

InfoFarma

www.aulss9.veneto.it

IN QUESTO NUMERO



SARS-COV-2 POSITIVITÀ
NEI PAZIENTI SINTOMATICI
NELLA FASE 1 DEL VENETO

PAG. 2



IL TRATTAMENTO
DOMICILIARE
DEL PAZIENTE COVID-19

PAG. 7



VACCINO Vs SARS-CoV-2
TIPOLOGIE, CARATTERISTICHE
GENERALI E PRIME DOSI DISPONIBILI IN ITALIA.

PAG. 14



INFORMAZIONE SUI FARMACI AI CITTADINI

UNO STRUMENTO PER OTTIMIZZARE L'INFORMAZIONE AI PAZIENTI SUI MEDICINALI IN DPC

PAG. 18

Attualità in terapia:

Esketamina nel trattamento del disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento

PAG.25

Nuove entità terapeutiche

Dal 14 Settembre al 14 Dicembre 2020

PAG.28

Nuovi farmaci della L.648/96

Dal 1 settembre 2020 al 14 Dicembre 2020 PAG-34



SARS-COV-2 POSITIVITÀ NEI PAZIENTI SINTOMATICI NELLA FASE 1 DEL VENETO

Alessandro Battaggia^{1,2} e Andrea Scalisi¹ (responsabili del progetto e dell'analisi statistica)
Maurizio Cancian^{1,2}, Massimo Fusello², Bruno Franco Novelletto^{1,2}, Alessandro Carraro² (responsabili della logistica della ricerca)

¹S.I.M.G. – Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Introduzione

Una disposizione della Regione Veneto datata 17 marzo 2020 consentiva ai MMG/PLS di inviare al prelievo per il test molecolare per SARS-COV-2 tutti i pazienti che li avessero consultati per sintomi compatibili con infezione virale.

Abbiamo così coinvolto 89 medici di famiglia in una ricerca rivolta a stimare la prevalenza dell'infezione nei sintomatici nel periodo acuto della epidemia; la raccolta dati è terminata l'otto luglio. Cittadini veneti di qualsiasi età anche istituzionalizzati che in qualsiasi modo dalla data del 17 marzo 2020 in poi avessero consultato il Medico di Famiglia per sintomi compatibili con virosi acuta erano candidabili all' arruolamento. Abbiamo considerato per la raccolta dei dati la lista dei sintomi fornita dall' OMS, che abbiamo solo integrato. ¹

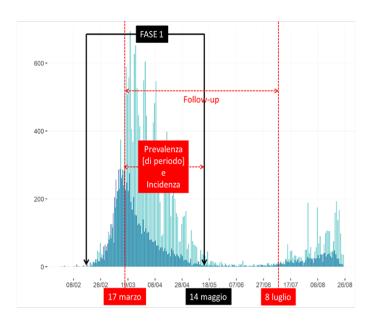
L'attivazione di questo percorso ha permesso di raccogliere sia informazioni sulla prevalenza dell'infezione da SARS-COV-2 nei pazienti con sintomi sia informazioni sui sintomi di presentazione e sulle caratteristiche dei soggetti risultati positivi al test. La ricerca ha anche consentito di analizzare formalmente i fenotipi clinici di malattia e la predittività diagnostica di sintomi isolati o aggregati.

Risultati e discussione

Su 119 medici aderenti all' iniziativa 89 hanno inviato tutti i dati necessari (drop-out: 25.2%), con in carico un bacino di utenza pari a 134.150 soggetti. I medici avevano in carico mediamente 1.551 assistiti. Questa casistica si è dimostrata altamente rappresentativa della struttura anagrafica ISTAT della popolazione residente nel Veneto. Nel periodo di follow-up 17 marzo-8 luglio 2020 (Figura 1) i medici hanno inviato complessivamente alla esecuzione del tampone 1.232 soggetti per sintomi compatibili con malattia virale. Di questi, 224 sono stati esclusi in quanto non rispondenti ai criteri di inclusione. 63 medici hanno segnalato un numero di pazienti compatibili con una

distribuzione territoriale gaussiana del numero di virosi acute nel periodo studiato; la stima di prevalenza e lo studio dei fenotipi sono state eseguiti quindi sul loro bacino di utenza. 78 medici con buona performance nell' input dei dati clinici (misurata formalmente con l'indice ITOT²) hanno fornito i dati necessari alle analisi di regressione multivariata dei potenziali fattori di rischio e della predittività dei singoli quadri clinici.

Figura 1: Fasi della ricerca – il grafico è stato pubblicato dall' ISS e si riferisce alla situazione registrata al 26 agosto



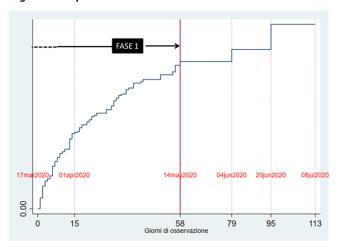
L' incidenza cumulativa di casi SARS-COV-2 positivi sintomatici ha dimostrato dal 17 marzo in poi un andamento crescente fino al raggiungimento di un plateau in data 14 maggio 2020 (Figura 2). Dopo questa data e fino alla fine della ricerca sono stati segnalati altri due casi di positività. Possiamo quindi definire "in FASE 1 epidemica" tutti i casi registrati dal 17 marzo al 14 maggio. Il tasso di incidenza in FASE 1 di SARS-COV-2 positività corrispondeva, nei pazienti con sintomi, a 10.2 casi per mille giorni-persona (8.7%-12.0%).

² S.Ve.M.G. – Scuola Veneta di Medicina Generale

Considerando tutto il follow-up della ricerca l'età mediana dei sintomatici positivi al virus corrispondeva a 54 anni (range interquartile 37.75-71.25); i maschi rappresentavano il 45.68%. Tra tutti i pazienti positivi un quinto ha dovuto subire il ricovero (22.84%) e quasi uno su venti è deceduto (4.32%).

La prevalenza di SARS-COV-2 positività rilevata nella Fase 1 nei pazienti con sintomi corrispondeva a 23.5% (20.3%-27.0%).

Figura 2: Incidenza cumulative dei casi si SARS-COV-2 positività registrati nei pazienti sintomatici arruolati nella ricerca



Pertanto, in presenza di elevata diffusione (condizione esemplificata dalla FASE1 della attuale pandemia) sarebbe ragionevole aspettarsi che da un quarto ad un quinto dei soggetti sintomatici risulti positivo al virus, con un rischio non indifferente di ricovero e di decesso. Sembra assolutamente ragionevole pertanto implementare e suggerire provvedimenti atti a non ricadere nella condizione di emergenza che ha vissuto il Paese tra marzo e aprile 2020.

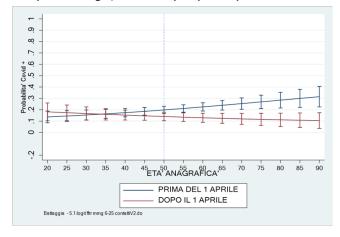
Un modello logistico multivariato ha dimostrato nei pazienti con sintomi, associazioni significative tra probabilità di infezione da SARS-COV-2 e potenziali fattori di rischio. Le covariate utilizzate erano: età, essere maschio, avere multimorbidità (Charlson score 4+), essere fragile (Rockwood score >4), essere in RSA, essere un operatore sanitario, essere ad alto rischio basale di contagio, insorgenza dei sintomi prima del primo aprile, BMI, esposizione al fumo. ^{3,4}

Nel modello senza interazioni sono risultati predittori di infezione: il Body Mass Index (per ogni punto di incremento l' odds di positivita'al tampone aumentava del 9% [Odds Ratio=1.09 p<0.0001]; l' esposizione ambientale elevata al contagio (es: conviventi con pazienti positivi o malati): OR: 8.43 P<0.0001;

la condizione di non fumatore : OR: 2.31 P=0.001 e l'insorgenza dei sintomi prima del 1 aprile: OR 2.28 p=0.001 e il fatto che i sintomi fossero iniziati nel primo periodo della FASE1, ossia prima del 1 Aprile quando le procedure di lockdown datavano da minor tempo: in confronto con i pazienti in cui i sintomi erano iniziati dopo questa data l'Odds di SARS-COV2 positivita' era 118% piu' grande [OR=2.28 P=0.001]. Lo studio delle interazioni ha fornito risultati interessanti.

Il rapporto tra età e probabilità di infezione risulta infatti molto diverso a seconda della data di insorgenza dei sintomi: prima del 1 aprile 2020 il rapporto risultava lineare e diretto (all' aumentare dell'età aumentava la probabilità di infezione), dopo il 1 aprile il rapporto si era dimostrato lineare e inverso: all'aumentare dell'età si riduceva la probabilità di infezione e il trend perdeva significatività statistica - Figura 3.

Figura 3: Modello logit - prima del primo aprile il rapporto tra età e rischio è lineare e il trend è significativo; tende ad invertirsi perdendo significativita' dopo il primo aprile.



Lo stato di nutrizione si è altrettanto dimostrato un potente modificatore di effetto sul rischio associato all' età: nelle età avanzate la probabilità di contagio appare infatti molto più elevata nei pazienti in sovrappeso ed obesi. Il rapporto tra infezione da SARS-COV-2 e stato nutrizionale e' stato oggetto anche di altre segnalazioni⁵. (Figura 4).

