatamente controllati con donepezil e memantina somministrati contemporaneamente alle stesse dosi dell'associazione.
Concizumab Vitamina K e altri emostatici B02BX10	Alhemo® Novo Nordisk Sc 1 penna 60 mg/1,5 ml (€ 6.265,16 prezzo ex factory) Sc 1 penna 150 mg/1,5 ml (€15.662,89 prezzo ex factory) Sc 1 penna 300 mg/1,5 ml (€ 31.325,78 prezzo ex factory) Classe: A PT PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo, internista) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti di età ≥ 12 anni con: • emofilia A (deficit congenito del fattore VIII) con inibitori del FVIII; • emofilia A grave (deficit congenito del fattore VIII, FVIII <1%) senza inibitori del FVIII; • emofilia B (deficit congenito del fattore IX) con inibitori del FIX; • emofilia B moderata/grave (deficit congenito del fattore IX, FIX ≤2%) senza inibitori del FIX.
Garadacimab Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario B06AC07	Andembry® CSL Behring Sc 1 penna 200 mg/1,2 ml (€ 25.478,20 prezzo ex factory) Classe: A PT PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di centri specializzati nell'angioedema ereditario, allergologo, internista In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (<i>hereditary angioedema</i> , HAE) negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni. Il farmaco non deve essere utilizzato per il trattamento di attacchi di HAE acuto

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Nemolizumab Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi D11AH12	Nemluvio® Galderma Italia sc 1 penna 30 mg/0,49 ml (€ 2.267,60 prezzo ex factory) Classe: A PT PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (osp/spec. per dermatite atopica: dermatologo, allergologo, pediatra, per prurigo nodulare: dermatologo e allergologo) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Dermatite atopica Trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti di età ≥ 12 anni candidati alla terapia sistemica. <u>Indicazione rimborsata SSN:</u> • Adulti Trattamento della dermatite atopica grave (definita da punteggio EASI ≥24) nei pazienti adulti con un peso corporeo minimo di 30 kg, eleggibili alla terapia sistemica* e per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato. • Adolescenti (età compresa tra 12 e 17 anni) Trattamento della dermatite atopica grave, negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con un peso corporeo minimo di 30 kg, eleggibili alla terapia sistemica* e che presentano almeno una delle seguenti condizioni: 1. punteggio EASI ≥24; 2. localizzazione in zone visibili (volto, mani) e/o sensibili (genitali/perianali/perineali); 3. valutazione del prurito con scala NRS ≥7; 4. valutazione della qualità della vita con indice CDLQI ≥10. *il paziente ha fallito il trattamento con corticosteroidi topici e/o immunomodulatori topici (es. tacrolimus, pimecrolimus) secondo le modalità previste dai singoli RCP. Prurigo nodulare Trattamento di adulti con prurigo nodulare da moderata a grave eleggibili per la terapia sistemica. <u>Indicazione rimborsata SSN:</u> Trattamento di adulti con prurigo nodulare (PN) grave eleggibili per la terapia sistemica che presentano tutte le seguenti caratteristiche: 1. valutazione Numerica del Picco di Prurito (Peak pruritus numeric rating scale -PP NRS) ≥ 7 2. numero di lesioni nodulari superiore o uguale a 20 3. Investigator's global assessment (IGA) = 4 (SEVERE)
	sc 2 penne 168 mcg/0,56 ml (€ 7.896,88 prezzo ex factory) sc 2 penne 294 mcg/0,98 ml (€ 7.896,88 prezzo ex factory) sc 2 penne 420 mcg/1,4 ml (€ 7.896,88 prezzo ex factory) Classe: A PHT Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (endocrinologo, internista, nefrologo) Scheda di monitoraggio AIFA In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Terapia sostitutiva dell'ormone paratiroideo (PTH) indicata per il trattamento di adulti con ipoparatiroidismo cronico. Indicazione rimborsata SSN: Terapia sostitutiva dell'ormone paratiroideo (PTH) indicata per il trattamento di adulti con ipoparatiroidismo cronico <u>che non sono adeguatamente controllati con la terapia convenzionale (vitamina D e Calcio) e non adeguatamente controllati con teriparatide o con controindicazioni alla stessa.</u>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Poliesanide Oftalmologici S01AX24	Akantior® SIFI coll 0,8 mg/ml 30 cont. monodose (€ 6.362,63) Classe: A Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oftalmologo) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Trattamento della cheratite da Acanthamoeba negli adulti e nei bambini a partire dai 12 anni di età.
Somapacitan Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi H01AC07	Sogroya® Novo Nordisk Sc 1 penna 5 mg/1,5 ml (€ 452,34) Sc 1 penna 10 mg/1,5 ml (€ 904,68) Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (endocrinologo, internista, pediatra)	Sostituzione dell'ormone della crescita endogeno (GH), in bambini di età ≥ 3 anni e negli adolescenti con ritardo della crescita dovuto a deficit dell'ormone della crescita (GHD pediatrico) e negli adulti con deficit dell'ormone della crescita (GHD nell'adulto).