La data di insorgenza dei sintomi ha influito pesantemente sulle probabilità di contagio associate ad un elevato rischio basale di esposizione: i pazienti con rischio elevato (es: conviventi con pazienti positivi) hanno presentato la stessa probabilità di contagio sia prima che dopo la data del 1 aprile (Confronto il secondo e il primo periodo: OR 1.05 p=0.876); ma i soggetti non caratterizzati da elevato rischio basale

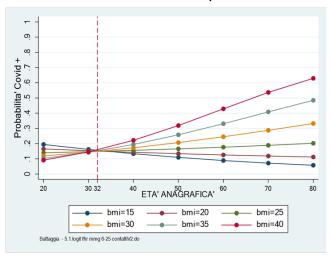
risultavano invece più protetti (= con minor probabilità di contagio) dopo il 1 aprile (Confronto tra secondo e primo periodo: OR 0.17 p<0.0001).

Abbiamo interpretato queste osservazioni quale probabile effetto delle misure di lockdown, risultate maggiormente efficaci (perché' più prolungate) nella seconda parte della Fase 1 ossia dopo il primo aprile, con evidenti vantaggi nei confronti delle età più avanzate e dei soggetti non particolarmente esposti ad alti livelli basali di rischio di contagio.

Molto inquietante si è rilevata l'interazione tra esposizione al contagio e fragilità.

Il confronto tra soggetti particolarmente esposti al contagio (es: conviventi con pazienti positivi) e soggetti non particolarmente esposti è espresso da un OR=10.61 (p<0.0001) in assenza di fragilità; in presenza di fragilità l'incremento di odds aumenta di ben cinque volte: OR=55.81 (p<0.0001 - Ratio of Odds Ratios=5.2).⁶

Figura 4: Modello logit: il BMI risulta nei confronti della età un importante modificatore di effetto; una elevata massa corporea aumenta notevolmente il rischio nei pazienti anziani.



Il messaggio che traspare da questa osservazione è che i soggetti fragili debbano riporre grande cura nell' evitare di essere inutilmente esposti a condizioni di alto rischio di contagio

Molto singolare è apparso il rapporto tra esposizione al fumo e BMI.

Nei pazienti fumatori il confronto tra valori estremi di BMI mostra per la condizione di obesità un importante aumento del rischio espresso da un odds di infezione 27.8 volte maggiore (BMI 40 vs BMI 20: OR=27.83 p=0.001). Nei pazienti magri l'esposizione al fumo è invece associata ad un significativo calo del

rischio di infezione.

Per esempio nello strato BMI=20 il confronto tra fumatori e non fumatori è espresso da un odds di infezione ridotto dell'80% (OR=0.20 p=0.001).

Queste osservazioni ricalcano quanto segnalato altrove. Una metanalisi di dati cinesi (13 studi con 5.960 pazienti ospedalizzati) ha rilevato nei pazienti SARS-COV-2 una prevalenza di esposizione al fumo tra l'1.4% e il 12.6% [pooled: 6.5% (IC95% 4.9-8.20], pari quindi all'incirca ad un quarto di quella nota per la popolazione cinese.⁷ Uno studio recentissimo dell'Università di Padova su 132 pazienti ricoverati positivi va nella stessa direzione in quanto segnala che nessuno era esposto al fumo; più in dettaglio l'84.8% non aveva mai fumato e il 15.2% era un ex fumatore.⁸

Queste osservazioni ancora una volta sono a favore di un maggior rischio di infezione nei soggetti obesi, che peggiora quando tra i fumatori i soggetti siano obesi. Il rapporto inverso tra fumo e rischio di infezione nei soggetti magri suggerisce l'opportunità di indagini volte ad indagare i complessi meccanismi legati alla fisiopatologia dell'infezione da SARS-COV-2 a livello cellulare.⁷

Utilizzando tecniche di **Principal Component Analysis** ed **Explorative Factor Analysis** abbiamo rilevato nei pazienti positivi due fenotipi diversi di malattia. Un primo fenotipo spiega nel modello il 43.4% della varianza ed è caratterizzato da diverse combinazioni di ipo-ageusia/anosmia, sintomi oculari (bruciore prurito lacrimazione fotofobia) e sintomi ORL (rinorrea, sternuti, ostruzione nasale, faringite).

Un secondo fenotipo spiega il 20.7% della varianza ed è associato a sintomi respiratori gravi (dispnea, fiato corto), sintomi addominali (nausea, dolori addominali, diarrea), età avanzata e/o fragilità e comorbidità. Abbiamo testato attraverso analisi formali il potere predittivo di singoli sintomi.

Le Figure 5 e 6 illustrano la PPV (probabilità di veri positivi) e i valori di [1-NPV] (probabilità di veri negativi) corrispondenti ad una probabilità pre-test del 23.5%, la stima di prevalenza di malattia rilevata nei sintomatici in Fase 1. Il sintomo ageusia ha dimostrato la probabilità più elevata di veri positivi (PPV =52.1% - Figura 5), assolutamente insufficiente peraltro a formulare ragionevoli sospetti clinici. Tutti i sintomi hanno dimostrato probabilità decisamente più elevate di veri negativi, il cui range in Fase 1 va-

riava dal 75.9% allo 83.1% (Figura 6).

Come è logico aspettarsi dal teorema di Bayes i poteri predittivi si modificano molto in presenza di probabilità pre-test meno elevate.

Figura 5: probabilità di veri positivi (PPV) in presenza di singoli sintomi o fenotipi ad una probabilità pre-test di malattia nei sintomatici corrispondente alla fase 1 epidemica (23.5%)

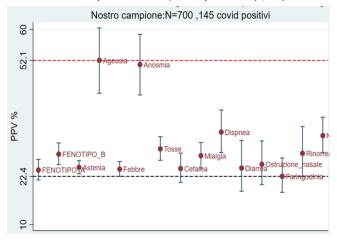
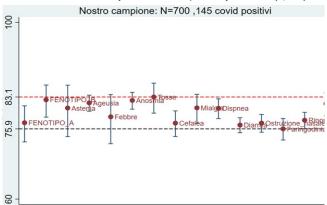


Figura 6: probabilità di veri negativi (1-NPV) in assenza di singoli sintomi o fenotipi ad una probabilità pre-test di malattia nei sintomatici corrispondente alla fase 1 epidemica (23.5%)



In un ipotetico scenario di prevalenza di malattia nei sintomatici pari al 5% il PPV massimo risulta ancora quello dell'ageusia ma è ovviamente molto più basso rispetto a quanto rilevato per la fase 1 dell'epidemia (PPV=15.7%). Al contrario a questa probabilità pretest la probabilità di veri negativi aumenta notevolmente per tutti i sintomi, senza però differenze importanti tra un sintomo e l'altro ([1-NPV] a probabilità pretest del 5%: dal 94.8% al 96.6% - dati non illustrati).

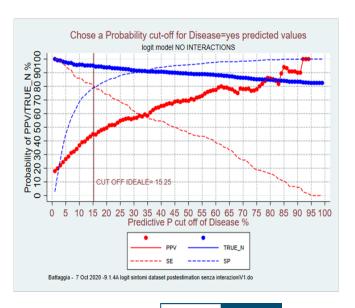
In base ai risultati appena descritti i singoli sintomi non permettono triage efficaci dei pazienti sintomatici. La stessa ageusia, di solito descritta come uno dei sintomi più tipici, ha infatti dimostrato una accuratezza diagnostica pari a quella del lancio di una moneta.

Più interessante risulterebbe in teoria il potere di escludere la malattia in assenza di uno o più sintomi, che risulta assai elevato soprattutto al di fuori della fase epidemica acuta. Purtroppo però il valore predittivo negativo non cambia molto da un sintomo all' altro, per cui solo l'assenza contemporanea di tutti potrebbe essere relativamente rassicurante; ma in questa condizione non ci sarebbe ovviamente alcuna necessità di triage.

Una diagnosi di 'probabile assenza di malattia' potrebbe essere formulata più attendibilmente in base ad un approccio multivariato, ossia elaborando predizioni non in base alla assenza/presenza di singoli sintomi quanto piuttosto in base ad un quadro clinico definito da molte variabili. Abbiamo pertanto studiato il potere predittivo di un secondo modello logistico in cui le covariate erano: anni di Età, valori di BMI, avere multimorbidità (Charlson≥4), essere (Rockwood>4), essere Operatore sanitario, essere Istituzionalizzato, essere ad alto rischio basale di contagio, essere esposti al fumo, essere in pieno Periodo epidemico, avere rinorrea, avere ostruzione nasale, avere anosmia, avere ageusia, avere altri sintomi di natura allergica od ORL, avere mialgie, avere nausea.

Il modello consente di escludere in modo dicotomico la presenza di malattia ad un cut-off di Probabilità predetta di SARS-COV-2 positività pari al 15.25%, che corrisponde alla miglior combinazione di Sensibilità e Specificità (Figura 7). Come ci si poteva attendere il PPV è piuttosto basso (Probabilità di veri positivi in caso di positività del test: intorno al 45%) ma la probabilità di veri negativi in presenza di negatività del test è molto

Figura 7: Poteri predittivi del secondo modello logistico pertinenti ad una diagnosi dicotomica di malattia condizionata da un cut off di probabilità predetta pari a 15.25%.



Questi risultati, rilevati sullo stesso campione che ha generato il modello, necessitano ovviamente di validazione.

Utilizzando tecniche di validazione interna considerate efficaci (cross-validation e bootstrap validation^{9,10}) abbiamo confermato la solidità della nostra equazione predittiva sia in termini di potere discriminante che in termini di calibration. Siamo attualmente in attesa di completare la procedura di validazione su un campione di soggetti estraneo a quello che ha generato il modello.

Conclusioni

I dati esposti suggeriscono la possibilità di sfruttare equazioni con elevato potere predittivo per escludere la presenza di malattia COVID-19 in soggetti sintomatici. Cio' potrebbe rivelarsi particolarmente utile in impossibilità di ottenere risposte rapide dai test molecolari golden standard o nella temporanea impossibilità di eseguirli.

Il nostro studio ha dimostrato che in Fase 1 da un quarto a un quinto dei pazienti con sintomi compatibili con infezione virale risultava positivo alla ricerca di SARS-COV-2, che un quinto dei pazienti sintomatici ha subito ricovero e che quasi uno su venti è deceduto.

Il nostro studio suggerisce ex post che i provvedimenti di lockdown siano risultati efficaci specie nella popolazione anziana e nei pazienti non particolarmente esposti al rischio.

Dai nostri dati emergono buoni motivi per considerare particolarmente a rischio di infezione i soggetti fragili, a cui dovrebbe essere massimamente garantita una adeguata protezione nei confronti del contagio.

Altre categorie particolarmente a rischio risultano probabilmente soggetti anziani obesi e i soggetti fumatori obesi. Nella nostra esperienza la malattia si presenta con due principali fenotipi: uno clinicamente più lieve (caratterizzato da ipo-ageusia/anosmia e/o da sintomi oculari e ORL) e uno clinicamente più grave spesso associato a condizioni di fragilità e multimorbidita' e caratterizzato da sintomi respiratori importanti con eventuali sintomi gastroenterici.

Nessun sintomo isolato e nessun quadro clinico d'insieme ha dimostrato un potere predittivo positivo sufficiente a confermare con attendibilità la presenza di infezione SARS-COV-2.

L'assenza di qualsiasi sintomo isolato ha dimostrato un elevato potere predittivo ma ciò non è clinicamente utile in quanto i poteri predittivi negativi risultano quasi identici per tutti i sintomi.

Equazioni prodotte da modelli multivariati costruiti da un quadro clinicamente complesso hanno rivelato una elevata probabilità di veri negativi e potrebbero essere quindi utilizzate in situazioni in cui non sia possibile eseguire il tampone o in cui la sua risposta ritardi o in circostanze di mancata disponibilità di test rapidi.

Riferimenti bibliografici

1. WHO 2020 World Health Organization Global COVID-19: clinical platform: novel coronavius (COVID-19): rapid version https:// apps.who.int/iris/handle/10665/331768

2. Healt Search . - Istituto di ricerca della Societa' Italiana di medicina Generale – anno 2011/2012 https://www.healthsearch.it/documenti/ Archivio/Report/VIIReport_2011-2012/VII% 20Report%20HS.pdf

3. Charlso ME et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic 10.1080/21556660.2018.1563549. eCollection disease in primary care patients. Journal of Clinical Epidemiology 61 (2008) 1234e1240

4. Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people CMAJv.173(5); 2005 Aug 30PMC1188185. https://

PMC1188185/

5.Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. Obesity review 13/4/2020 https:// doi.org/10.1111/obr.13034

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC7235532/pdf/OBR-21-e13034.pdf

6.Battaggia A, Scalisi A, Cancian M, Franco Novelletto B, Michieli R, Fusello M. Prevalence of frailty in older people in Veneto (Italy). J Drug Assess. 2019 Jan 3;8(1):1-12.

7.Farlasinos K et al 2020. Smoking, vaping and Stat Med 2000 19: 453-473. https:// hospitalization for COVID 19. www.qeios.com/read/Z69O8A.12

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ 8.Rossato M et al. Current smoking is not associated with COVID-19 [Letter]. European respiratory Journal 2020 55: 2001290; DOI: 10.1183/13993003.01290-2020.

https://erj.ersjournals.com/ contenterj/55/6/2001290.full.pdf

9.E.Vittinghoff, DV Glidden, SC Shiboski, CE McCulloch -Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models ii Edition. Springer 2012 ISSN 1431-8776 isbn 978-1-4614-1352-

10.Altman DG , Royston P. What di we mean by validating a prognostic model?

https:// doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(20000229) 19:4<453::AID-SIM350>3.0.CO;2-5

IL TRATTAMENTO DOMICILIARE DEL PAZIENTE COVID-19

M. Caeran¹, M. Font²

1. Specializzando Farmacia Ospedaliera. Università di Padova.

2. Farmacista. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 9 Scaligera.

Sono state pubblicate recentemente varie linee d'indirizzo destinate alle cure domiciliari dei pazienti con COVID-19. ¹⁻⁴ Il loro target sono i medici operanti nel territorio (USCA, guardia medica, MMG/PLS). Il documento più recente tra questi é quello del Ministero della Salute¹.

In questo articolo sono stati presi in considerazioni 5 documenti: due a livello regionale; quello pubblicato dalla Regione Veneto⁴ e quasi simultaneamente quello degli ordini dei medici della Lombardia nominato "Vademecum" per il trattamento domiciliare del paziente con COVID-19². Due documenti di indirizzo corrispondono alla Società scientifica di medicina generale, SIMG, che nelle stesse date ha aggiornato la linea guida pubblicata tempo fa³. Infine, si include anche il documento di Consenso prodotto da un gruppo di medici afferenti al Centro Studi FIMMG di Verona⁵.

La simultaneità con cui sono stati proddotti e divulgati questi documenti evidenzia il bisogno impellente di attivare le cure domiciliari per i pazienti COVID-19 (positivi, lievemente sintomatici e/o non gravi) in un momento in cui l'attenzione ospedaliera manifesta in alcune realtà segni di saturazione.

Era quindi necessario un consenso/indirizzo su come il medico nel territorio può e deve agire nei confronti di pazienti COVID-19 con malattia lieve-moderata da trattare a domicilio con gli strumenti terapeutici a disposizione.

Tuttavia, si riscontrano eterogeneità tra questi documenti come evidenziato dalla tabella 1, principalmente per le loro differenze metodologiche e relativamente ai trattamenti sintomatici. Le differenze si fanno ancora più rilevanti quando si valutano i trattamenti specifici raccomandati (vedi tabella 2).

Per quanto riguarda le terapie attualmente disponibili, è evidente il fortissimo bisogno di disporre di un trattamento in grado di rallentare le fasi iniziali della malattia impedendone l'evoluzione alla forma severa. Tuttavia, al momento non esiste un trattamento in grado di svolgere questa funzione.⁶

Gli obbiettivi di questo articolo sono:

- 1. <u>Confrontare le raccomandazioni</u> prodotte per le cure domiciliari del COVID-19 e pubblicate dalle varie Istituzioni nel mese di novembre-dicembre 2020.
- Riportare le evidenze a supporto dei trattamenti più controversi finora proposti per i pazienti con COVID-19: Idrossiclorochina (ICQ), remdesivir.

1. Confronto delle raccomandazioni sulle cure domiciliari del COVID-19 (novembre-dicembre 2020).

I 5 documenti considerati, sembrano indirizzati ai medici delle cure primarie (MMG/PLS, USCA, Guardia medica), ma nel documento della Lombardia non risulta chiaramente specificato né il target del "vademecum" né la definizione del tipo di paziente o del livello di gravità che può essere preso in carico a domicilio. Tuttavia è l'unica guida che riporta la qualità delle evidenze e la forza delle raccomandazioni contenute.

Per quanto riguarda i trattamenti sintomatici, la maggioranza si esprime a favore del paracetamolo o FANS e solo in 3 di queste si fa riferimento all'uso di un antitussivo. Relativamente ai trattamenti specifici (tabella 2), nessuno dei documenti raccomanda l'uso di ICQ o di antivirali. L'uso di antibiotici è raccomandato solo in caso di sovrainfezione batterica. La profilassi con eparine e l'uso di cortisonici è raccomandato in determinate condizioni di rischio in tutte le guide tranne in quella della Regione Veneto.

Invece, l'uso di ossigeno nei pazienti che peggiorano le loro condizioni respiratorie non è stato preso in considerazione né nella linea guida del Ministero della Salute né in quella della SIMG.

Tabella 1: Principali caratteristiche delle Linee guida sul trattamento domiciliare del COVID-19

Estensori	Data 2020	Definizione categorie paz. trattabili a domicilio	TARGET a cui sono indirizza- te le raccoman- dazioni	Qualità della prove/Forza delle racco- mandazioni	Trattamenti sintomatici (Analgesico/ antipiretico)	Trattamenti sintomatici (Antitussivo)
Ministero della Salute ¹	02.12	si, pazienti a basso rischio.	MMG/PLS; USCA		paracetamolo o FANS	non specificato
Regione Lombardia ²	13.11	no	non definito	si/si	paracetamolo se febbre (fino a 3g/die, divisi in 3 dosi, ad almeno 6 ore di distanza).	Sedativi per la tosse al biso- gno (se interfe- renza con il sonno).
SIMG ³	25.11	Malattia lieve. Nella moderata: sono curabili a casa solo i pa- zienti che pre- sentano un indi- ce di vulnerabili- tà basso o me- dio.	medici che ope- rano sul territo- rio	no/no	paracetamolo	sedativo tosse.
Linee indirizzo Regione Veneto ⁴	13.11	pazienti positivi asintomatici e sintomatici	MMG-USCA-MCA	no/no	si	si
Documento di Consenso . Grup- po di lavoro Cen- tro Studi FIMMG Verona ⁵	16.11	Si, pazienti positivi asintomatici, sintomatici con fragilità e sinto- matici con co- morbidità	Medici dell' assistenza territoriale	no/no	Paracetamolo fino max 3g/die; se inefficace e/ o intolleranza e/ o sintomi ac- cessori, Ibupro- fene 400mg/6 ore x 4 volte die, o 600mg/8ore;	non specificato