NET in ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Belzutifan Antineoplastici L01XX74	Welireg® MDS Italia 90 cpr riv 40 mg (€ 14.500,01 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	Indicazione rimborsata dal SSN In monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con <u>malattia di von Hippel-Lindau</u> che necessitano di terapia per carcinoma a cellule renali (RCC) localizzato, per emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) o per tumori neuroendocrini del pancreas (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET) associati alla malattia di von Hippel-Lindau e per i quali le procedure locali non sono adeguate. Indicazione NON rimborsata dal SSN In monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con <u>carcinoma a cellule renali avanzato</u> a cellule chiare, progredito a seguito di due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e di almeno due terapie mirate anti-VEGF.
Ciltacabtagene Autoleucel Terapia cellulare e genica antineoplastica L01XL05	Carvykti® Janssen Cilag ev 1 sacca 3,2 x 10⁶ - 1 x 10⁸ cellule per dispersione per infusione (€ 420.000,00 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio Aifa Medicinale oncologico innovativo	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, inclusi un agente immunomodulante e un inibitore del proteasoma, nei quali si è verificata progressione della malattia durante l'ultima terapia e sono refrattari a lenalidomide.

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Givinostat Sistema muscolo-scheletrico M09AX14	Duvyzat® Italfarmaco Os sosp 8,86 mg/ml 140 ml (€ 22.768,22 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti -centri individuati dalle regioni Scheda di monitoraggio Aifa Medicinale innovativo non oncologico	Trattamento della della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti di età ≥ 6 anni in grado di deambulare e con trattamento concomitante a base di corticosteroidi.
Tislelizumab Antineoplastici L01FF09	Tevimbra® Beone Medicines Italy ev 10 mg/ml 10 ml 1 fl 10 ml (€ 2.419,50 prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio Aifa	Indicazioni rimborsata SSN • Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da <u>tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico</u>, dopo una precedente chemioterapia a base di platino. I pazienti affetti da NSCLC EGFR mutato o ALK positivo devono aver ricevuto anche terapie mirate prima di assumere tislelizumab • In <u>combinazione con chemioterapia</u> a base di platino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con <u>carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC) non resecabile, localmente avanzato o metastatico</u> i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio TAP ≥5%. • In <u>monoterapia</u> è indicato per il trattamento di pazienti adulti con <u>carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC) non resecabile</u>, localmente avanzato o metastatico, dopo una precedente chemioterapia a base di platino • In combinazione con chemioterapia a base di platino e fluoropirimidina, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con <u>adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea (G/GEI) non resecabile</u>, localmente avanzato o metastatico HER-2 negativo, i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio di Positività dell'Area Tumorale (TAP) ≥5%. Indicazioni NON rimborsate SSN • In associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC non squamoso i cui tumori presentano l'espressione di PDL1 su ≥50% di cellule tumorali senza mutazione positiva di EGFR o di ALK e che hanno: NSCLC localmente avanzato e non sono candidabili alla resezione chirurgica o alla radiochemioterapia a base di platino, o NSCLC metastatico. • In associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel, per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC squamoso che hanno NSCLC localmente avanzato e non sono candidabili alla resezione chirurgica o alla radiochemioterapia a base di platino, o NSCLC metastatico