Tabella 2: Trattamenti specifici per pazienti con COVID-19 in trattamento domiciliare

			1	Frattamenti specifici		
Estensori	ICQ	Antivirali	Antibiotici	Eparine	Cortisonici	Ossigeno
Ministero della Salute ¹	no	no	solo se sintomi persistono ≥ 48- 72 ore e si sospet- ta sovrapposizio- ne batterica o quando questa è dimostrata da un esame colturale.	nel paziente con infezione respirato- ria acuta e ridotta mobilità	in pazienti il cui quadro clinico non migliora en- tro le 72 ore; se peggiorano para- metri pulsossime- trici e si richiede ossigenoterapia.	Possibile attivazione dell'ossigenoterapia domiciliare
Regione Lombardia ²	no	no	solo in caso di sovra-infezione batterica	si, se rischio trom- botico alto	si, in determinate condizioni	valutare caso per caso in soggetti con SO2>94%
SIMG ³	no	no	Nella malattia moderata: se sospetta sovra- infezione batteri- ca o broncopol- monite all'imaging	Nella malattia moderata: enoxaparina 4000 UI/die se ipomobile o allettato per tutto il periodo di malattia.	Nella malattia moderata: desa- metasone 6mg/ die per 10gg a partire dal setti- mo giorno dall'inizio dei sin- tomi	non specificato
Regione Veneto ⁴	no	no	Solo in caso di sovra-infezione batterica	non specificato	non specificato	si
Documento di Consenso . Gruppo di lavo- ro Centro Studi FIMMG Verona ⁵	?	no	Se febbre >38 °C in paziente COVID -19 positivo o for- temente sospetto per COVID-19, con sintomi e /o segni respiratori	solo in pazienti con quadro respiratorio e allettati o con bassa mobilità per obesità, malattie neurologiche o osteoarticolari, o una storia di trom- boembolismo (es. Enoxaparina 4.000 UI/die)	In caso di febbre e segni/sintomi respiratori: Prednisone 25 mg/die x 5 gg, poi 12.5 mg/die per altri 5 giorni oppure Metilprednisolo- ne	1-2 lt/min quando la saturazione di O2 è < 90%, per arrivare ad una saturazione di 93-94%, altrimenti 3 lt/min ed applicare la mascherina.

2. Evidenze a supporto di due trattamenti controversi: Idrossiclorochina e remdesivir.

Per quanto riguarda l'ICQ, malgrado le evidenze mostrino la sua inefficacia, sia nella profilassi che nel trattamento, alcune voci sembrano voler rivendicare ancora un ruolo per questo farmaco nelle prime fasi della malattia. Come mostra la tabella 3, i vari studi clinici randomizzati e controllati pubblicati finora non supportano questa ipotesi, così l'AIFA non ne concede attualmente la rimborsabilità.

Dopo l'approvazione a luglio di <u>remdesivir</u>, da parte dell'EMA, la pubblicazione dello studio SOLIDARITY, organizzato dall'OMS, ha messo fortemente in discussione il ruolo di questo farmaco. Le recenti Linee guida dell'OMS escludono questo farmaco nel trattamento del paziente COVID-19 qualsiasi sia la gravità,

basandosi sui risultati di una revisione sistematica e una metanalisi che ha incluso 4 RCT. I risultati dei principali RCT finora pubblicati supportano questa posizione (vedi tabella 4).

Tuttavia l'OMS riconosce che l'evidenza non dimostra chiaramente che remdesivir non abbia un qualche beneficio, ma prende in considerazione anche le risorse che questo utilizzo implica per i sistemi sanitari dato l'alto costo del farmaco. Inoltre, riconosce la necessità di ulteriori ricerche su questo farmaco, in particolare in determinati gruppi di pazienti. Alla luce di questo, l'EMA ha richiesto i dati completi dello studio SOLIDARITY e sta attualmente rivedendo i dati su remdesivir.

Tabella 3a: RCT su Idrossiclorochina (ICQ) -trattamento in ambito territoriale

Autore	Disegno	Setting	Tipo pazienti	N	Bracci	Conclusioni
Boulware et al. N Engl J Med 2020;383:517 -25. June 3, 2020. 7	studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo nella profilassi post- esposizione	Т	adulti esposti a qualcuno con COVID-19 confer- mato	821 soggetti asintomatici	ICQ (800 mg una dose seguita da 600 mg in 6 - 8 ore, dopo 600 mg /die per 4 gg) o placebo	ICQ come profilassi non ha prevenuto la malatti- a o la conferma d'infe- zione da COVID-19 do- po 4 gg dalla esposizio- ne.
Skipper et al. Ann Intern Med. doi:10.7326/ M20-4207. Pubblicato il 16.07.2020.	Randomizzato, doppio cieco controllato vs placebo	Т	pazienti adulti sintomatici con COVID-19 confer- mato o probabile dopo 4 gg dall'ini- zio dei sintomi.	Dei 491 pa- zienti rando- mizzati, 423 hanno contri- buito all'end point prima- rio.	ICQ (800 mg una dose seguita da 600 mg in 6 -8 ore, dopo 600 mg/die per 4 gg) oppure placebo.	ICQ non è in grado di ridurre la gravità dei sintomi in pazienti am- bulatoriali con COVID- 19 iniziale lieve.
Mitjà O et al. N Engl J Med. Publi- shed on No- vember 24, 2020. ⁹	studio rando- mizzato per clusters open- label	Т	contatti asinto- matici di pazienti positivi (PCR)– confermato COVID-19	2.314 soggetti sani e 672 pazienti indice con Covid-19	una dose da 800 mg , seguita da 400 mg/die per 6 gg oppure le cure abituali (senza terapia specifica)	la profilassi post- esposizione con ICQ non previene l'infezio- ne da SARS-CoV-2 op- pure il COVID-19 sinto- matico in soggetti sani esposti ad un -positivo.

Tabella 3b: RCT su Idrossiclorochina (ICQ) -trattamento in ambito ospedaliero

Cavalcanti et al. N Engl J Med 2020;383:2041- 52. Pubblicato il 23.07.2020. ¹⁰	randomizzato open label a 3 braccia	Н	pazienti con COVID confermato o so- spetto di entità lieve-moderata, ricoverati	667 randomiz- zati dei quali 557 con COVID confermato	3 bracci : cure standard (CS); CS+ ICQ 400 mg/12 ore per 7gg; CS+ICQ 400 mg/12 ore +azitromicina 500 mg/die x7gg	l'uso di ICQ da sola o associata a azitromicina non migliora la situazione clinica ai 15 gg rispetto alle cure standard
Horby P RE- COVERY Col- lab. group. N Engl J Med 2020;383:2030- 40. Pubblicato il 8.10.2020. ¹¹	randomizzato, controllato, open-label. Vari trattamenti rispetto le cure usuali	Н	pazienti ricoverati con Covid-19	1.561 pazienti randomizzati.	2 bracci: ICQ (1.561) vs cure usuali (3.155)	I pz trattati con ICQ non mostrano una minor incidenza di morte ai 28 gg rispetto a quelli che hanno ricevuto le cure usuali.
Hongchao Pan et al for SOLI- DARITY trial. medRxiv pre- print; Pubblicato il 15.10.2020. ¹²	randomizzato controllato open-label	Н	COVID-19 pazienti ricoverati	11.266 adulti randomizzati:	2.750 Remdesivir, 954 ICQ, 1.411 Lopinavir, 651 Interferon+ Lopinavir, 1.412 solo Interferon e 4.088 senza farmaco.	ICQ, Remdesivir, Lopinavir e Interferone hanno effetto scarso o nullo nei pazienti ricoverati con COVID-19, come indicato dalla mortalità totale dall'inizio della ventilazione oppure dalla durata del ricovero.
Self WH t al. JAMA. Pubblicato il 9.11.2020 ¹³	randomizzato controllato verso placebo in cieco.	Н	Adulti ricoverati con infezione gra- ve respiratoria per COVID-19 ²	479 pazienti	ICQ (400mg/12 ore per 2 dosi, dopo 200 mg/12 ore per 8 dosi) (n = 242) oppure placebo (n = 237).	il trattamento con ICQ, rispetto placebo, non ha migliorato lo status clini- co ai 14 gg.

Altri potenziali trattamenti iniziali del COVID-19

Gli anticorpi monoclonali nella malattia lieve-moderata

Due anticorpi competono attualmente per l'autorizzazione all'immissione in commercio, si tratta di REGN-COV2 della ditta Regeneron e di LY-CoV555 della ditta Eli Lilly. Per quanto riguarda le evidenze, il primo ha rilasciato un comunicato stampa con il quale intende richiedere all' FDA un EUA (Emergency Use Authorization) come avvenuto per Remdesivir.

L'altro anticorpo, LY-CoV555 -ovvero Bamlanivimab, ha pubblicato recentemente i risultati di uno studio di fase 2 dove sono state testate tre diverse dosi, una delle quali sembra accelerare il declino della carica virale all'undicesimo giorno. ¹⁴

Come hanno fatto notare gli autori di una recente editoriale di JAMA, in caso l'FDA emetta un EUA per il prodotto di Regeneron in assenza di dati pubblicati ripeterebbe il problema capitato con remdesivir. ¹⁵

Malgrado il bisogno urgente di trattamenti efficaci per il COVID-19, il ricorso ad agevolazioni regolatorie richiede trasparenza sui dati di efficacia clinica, una distribuzione equa e controllo dei costi.

Tabella 4: RCT su Remdesivir

	<u> </u>		ij e .		
Conclusioni	Remdesivir non è stato associato con un miglioramento clinico statisticamente significativo with statistically significant clinical benefits. Diminuzione dle tempo al miglioramento clinico nei trattati precocemente richiede ulteriori studi di maggiori dimensioni	In pazienti con COVID severo che non richiedono ventilazione meccanica, lo studio non ha mostrato differenze significative tra un ciclo di remdesivir di Sgg rispetto quello di 10 gg. In assenza di un gruppo controllo a base di placebo non è possibile determinare il beneficio del farmaco.	Nei pazienti con COVID-109 di entità moderata, quelli randomizzati ad un ciclo di 10 gg di remdesivir non hanno mostrato una differenza statisticametne significativa rispetto lo standard di cura. I pazienti randomizzati a 5 gg di remdesivir mostravano, invece, una differenza ssrispetto lo standard di cura, tuttavia la differenza era di rilevanza clinica incerta.	Remdesivir è superiore a placebo nel ridurre il tempo alla dimisisone in adulti ricoverati con Covid-19 e infezioni del tratto respiratorio basso.	Ciasuno dei 3 trattamenti [idrossiclorochina, Lopinavir e Interferone] ha aumentato la ha avuto poco effetto nei pazienti ricoverati al 7° gg. mortalità, inizio di ventilazione meccanica oppure nella durata del ricovero.
Effetti avversi	Eventi avversi nel 66% dei paz con remdesivir vs 64% con placebo. Drop out per eventi avversi da remdesivir 12% vs 5% con placebo	Effetto avverso più comune: nausea (9% dei pazienti), peggioramento dell'insufficienza respiratoria (8%), aumento dell'alanina aminotransferasi (7%), stitichezza (7%).	Nausea (10% vs 3%), ipokalemia(6%vs 2%), mal di testa (5%vs 3%) più frequenti nei trattati con remdesivir rispetto lo standard di cura.	Eventi avversi gravi in 131 dei 532 pazienti trattati con remdesivir (24.6%) e in 163 dei 516 patients trattati con placebo (31.6%)	Ciasuno dei 3 trattamenti ha aumentato la percentuale nei pazienti ricoverati al 7° gg.
Risultato	HR= 1·23 [95% CI 0-87–1-75]. Non signif.	Un miglioramento al 14 gg 22 punti osservato nel 64% (gruppo dei 5 gg) e nel 54% nel gruppo di 10 gg. Dopo aggiustamento i due gruppi non presentavano differenze significative	Al 11° gg, i pazienti trattati per 5 gg con remdesivir mostravano un rapporto migliore (statisticamente significativo) rispetto quelli trattati con cure standard (odds ratio, 1.65; 95%Cl, 1.09- 2.48; P = .02) ma non c'erano differenze tra i due cicli.	La media del tempo di dimissione era di 10 gg (95% [C1], 9 to 11), rispetto 15 gg (95%Cl, 13 to 18) tra quelli trattati con placebo (rate ratio for recovery, 1.29; 95% Cl, 1.12 to 1.49; P<0.001).	Tasso di mortalità Remdesivir RR=0.95 (0.81- 1.11, p=0.50; 301/2743 attivo vs 303/2708 controllo).
Outcome	Tempo al miglioramento entro i 28 gg definito come gg dalla randomizzazione al cambiamento di 2 punti nella scala ordinale (1= dimissione, 6=morte) oppure dimessi.	Stato clinico al 14 gg determinato attraverso una scala di 7 punti	Stato clinico al 11º gg misurato attraverso una scala ordinale di 7 punti (da catagoria 1=morte a catagoria 7=dimesso).	Tempo alla dimissione, definito sia come dimissione oppure ricovero determinato solo per controllo dell'infezione	Mortalità intraospedaliera
Bracci	Remdesivir 200 mg 1° gg, 100 mg dal gg 2 al 10.	Remdesivir ev per 5 gg o per 10 gg. Tutti 397 ricevevano 200 mg di pazienti remdesivir al primo gg e 100 mg/die i gg successivi	(n = 197) con un ciclo di 10 gg e(n = 199) di 5 gg; (n = 200) con cure standard. Remdesivir ev 200mg il primo gg seguito da 100 mg/d.	Remdesivir (200 mg dose di carico il primo gg e 100 mg/die per 9 gg) oppure placebo per 10 gg	Remdesivir (2.750), ICQ (954), Lopinavir (associazione a dose fissa con Ritonavir-1.411) e Interferon-fita + lopinavir (651); solo Interferon 1.412 e 4.088 senza farmaco.
Z	237 pazienti	397 pazienti	596 pazienti	1062 pazienti	11.266 adulti
Tipo pazienti	Pazienti ricoverati con infezione confermata da SARS-CoV-2, massimo 12 gg dall'inizio dei sintomi all'arruolamento, saturazione di ossigeno s 94% e polmonite confermata radiologicamente.	Pazienti ricoverati con infezione confermata SARS-CoV-2, saturatione O2 s 94% e polmonite confermata radiologicamente	Pazienti ricoverati con sindrome respiratoria acuta da infezione da (SARS-CoV-2) oppure polmonite di entità moderata da COVID-19	Adulti ricoverati con Covid- 19 e infezione delle basse vie aeree	Pazienti ricoverati con COVID-19
Setting	т	I	Ι	Ξ	Ι
Disegno	Randomizzato, doppio cieco controllato multicentrico	Randomizzato, open-label, fase 3 in pazienti ricoverati con infezione confermata da COVID-19	Randomizzato, open-label	Randomizzato, doppio cieco controllato vs placebo	Randomizzato open-label controllato
Autore	Wang et al. Lancet 2020; 395: 1569–78. DOI: .1016/50140- 6736(20)31022-9. ¹⁶ Pubblicato April 29, 2020	Goldman et al. NEJM 2020;383:1827-37-37- DOI:10.1056/ NEJM0a2015301. ⁷⁷ Pubblicato May 27, 2020,	Spinner et al. JAMA. 2020;34(11):1048- 1057. +DOI:10.1001/jama.20 20.16349.18 Pubblicato August 21, 2020.	Beigel et al. NEJM 2020;383:1813-26. DOI:10:1056/NEJM0a 2007764. ¹⁹ Pubblicato October 8,	Hongchao Pan et al for SOLIDARITY trial. DOI:10.1101/2020.10.1 5.20209817; ²⁰ Pubblicato 15 October

Riferimenti bibliografici

- 1. Gestione domiciliare dei pazienti con infezio- 7. Boulware et al. N Engl J Med 2020;383:517- 16.Wang et al. Lancet 2020; 395: 1569–78. Pubne da SARS-CoV-2. Ministero della Salute
- 2. Federazione Regionale egli Ordini dei Medici 8. Skipper et al. Ann Intern Med. doi:10.7326/ 17. Goldman et al. N Engl J Med 2020;383:1827chirurgi e odontoiatri della Lombardia. Vademecum della cura delle persone con infezione da SARS-CoV-2 non ospedalizzate
- 3. Raccomandazioni per la gestione domiciliare del paziente on COVID-19. SIMG. Aggiornato al 25/11/2020
- 4. Emergenza COVID-19. Gestione domiciliare dei pazirnti con COVID-10. DGR n.1523 del 10 novembre 2020. BUR n.169 del 13/11/2020.
- 5. Suggerimenti operativi e terapeutici per pazienti affetti da COVID-19 trattati nel territorio. Gruppo di lavoro TERRITORIO/ 13. Self WH t al. JAMA. Published online Novem-OSPEDALE/UNIVERSITA' SUL COVID-19. Promosso dal Centro Studi di Medicina Generale FIMMG Verona e Keiron As.Me.G. Veneto, con il patrocinio dell'OMCeO di Verona . fimmgverona.org
- 6. Kim PS; Read SW & Fauci A: Therapy for early COVID-19. A critical need. JAMA published online 11.novembre 2020: JAMA

- 25. June 3, 2020
- M20-4207. Pubblicato il 16.07.2020
- 9. Mitjà O et al. N Engl J Med. Published on November 24, 2020.
- 10.Cavalcanti et al. N Engl J Med 2020;383:2041-52. Pubblicato il 23.07.2020
- 11. Horby P RECOVERY Collab. group. N Engl J Med 2020;383:2030-40. Pubblicato il 8.10.2020
- 12. Hongchao Pan et al for SOLIDARITY trial. medRxiv preprint; Published 15 October
- ber 9, 2020.
- 14. Chen P et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med published 28 october.
- 15. Goldstein RH & Walensky RP. The challenge ahead with monoclonal antibodies. From authorisation to access. JAMA Published online 11 novembre

- lished Online April 29, 2020
- 37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301. published on May 27, 2020, at NEJM.org.
- 18. Spinner et al. JAMA. 2020;324(11):1048-1057. Published doi:10.1001/jama.2020.16349 online August 21, 2020.
- 19.Beigel et al. N Engl J Med 2020;383:1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764. published on October 8, 2020
- 20.Hongchao Pan et al for SOLIDARITY trial. medRxiv preprint doi: https:// doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817; Published 15 October 2020

VACCINO Vs SARS-CoV-2: tipologie, caratteristiche generali, e prime dosi disponibili in Italia.

M. Caeran¹, M. Font²

- 1. Specializzando Farmacia Ospedaliera. Università di Padova.
- 2. Farmacista. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 9 Scaligera.