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Acido tioctico Apparato gastrointestinale e metabolismo A16AX01	Thiogamma® Worwag Pharma GmbH 30 cpr riv 600 mg (€ 44,90) Classe: Cnn Ricetta: RR	Trattamento sintomatico del dolore e di altri disturbi sensoriali nella polineuropatia diabetica periferica da lieve a moderata negli adulti. L'acido tioctico deve essere utilizzato nel quadro di una strategia terapeutica multimodale per i pazienti diabetici con polineuropatia, che includa il trattamento del dolore neuropatico ove indicato (per es., anticonvulsivanti, triciclici) e misure volte ad ottimizzare il controllo glicemico (trattamento farmacologico, dieta, stile di vita, ecc.).
Inavolisib Inibitori della protein chinasi L01EM06	Itovebi® Roche 28 cpr riv 3 mg (€ 10.368,64) 28 cpr riv 9 mg (€ 20.737,28) Classe: Cnn Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	In associazione a palbociclib e fulvestrant, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella con mutazione di PIK3CA , positivo al recettore degli estrogeni (ER), HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, in seguito a recidiva durante o entro 12 mesi dal completamento del trattamento endocrino adiuvante. I pazienti precedentemente trattati con un inibitore di CDK 4/6 nel setting (neo)adiuvante devono aver avuto un intervallo di almeno 1 anno tra la cessazione del trattamento con inibitore di CDK 4/6 e il rilevamento della recidiva. Nelle donne in pre/perimenopausa e negli uomini, la terapia deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Alfacalcidolo Vitamina D e analoghi A11CC03	Alfacalcidolo Teva® 30 cps 1 mcg Classe: A RR	€ 7,44 -45-% rispetto a Alpha D3® e delle altre specialità in commercio il cui costo è € 13,54	Indicato nei soggetti di età > 6 anni nelle seguenti condizioni in cui vi è un'alterazione del metabolismo del calcio dovuta a una compromessa 1- α -idrossilazione della 25-idrossivitamina D: • osteodistrofia renale e iperparatiroidismo secondario, dovuto a compromissione renale. • ipoparatiroidismo • rachitismo da pseudo-deficit (D-dipendente) e osteomalacia; • rachitismo ipofosfatemico resistente alla vitamina D e osteomalacia
Amiloride/Idroclorotiazide Diuretici C03EA01	Amiloride/Idroclorotiazide Aurobindo® 20 cpr 5 mg+50 mg Classe: A RR Alfacalcidolo Teva®	€ 1,82 Il costo di Moduretic® è pari ad € 2,28	Da solo o in combinazione con altri medicinali per il trattamento di pazienti adulti affetti da: • ipertensione; • edema di origine cardiaca; • edema associato a cirrosi epatica (inclusa ascitogena). Il farmaco, che contiene il risparmiatore di potassio amiloride cloridrato, è particolarmente indicato per il trattamento di pazienti che soffrono delle condizioni sopra menzionate, in cui si può sospettare o prevedere una deplezione del potassio, e per quei casi in cui l'effetto positivo sull'equilibrio del potassio è particolarmente importante.

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Nintedanib Inibitori della protein chinasi L01EX09	Nintedanib Accord®, Dr Reddy's®, EG®, Sandoz®, Teva®, Viatris® 60 cps 100 mg 60 cps 150 mg 120 cps 100 mg Classe: H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo per fibrosi polmonare idiopatica, reumatologo, immunologo, internista per SSc-ILD e ILD)	€ 1.472,49 € 1.472,49 € 1.840,63 -25-40-% rispetto a Ofev® e Vargatef® il cui costo è di € 2.454,16	60 cps da 100 e 150 mg Negli adulti per il trattamento • della fibrosi polmonare idiopatica (IPF). • di malattie polmonari interstiziali (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo Nintedanib EG è indicato negli adulti per il trattamento della malattia polmonare interstiziale associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD). Nei bambini e adolescenti di età ≥ 6 anni per il trattamento: • di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti progressive clinicamente significative; • della malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD). 120 cps 100 mg In associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea.
Perampanel Antiepilettici N03AX22	Perampanel Teva® 7 cpr riv 2 mg 28 cpr riv 4 mg 28 cpr riv 6 mg 28 cpr riv 8 mg 28 cpr riv 10 mg 28 cpr riv 12 mg Classe: A RR PT Aifa PHT	€ 27,87 (2 mg) € 111,44 (tutti gli altri dosaggi) -37-% rispetto a Fycompa® il cui costo è rispettivamente di € 44,58 ed € 178,29	Trattamento aggiuntivo di: - crisi epilettiche parziali (POS), con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti con età pari o superiore a 4 anni; - crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), in pazienti di età pari o superiore a 7 anni affetti da epilessia generalizzata idiopatica (IGE). Il farmaco è rimborsato dal SSN in pazienti di età ≥ 12 anni

Nuovo biosimilare

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Golimumab Immunosoppressori L04AB06	Gobivaz® 1 sir 50 mg 0,5 ml 1 penna 50 mg 0,5 ml 1 penna 100 mg 1 ml Classe H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, internista gastroenterologo) Scheda di appropriatezza prescrittiva specifica	696,47 (prezzo ex-factory) -33% rispetto a Simponi il cui costo é di € 1.044,19	• Artrite reumatoide (AR) • Artrite psoriasica (AP) • Spondiloartrite assiale • Spondilite anchilosante (SA) • Spondiloartrite assiale non radiografica (SpA assiale nr) • Colite ulcerosa (CU)

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Serenoa repens Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna G04CX02	Serpens® 32 cps 320 mg Classe C RR	€ 34,90 Serpens® confezionamento da 16 cps costa € 23,90 (2 confezioni costerebbero € 47,80 anziché € 34,90). Permixon® 16 cps 320 mg costa € 24,20	Turbe funzionali dell'ipertrofia prostatica. Gli effetti si manifestano elettivamente sulla sintomatologia propria dell'ipertrofia prostatica: pollachiuria, nicturia, disuria, diminuzione del volume e della forza del getto; svuotamento vescicale incompleto e residuo vescicale e sensazione dolorosa di tensione perineale. I risultati della sperimentazione clinica hanno confermato il miglioramento della sintomatologia funzionale in una alta percentuale di casi specie negli stati iniziali e non complicati della malattia. Negli stati più avanzati, la somministrazione del farmaco può risultare utile per alleviare le sofferenze del paziente e per meglio predisporlo ad un eventuale intervento chirurgico. In studi clinici prolungati il farmaco ha dimostrato di mantenere a lungo i suoi effetti.

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Vaccino Chikungunya	Vimkunya® Bavarian Nordic Italy im 40 mcg/0,8 ml 1 sir Classe: C Ricetta: RR	€ 264,00	Immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia causata dal virus chikungunya (CHIKV) in soggetti di età ≥ 12 anni. L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.
Lazertinib	Lazcluze® Janssen Cilag 56 cpr riv 80 mg 28 cpr riv 240 mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	€ 5.514,28 prezzo ex-factory)	In associazione con amivantamab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR.
Zolbetuximab	Vyloy® Astellas Pharma ev 20 mg/ml 1 fl polv 100 mg (€ 864,80) Classe: C Ricetta: OSP	€ 524,00 (prezzo ex-factory)	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.

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 16 marzo 2026 al 15 giugno 2026

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

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Midazolam	Buccolam® Neuraxpharm Italy S.p.A. Classe: A Ricetta: RNR	Trattamento di crisi convulsive acute prolungate in soggetti di età maggiore di 18 anni
Iptacopan	Fabhalta® Novartis Farma S.p.A. Classe: H Ricetta: RRL Registro di monitoraggio AIFA <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 14096 del 28.5.2026</i>	Indicato per il trattamento dei pazienti adulti con glomerulopatia da C3 (C3G) in associazione con un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS), oppure in pazienti che sono intolleranti agli inibitori di RAS o per i quali un inibitore di RAS è controindicato
Arachis hypogaea L.	Palforzia® Stallergenes Greer Classe: H Ricetta: RRL Registro di monitoraggio AIFA <i>Farmaco ritirato dal commercio a livello mondiale per volontà dell'Azienda Farmaceutica</i>	Indicato per il trattamento di pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni con diagnosi confermata di allergia alle arachidi.
Amivantanab	Rybrevant® Janssen-Cilag S.p.A. Classe: H Ricetta: OSP <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 14346 del 8.6.2026</i>	Indicato in associazione con carboplatino e pemetrexed per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR dopo fallimento di una precedente terapia comprendente un inibitore della tirosin-chinasi (tyrosine kinase inhibitor, TKI) dell'EGFR.
		Indicato in associazione con lazertinib per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR.
		Indicazione innovativa Indicato in associazione con carboplatino e pemetrexed per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti dell'EGFR
Darolutamide	Nubeqa® Bayer Classe: H Ricetta: RNRL <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato nel trattamento degli uomini adulti con cancro della prostata metastatico ormono-sensibile (mHSPC) in associazione con terapia di deprivazione androgenica