L'informazione sui vaccini è particolarmente abbondante in questi momenti. Le principali caratteristiche dei vaccini più sviluppati sono riassunte nella Tabella 5. Di questi, la Commissione Europea ha stabilito accordi di acquisto per 6 di loro. ¹

Tabella 1: Vaccini e rispettive informazioni. In azzurro sono evidenziati i vaccini per i quali la CE ha stabilito accordi commerciali di acquisto.

Tipo di vaccino	Ditte	Fase di sviluppo	Altro	Potenzia- le data di presenta- zione ai regolatori	Accordi acquisto	Condizioni di conservazio- ne e dose ri- chieste
	MODERNA + NIH	III	Fase III iniziata a fine luglio e fini- to l'arruolamen- to a ottobre (n=30.000 per- sone di cui 7.000 di età>65 anni)	fine 2020	UE (80 milio- ni di dosi). Prezzo stima- to: 21 euro/ dose	(-20°C). Può du- rare un mese in frigo (2-8°C) 2 dosi
Vaccini genetici vaccini che rila- sciano uno o più geni del coronavi-	CUREVAC	пь/ш	Fase IIa iniziata a settembre, fase IIb/III a fine 2020 (NCT04515147)		UE	da 2 a 8 °C 2 dosi
geni del coronavirus nelle cellule umane per provocare una risposta immune (RNAm)	BIONTECH+ PFIZER+ FOSUN PHARMA	combina- ta II-III	Il 27 luglio la dit- ta annuncia la fase II/III trial con 30.000 vo- lontari. Il 12 sett estensione dello studio america- no a 43.000 participanti e anche la esten- sione a bambini dai 12 anni.	Nov. 8, analisi dei primi 94 casi di Covid-19 dello studio di fase 3. L'EMA ha approvato il farmaco 21/12/2020	USA, Giappo- ne, UE (200 milioni di dosi). Prezzo stima- to: 15 euro/ dose	conservazione a - 75 °C . Traspor- to attraverso "thermal ship- per," che può mantenere la T° per 10 gg se non aperto. 2 dosi

Vettori Virali contengono virus progettati per trasportare i geni del coronavirus. Alcuni vaccini vettoriali virali entrano nelle cellule e le inducono a produrre proteine virali. Altri si replicano lentamente, trasportando le proteine	Johnson & Johnson + Beth Israel DMC	111	Basata su ade- novirus Ad26. Iniziata fase III a Settembre con un trial di 60.000 parteci- panti	Si aspettano risultati alla fine dell'anno L'EMA ha iniziato una rolling review del prodotto	USA, UE (200 million dosi)	da 2 a 8 °C , 1 o 2 dosi
	Astra-Zeneca + Oxford	combi- nata II- III	Basata su ade- novirus di scim- panzé- ChAdOx1. Inizio fase III il 28 ago- sto. 8 dicembre: pubblicazione ad interim di fase III	Attesi risultati alla fine di dicembre. L'EMA (CHMP) ha iniziato una rolling review del prodotto.	UE (300 o 400 milioni di dose). Prezzo stimato: 3 euro/dose	da 2 a 8°C, 1 o 2 dosi
del coronavirus sulla loro superficie.	CANSINO BIO (CINA)	Ш	Basata su ade- novirus Ad5	Approvata il 25 giugno dopo la fase 2. Fase 3 ini- ziata a set- tembre	NO	1 dose
	SPUTNIK V (Gamaleya Research Institute-RUSSIA)	III	Combinazione di due adenovirus: Ad5 e Ad26, ingegnerizzati con un gene da coronavirus	Approvata prima della fase 3. 11 nov: comuni- cati risultati preliminari della fase 3	NO	2 dosi
Vaccini a base di Proteine virali contengono proteine coro- navirus ma non materiale genetico. Alcuni contengo- no proteine intere, altri frammenti. Alcuni confezio- nano molte di queste mole- cole su nanoparticelle.	Sanofi + GSK	II	Fase I/II iniziata a settembre con 440 pazienti. Data stimata di completamento: ottobre 2021 (NCT04537208)		UE	(2-8°C)
	Novavax	III	Fase 3 iniziata a settembre; risul- tati attesi all'ini- zio del 2021. Una fase 3 più allar- gata negli USA a fine novembre		USA, Australia	2 dosi

Vaccini a base di Coronavirus inattivato o attenuato	Wuhan Institute of Biological Prod- ucts/Sinopharm (CINA)	III	Fase 3 iniziata a luglio negli Emirati arabi. Virus inattivato	Approvata con procedu- ra di emer- genza il 14 settembre da usare negli operatori sanitari	NO	
	Beijing Institute of Biological Prod- ucts/Sinopharm (CINA)	III	Fase 3 iniziata negli Emirati arabi e Argenti- na. Virus inatti- vato	Approvata con procedu- ra di emer- genza il 14 settembre. Per operatori sanitari	NO	2 dosi
	Sinovac Biotech (CINA)	III	Fase 3 a luglio. virus inattivato	Approvata con procedu- ra di emer- genza a lu- glio. Per ope- ratori sanitari e altri opera- tori ad alto rischio	NO	2 dosi
	Indian Council of Medical Re- search+ National Institute of Virol- ogy+ Bharat Bio- tech	Ш	Virus inattivato. Fase 3 iniziata il 23 di ottobre	Si stima che sarà pronta a inizio 2021	NO	

Dosi di vaccino potenzialmente disponibili ²

Di seguito vengono riportate le quantità di dosi di vaccino che saranno disponibili (in milioni) per l' Italia nel 2021, per trimestre (Q) e per azienda produttrice, in base agli accordi preliminari d'acquisto (APA) sottoscritti dalla Commissione europea e previa AIC.

Tabella 2: Stima della potenziale quantità di dosi di vaccino disponibili

Vaccini (azienda)	Q1 2021	Q2 2021	Q3 2021	Q4 2021	Q1 2022	Q2 2022	TOTALI
Astra Zeneca	16,155	24,225	-	-	-	-	40,38
PF/BT	8,749	8,076	10,095	-	-	-	26,92
J&J *	-	14,806	32,304	6,73	-	-	53,84
Sanofi/GSK **	-	-	-	-	20,19	20,19	40,38
Curevac	2,019	5,384	6,73	8,076	8,076	-	30,285
Moderna	1,346	4,711	4,711	-	-	-	10,768
TOTALE	28,269	57,202	53,84	14,806	28,266	20,19	202,573
Media mensile	9,421	19,065	17,947	4,935	9,422	6,73	

(milioni di dosi) * Se due dosi per regime vaccinale per J&J (altrimenti ½)

^{**} Come da comunicazione Sanofi, si modificano i tempi di consegna conseguenti allo sviluppo e produzione del vaccino.

Di seguito sono rappresentati i volumi di potenziali dosi disponibili e la percentuale di copertura della popolazione. Le fasi indicate (T) dipendono dai tempi delle autorizzazioni delle agenzie regolatorie.

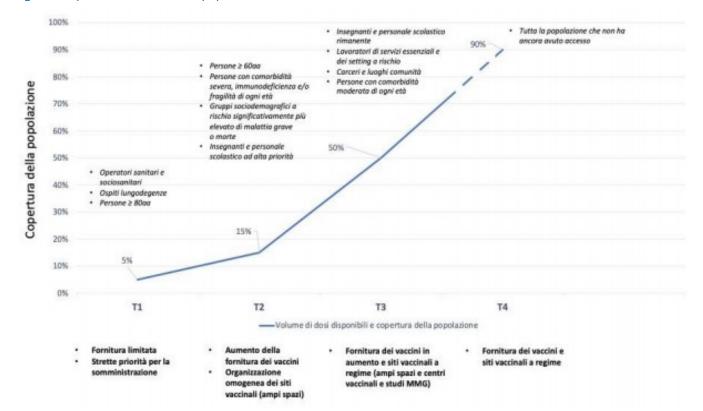


Figura 1: Copertura vaccinale della popolazione

La campagna vaccinale in Italia partirà con le prime 1.833.975 dosi che verranno distribuite da Pfizer presso i primi 300 punti vaccinali stabiliti tra regioni e Province Autonome.² Di queste prime dosi, 164.278 sono state assegnate alla Regione Veneto, che provvederà alla somministrazione in 7 punti (situazione al 15/12/2020).³

I primi candidati alla somministrazione del vaccino saranno gli operatori sanitari e sociosanitari, il personale operante nei presidi ospedalieri pubblici e privati, gli ospiti e il personale delle residenze sanitarie assistenziali per anziani (RSA), i soggetti anziani over 80 anni. In seguito, con l'aumento delle dosi di vaccino disponibili, si inizierò a sottoporre a vaccinazione la popolazione appartenente ai servizi essenziali, insegnanti e personale scolastico, forze dell'ordine, personale delle carceri e dei luoghi di comunità, riservando la possibilità di attuare strategie di tipo "adattativo" o "reattivo" qualora se ne verificasse la necessità.²

Riferimenti Bibliografici

- 1. Covid-19 Vaccine Tracker, https://www.covid-19vaccinetracker.org/
- 2. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19, Piano strategic, Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale. Ministero della salute. 12 Dicembre 2020.
- 3. Piano Vaccini Covid-19, Conferenza Stato-Regioni, Aggiornamento del 16 Dicembre 2020. Presidenza del Consiglio dei Ministri.

INFORMAZIONE SUI FARMACI AI CITTADINI

Uno strumento per ottimizzare l'informazione ai pazienti sui medicinali in Distribuzione per Conto (DPC)

F. Schmid¹, M.G. Stano², L. Magro³, R. Leone⁴, M. Font⁵; L. Mezzalira⁵.

- 1. Specializzanda Farmacia Ospedaliera. Università di Padova.
- 2. Assegnista di Ricerca. Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona
- 3. Tecnico-Laureato. Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona.
- 4. Farmacologo, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona
- 5. Farmacista. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 9 Scaligera.