Nivolumab	Opdivo® Bristol Myers Squibb Classe: H Ricetta: OSP Registro di Monitoraggio AIFA - Farmaco innovativo <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 14346 del 8.6.2026</i>	Sono indicati, in associazione, per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti non resecabile o metastatico
Ipilimumab	Yervoy® Bristol Myers Squibb Classe: H Ricetta: OSP Registro di Monitoraggio AIFA - Farmaco innovativo <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 14346 del 8.6.2026</i>	
Nivolumab	Opdivo® Bristol Myers Squibb Classe: H Ricetta: OSP Registro di Monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	In monoterapia per il trattamento adiuvante di adulti con carcinoma uroteliale muscolo invasivo (MIUC) con espressione tumorale di PD-L1 $\geq$ 1%, che sono ad alto rischio di recidiva dopo resezione radicale del MIUC e non eleggibili a chemioterapia adiuvante con platino In associazione a cisplatino e gemcitabina per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico
Daratumumab	Darzalex® Janssen-Cilag S.p.A. Classe: H Ricetta: OSP Registro di Monitoraggio AIFA <i>Decreto regionale Centri prescrittori n. 14644 del 15.6.2026</i>	Indicato in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi
Spesolimab	Spevigo® LEO Pharma Classe: H Ricetta: RRL <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato per la prevenzione delle riacutizzazioni della psoriasi pustolosa generalizzata (generalised pustular psoriasis, GPP) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni
Benralizumab	Fasenra® AstraZeneca Classe: A/PHT Ricetta: RNRL Scheda di prescrizione cartacea AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti adulti con granulomatosi eosinofila con poliangite recidivante o refrattaria
Lanadelumab	Takhzyro® Takeda Classe: A/PHT Ricetta: RR Scheda di prescrizione cartacea AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto - Centri di riferimento Malattie Rare</i>	Indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 2 anni

Bulvirtide	Hepcludex® Gilead Sciences Classe: A/PHT Ricetta: RNRL Specialisti: internista, infettivologo, gastroenterologo, pediatra	Indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite delta (HDV) cronica in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni che pesano almeno 10 kg con malattia epatica compensata
Tedezolid	Sivextro® Merck Sharp & Dohme B.V. Classe: A Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato nel trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) nei bambini di peso corporeo ≥35 kg per le compresse e fin dalla nascita per la soluzione per infusione
Clopidogrel e acido acetilsalicilico	Clopidogrel e acido acetilsalicilico® Viatris Classe: A/PHT Ricetta: RR	Indicato nella sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST (STEMI) in pazienti sottoposti a PCI (compresi i pazienti sottoposti a posizionamento di stent) o nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica/fibrinolitica
Idecabtagene vicleucel	Abecma® Bristol Myers Squibb Classe: H Ricetta: OSP Registro di Monitoraggio AIFA - Farmaco innovativo <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti terapie , inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia
Vutrisiran	Amvuttra® Alnylam Pharmaceuticals Classe: H Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild-type o ereditaria in pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)
Linzagolix colina	Yselyt® Theramex Classe: A/PHT Ricetta: RRL Nota AIFA 51 <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato nelle donne adulte in età riproduttiva per il trattamento sintomatico dell'endometriosi in donne con anamnesi di pregresso trattamento medico o chirurgico per endometriosi.