Normativa e contenuti dei foglietti illustrativi

Il Foglietto Illustrativo (FI) è un documento ufficiale, obbligatorio in ogni confezione di prodotti farmaceutici in commercio, che dovrebbe fornire le informazioni necessarie al paziente per conoscere cos'è un determinato farmaco, a cosa serve e come va utilizzato. A partire dal 1990, per ogni medicinale autorizzato e commercializzato negli stati della Comunità Europea, la legislazione prevede che tale documento sia redatto in conformità alle indicazioni dell'autorità sanitaria competente¹. In ambito comunitario, spetta all'azienda farmaceutica titolare del medicinale redigere il FI, e ciò nel rispetto delle indicazioni e linee guida definite dall'autorità di competenza l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), la cui normativa attualmente in vigore è del 12 gennaio 2009¹.

Gli attuali requisiti, richiesti per il FI dall'EMA, sono il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti (test di leggibilità), e devono assicurare che le informazioni riportate siano "facilmente leggibili, chiaramente comprensibili, tali da consentire al paziente di usare correttamente il medicinale". Il formato proposto è quello del Q.R.D². I farmaci approvati per procedura centralizzata, di mutuo riconoscimento o decentralizzata devono adeguarsi a questi requisiti

In Italia in data 23 luglio 2013 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato un comunicato sull'adeguamento del foglio illustrativo dei medicinali autorizzati con procedura nazionale al formato predisposto dal Q.R.D. e sull'individuazione dei criteri al fine di assicurarne la leggibilità, la chiarezza e il facile impiego. In seguito alla pubblicazione del comunicato del 2013, sono state definite le date di scadenza per la presentazione della variazione all'AIC (autorizzazione immissione in commercio) relativa ai test di leggibilità, 1 luglio 2015, successivamente prorogata al 01.12.2015^{3,4}.

Il FI: ancora uno strumento imperfetto?

La comprensibilità del FI rimane a tutt'oggi un problema non completamente risolto. Nel corso degli anni alcuni lavori di valutazione in merito, relativi ai farmaci con obbligo di ricetta medica, hanno rilevato come i contenuti di questo documento non tengano dovutamente conto del destinatario finale, cioè il paziente, preferendo rispondere alle esigenze cautelative del produttore, utilizzando uno stile "notarile" piuttosto che comunicativo ^{5,6}

Per la stesura del FI le direttive europee consigliano l'utilizzo di elenchi puntati, di frasi brevi e in forma attiva, mantenendo un ordine di enunciazione che gerarchizzi le informazioni attualmente presentate in forma dispersiva. Per migliorare la comprensibilità dei contenuti occorrerebbe spiegare i tecnicismi, molto abbondanti, usare uno stile comunicativo diretto, ricorrere a icone semplici o ad immagini in grado di aiutare a meglio capire alcune indicazioni oppure divieti, particolarmente utili per persone con limitata scolarizzazione oppure straniere^{7,8}.

Il formato elettronico del FI potrebbe migliorare la sua comprensione? In letteratura alcuni autori spiegano i vantaggi del formato elettronico: esso può fornire al paziente aggiornamenti più regolarmente ed informazioni più chiare circa il prodotto medicinale, inoltre è più facile migliorare la sua leggibilità e la sua comprensione. In aggiunta, esso può aiutare a facilitare la comunicazione in tempo reale tra professionisti sanitari, autorità di regolatorie, produttori e pazienti su informazioni aggiuntive o aggiornate sul prodotto⁹

Nel gennaio del 2020 EMA, Commissione UE e Direttori delle Agenzie nazionali del farmaco hanno pubblicato un documento congiunto sui principi fondamentali che dovranno essere seguiti per la preparazione dei futuri foglietti illustrativi elettronici (electronic product information, ePI).

Poiché la tecnologia continua a migliorare le nostre attività quotidiane ed i pazienti utilizzano sempre più piattaforme digitali, l'introduzione del cosiddetto ePI potrebbe migliorare l'accesso alle informazioni rilevanti sui prodotti medicinali. Restando l'obbligo di foglietto illustrativo cartaceo in ogni confezione medicinale, il cosiddetto ePI potrà essere aggiornato in tempo reale, dunque le informazioni saranno più a portata di mano del paziente, ed eventualmente con funzionalità aggiuntive di navigazione e ricerca^{9,10}

L'AIFA ha messo a disposizione del pubblico il foglio illustrativo in formato digitale attraverso la Banca Dati Farmaci, la banca dati ufficiale dei medicinali autorizzati in Italia. Essa è stata progettata per una consultazione facile e intuitiva anche da smartphone e tablet, grazie a un'applicazione gratuita. La ricerca può essere effettuata per nome commerciale del farmaco, principio attivo o azienda farmaceutica ed è presente la funzione Feed RSS¹¹.

L'utilizzo di icone fotografiche nel FI per segnalare in forma inequivocabile cosa non fare quando è prescritto un medicinale, assieme ad altre considerazioni migliorative del testo dei FI, è anch'esso un valido supporto. Esso era già stato ipotizzato dall'AIFA nel 2004, anche se non ha trovato pratica attuazione⁵. Esistono vari modelli alternativi di FI che utilizzano anche queste icone fotografiche e sembrano più adatti per il cittadino. Uno di essi è quello proposto dalla FDA per i farmaci OTC, denominato Drug Facts Box¹².

Dalla stessa FDA è stata proposta una versione per i farmaci da prescrizione, ma non è stata ancora implementata¹³. Per alcuni autori, sarebbe opportuno modificare drasticamente il contenuto dei Fl, adattandoli ai principi della terapia farmacologica¹³. Un'altra criticità è l'eccessiva lunghezza del testo proposto. La British Medical Association ha proposto un modello di scheda¹⁴ che sintetizza in un'unica pagina i principali contenuti d'interesse e che per la sua chiarezza è stato il modello sul quale si è deciso di adattare l'informazione per il paziente nel progetto "Pharmaceutical Care".

L'implementazione del progetto "Pharmaceutical Care: Un Valore Aggiunto alla Dispensazione dei Farmaci in DPC (Dispensazione per Conto)", avviato nel 2013, aveva come obiettivo il miglioramento dell'informazione al paziente su questi prodotti, molti dei quali di recente immissione in commercio e/o considerati innovativi.

Per ciascun principio attivo e per ogni indicazione terapeutica, sono state strutturate due Schede Farmaco, una a favore del paziente e l'altra per facilitare l'attività professionale del farmacista che dovrà svolgere l'attività d'informazione. Il progetto ha previsto anche corsi di formazione per i farmacisti.

La Scheda Farmaco per il paziente è stata elaborata dopo un'attenta valutazione dei FI dei farmaci e delle classi terapeutiche di maggior utilizzo in DPC, al fine di definire uno strumento comunicativo più comprensibile e snello, ma non sostitutivo del FI e della scheda tecnica, in grado di facilitare la comunicazione tra farmacista e paziente.

Si è in tal modo tentato di superare le limitazioni riscontrate nei FI dei farmaci coinvolti, tenendo conto di alcune proposte migliorative finora formulate

Nel 2015, all'inizio del progetto, sono stati organizzati incontri con i farmacisti che hanno coinvolto successivamente i pazienti per valutare, attraverso un questionario, la validità e il grado di comprensione e il gradimento dei contenuti delle schede informative. Sono stati anche effettuati dei corsi di formazione ai farmacisti relativi ai vari gruppi terapeutici documentati¹⁵

La scheda farmaco per il paziente

La Scheda Farmaco è stata progettata per migliorare i vari aspetti potenzialmente limitativi spesso riscontrabili nel FI, a cominciare dall'estensione del testo, spesso superiore a otto pagine. Attualmente, i contenuti del FI sono organizzati in sezioni, come riportato nei seguenti paragrafi:

- cos'è il medicinale e per quale patologia si utilizza;
- cosa deve sapere il paziente prima di prendere il medicinale (avvertenze e precauzioni);
- 3.come prendere il medicinale;
- 4.possibili effetti indesiderati;
- 5.come conservare il medicinale;
- 6.contenuto della confezione e altre informazioni.

I contenuti della nuova scheda, sintetizzati in un' unica pagina, sono strutturati seguendo le stesse sezioni, con le modifiche di seguito riportate:

Sezione 1 - Cos'è il medicinale e per quale patologia si utilizza

La Scheda Farmaco riporta il nome generico, ed eventualmente il nome commerciale (se ancora con brevetto), e i dosaggi delle forme farmaceutiche in commercio. Per quanto riguarda l'indicazione, ne viene citata una sola per scheda con i relativi dosaggi (a cosa serve il medicinale). Per i principi attivi con varie indicazioni, si predispone una Scheda Farmaco per ciascuna di esse, relativamente ai medicinali disponibili in DPC.

DULAGLUTIDE Trulicity®

4 penne da 0,75 mg/0,5 mL o 1,5 mg/0,5 mL



INFORMAZIONI GENERALI

Dulaglutide è un farmaco antidiabetico che stimola la liberazione di insulina e riduce la quantità di zuccheri (glucosio) rilasciata dal fegato, abbassando così i livelli degli zuccheri nel sangue. L'insulina è un ormone prodotto dal pancreas, che permette al nostro corpo di utilizzare il glucosio presente nel sangue.