Acalabrutinib	Calquence® AstraZeneca Classe: H Ricetta: RNRL Registro di monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	In associazione a venetoclax senza obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza. In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario non precedentemente trattati con un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). In associazione a bendamustina e rituximab (BR) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (MCL) non trattato in precedenza non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT).
Ruxolitinib	Jakavi® Novartis Classe: H Ricetta: RNRL Specialisti: ematologo, internista, immunologo, pediatra	GvHD acuta Indicato per il trattamento di pazienti pediatriche di età pari o superiore ai 28 giorni ed inferiori ai 12 anni e di pazienti con difficoltà di deglutizione e/o gestione delle compresse con malattia del trapianto contro l'ospite acuta che presentano una risposta inadeguata al trattamento con corticosteroidi o altre terapie sistemiche GvHD cronica Indicato per il trattamento di pazienti pediatriche di età pari o superiore ai 6 mesi ed inferiori ai 12 anni e di pazienti con difficoltà di deglutizione e/o gestione delle compresse con malattia del trapianto contro l'ospite cronica che presentano una risposta inadeguata al trattamento con corticosteroidi o altre terapie sistemiche.



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

Dal 16 marzo 2026 al 15 giugno 2026

A cura di:

Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Cisplatino	Trattamento chemioradioterapico concomitante nei pazienti con carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato, limitatamente a pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con piu' di 70 anni.	INSERIMENTO	24-03-2026	Determina del 13 marzo 2026 in G.U. n.68 del 23-03-2026
Cisplatino	Trattamento chemioradioterapico concomitante come terapia adiuvante in pazienti operati, con margini positivi e/o estensione extranodale, e con buon performance status, limitatamente ai tumori di cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe.	INSERIMENTO	24-03-2026	Determina del 13 marzo 2026 in G.U. n.68 del 23-03-2026
Somatropina	Trattamento della bassa statura idiopatica.	INSERIMENTO	24-03-2026	Determina del 13 marzo 2026 in G.U. n.68 del 23-03-2026 e Comunicato di errata-corrigge pubblicato in G.U. n. 73 del 28-03-2026
Crizotinib (Xalkori®)	Trattamento del linfoma anaplastico ALK+ in pazienti adulti con malattia refrattaria o recidiva dopo almeno un precedente regime chemioterapico e intolleranza o controindicazione al trattamento con "Brentuximab vedotin".	MODIFICA INSERIMENTO (limitazione alla sola popolazione adulta)	24-03-2026	Determina del 13 marzo 2026 in G.U. n.68 del 23-3-2026
Crizotinib (Xalkori®)	Trattamento di pazienti adulti affetti da tumore miofibroblastico infiammatorio, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), non resecabile, recidivante o refrattario, dalla prima linea di trattamento.	MODIFICA INSERIMENTO (limitazione alla sola popolazione adulta)	24-03-2026	Determina del 13 marzo 2026 in G.U. n.68 del 23-3-2026
Midazolam (Buccolam®)	Trattamento di crisi convulsive acute prolungate in soggetti di eta' ≥ 18 anni.	ESCLUSIONE(disposta la rimborsabilità da AIFA)	08/04/2026	Determina del 30 marzo 2026 in G.U. n. 80 del 7-4-2026
Rituximab e Lenalidomide	Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin follicolare di nuova diagnosi in stadio avanzato, non candidabili alla chemioterapia.	MODIFICA DELLE MODALITA' PRESCRITTIVE inserimento nel registro multifarmaco PPP (programma di prevenzione della gravidanza)	24/04/2026	Determina del 13 aprile 2026 in G.U. n.94 del 23-04-2026

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Belinostat	Trattamento del linfoma a cellule T periferico (PTCL) recidivato/refrattario.	INSERIMENTO	13/05/2026	Determina del 13 aprile 2026 in G.U. n.108 del 12-05- 2026
Pomalidomide	Trattamento dell'amiloidosi a catene leggere (AL), in pazienti già trattati con terapia a base di bortezomib e di lenalidomide.	MODIFICA DELLE MODALITA' PRESCRITTIVE (chiusura del registro di monitoraggio e inserimento nel registro multifarmaco PPP (programma di prevenzione della gravidanza)	21/05/2027	Determina del 11.05.2026 in G.U. n.115 del 20-05- 2026
Triossido di Arsenico (ATO) in combinazione con l'acido ALL- Trans Retinoico (ATRA)	Terapia di prima linea, per il trattamento della Leucemia acuta promielocitica (LAP) in pazienti con diagnosi confermata geneticamente e ad alto rischio (globuli bianchi > 10 x 10 ⁹ /L).	INSERIMENTO	21/05/2027	Determina del 14 maggio 2026 in G.U. n.115 del 20-5-2026

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 30/06/2026

USER GUIDE