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia in cui l'organismo non è in grado di utilizzare l'insulina o ne produce in quantità limitata. Questo determina elevati livelli di zuccheri nel sangue che, se non controllati, possono provocare danni al rene, al cuore e agli occhi.

Consigli generali: i pazienti diabetici devono seguire una dieta adeguata (a basso contenuto di grassi e di dolci e ad alto contenuto di fibre), praticare esercizio fisico ed impegnarsi a ridurre il peso corporeo in eccesso e smettere di fumare.

Sezione 2 - Cosa deve conoscere il paziente prima di prendere il medicinale (avvertenze e precauzioni)

Al momento della acquisizione di un medicinale, l'informazione del farmacista al paziente (o a chi per lui) presuppone una pregressa valutazione su di esso, da parte del prescrittore, relativamente a eventuali controindicazioni o di condizioni di rischio. La Scheda Farmaco ha volutamente tralasciato l'informazione relativa alla sezione "si

rivolga al medico prima di prendere il medicinale", anche per l'intrinseca difficoltà del paziente di identificare un'eventuale condizione/patologia tra quelle menzionate. Sono invece riportate le precauzioni attraverso il ricorso a pittogrammi di facile riconoscimento.

Sezione 3 - Come prendere il medicinale

Come nel FI, la Scheda Farmaco riporta in modo sintetico la frequenza della somministrazione, la possibilità di assumere il farmaco con o senza cibo, cosa fare in caso di dose eccessiva, come conservare il medicinale e cosa fare in caso di dimenticanza di una dose o di interruzione della terapia. Rispetto ad alcuni FI, qualora sia disponibile un'adeguata documentazione, si è preferito consigliare un regime più conservativo su cosa fare in caso di dimenticanza di una dose (es. anticoagulanti).

INFORMAZIONI PER L'USO

Frequenza della somministrazione: un'iniezione sottocutanea a setti- -Durante l'uso: conservare la penna per massimo 14 giorni, a tempera mana nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. tura ambiente (<30°C) o in frigorifero. Non iniettare intramuscolo o endovena. Può essere somministrata in Interruzione del trattamento: non interrompere la cura senza aver qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. Conservazione:

-Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C-8°C).

il medicinale dalla luce.

consultato il medico.

Se credi di aver preso più farmaco del dovuto informa il tuo medico. Se dimentichi una dose: fai subito l'iniezione se mancano più di 3 Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere giorni alla dose successiva. Se mancano meno di 3 giorni, salta la dose dimenticata e fai l'iniezione successiva il giorno regolarmente pro-

PRECAUZIONI



Non usare in gravidanza



usare l'allattamento



Non somministrare al d sotto dei 18 anni



Evitare il consumo di bevande alcoliche



Evita la guida e l'uso di macchinari se hai i sintomi del calo di zuccheri §



In presenza di vomito e diarrea bere per reintegrare i liquidi perduti e per evitare la disidrata-



Porta con te un'informazione che indichi che sei diabetio come ad esempio la 'tessera del diabete'

Sezione 4 - Possibili effetti indesiderati

Per la maggioranza dei pazienti rappresenta sicuramente l'informazione più importante. Nei FI sono frequenti i riferimenti a condizioni o malattie in termini tecnici, di cui il paziente non è in grado di riconoscerne i sintomi o segni (ad es.: pancreatite, ictus, ecc).

Di frequente sono anche riportate alterazioni dei parametri biochimici, valutabili solo attraverso analisi di laboratorio, verosimilmente richieste dal medico, e i cui risultati saranno da lui interpretati (ad es.: aumento dei valori di bilirubina, di creatinina ecc). In ogni caso, il paziente non può riconoscerli a priori.

La frequenza nei FI della comparsa di effetti avversi viene di solito distribuita nelle categorie: molto comune, comune, non comune, rara, molto rara. Inoltre, per molti medicinali compare la dizione "frequenza non nota", corrispondente agli effetti avversi riscontrati nella fase post- marketing. Poiché in molti casi si tratta di effetti avversi potenzialmente gravi, l'assenza di una precisa frequenza rende poco utile, se non preoccupante una tale informazione.

POSSIBILI EFFETTI AVVERSI						
	Frequ	enza*	Da discutere con il medico		Chiama	
Sintomi/effetti	Molto comune o comune	Non comune o raro	Solo se grave	In tutti i casi	subito il medico	
Calo di zuccheri (ipoglicemia) §	•			•		
Nausea, vomito, diarrea, dolore addomina- le, stitichezza, gas intestinali, difficoltà a digerire, rigurgito acido in bocca, diminuzio- ne dell'appetito	•		•			
Nausea, bruciore di stomaco, gonfiore ad- dominale, dolore intenso e costante nella parte destra dell'addome (calcoli biliari)		•			8	
Battito del cuore accelerato (tachicardia)	•		•			
Bocca secca e appiccicosa, forte sensazione di sete, stanchezza o sonno, capogiri, sveni- menti, stordimento quando ci si alza in piedi (disidratazione)		•			8	
Arrossamento e prurito al sito di iniezione, orticaria		•	•			
Dolore forte all'addome, nausea o vomito persistenti (rischio di pancreatite) #		•			2	
Reazione allergica grave, con eruzione cuta- nea, gonfiore al volto, alle labbra, alla lingua e difficoltà a respirare #		•			2	
*molto comune: >10% dei pazienti trattati; comu	ne: tra l'1% e il	10%; non con	nune: tra lo	0,1% e l'1%; t	raro: <0,1%	

§ sintomi che accompagnano il calo di zuccheri: sudorazione, tremore, pelle umida, mal di testa, nausea, vomito, palpitazioni, sonnolenza, stanchezza e debolezza inusuali, ansia, difficoltà di parola, stato confusionale, perdita di coscienza.

presenza di questi sintomi smetti di prendere il farmaco.

Tenendo conto di queste limitazioni dei FI, per segnalare gli effetti avversi, la Scheda Farmaco ha ritenuto utili stabilire i seguenti criteri:

-riportare gli effetti avversi che possono essere riconosciuti dal paziente, sostituendo quindi i termini diagnostici per i principali segni e sintomi ad essi riconducibili, escludendo le alterazioni biochimiche o ematologiche che non possono essere riconosciute dal paziente;



- -escludere gli eventi avversi rari non gravi, quelli molto rari o di frequenza non nota;
- -indipendentemente dalla frequenza, riportare gli effetti avversi gravi tipici della classe terapeutica a cui il farmaco appartiene (effetti di classe);
- -per ciascun effetto avverso è suggerita l'opportunità di discuterne col proprio medico, e ciò vale soprattutto quando si tratta di un effetto complessivamente rilevante, oppure qualora l'effetto avverso, di solito lieve, raggiunge un'intensità/gravità più elevata. Infine, la Scheda Farmaco prevede l'opzione "chiama subito il medico" per alcune condizioni gravi che richiedono un rapido intervento (talora indicate anche nel FI).

Sezione 5 - Interazioni

Sono riportate le interazioni con alimenti, integratori, fitoterapici oppure farmaci da banco. Per l'identificazione delle interazioni con farmaci soggetti a prescrizione medica, si rimanda al farmacista o al medico.

INTERAZIONI

Situazione in cui l'effetto del farmaco viene modificato da un'altra sostanza (farmaco, integratore, cibo o prodotto erboristico)

- Non usare l'Aspirina o farmaci analgesici-antinfiammatori. Puoi usare il paracetamolo.
- Non usare l'Iperico o erba di San Giovanni (prodotto erboristico).
- Non usare altri farmaci o prodotti erboristici durante la terapia con Apixaban senza prima chiedere il parere del medico o del farmacista.

Sezione 6 - Monitoraggio

Sono esplicitati gli interventi proposti dal FI per monitorare l'andamento della terapia, come ad es.: controllo del peso, dei valori glicemici, colesterolemia, ecc.

MONITORAGGIO

Esami del sangue raccomandati:

- Ogni anno: emoglobina, funzionalità renale ed epatica
- Se CrCl 30-60 mL/min, età >75 anni o paziente fragile: monitorare la funzionalità renale ogni 6 mesi (CrCl=Creatinine Clearance Rate)
- Se CrCl 15-30 mL/min: monitorare la funzionalità renale ogni 3 mesi

La Scheda farmaco per il farmacista

La Scheda Farmaco rivolta al farmacista consta di due facciate. La prima contiene le stesse indicazioni fornite al paziente, completate da annotazioni; la seconda fornisce informazioni più tecniche e farmacologiche: meccanismo d'azione del farmaco; maggiori dettagli sulle indicazioni (fattori di rischio, etc); avvertenze sui prodotti da consiglio (OTC, SOP, prodotti erboristici); istruzioni aggiuntive sul monitoraggio; interazioni (con meccanismo d'azione ed effetto provocato).

ATTENZIONE NELLA DISPENSAZIONE: RISCHIO INTERAZIONI							
Farmaco	Meccanismo	Effetto					
-Antifungini (itraconazolo, ketoconazo- lo, voriconazolo, fluconazolo) -Inibitori delle proteasi dell'HIV (es: Ritonavir)	Inibizione del citocromo CYP3A4 e del trasportatore glicoproteina-P (P-gp)	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di Apixaban con conseguente aumento del rischio di sanguinamento					
-Antiepilettici o anticonvulsivanti (Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital) -Rifampicina -Iperico	Induzione del citocromo CYP-3A4 e del trasportatore glicoproteina-P (P-gp)	Riduzione delle concentrazioni plasmatiche di Apixaban e aumento del rischio di trombosi					
-Eparine non frazionate, a basso peso molecolare e derivati (fondaparinux, desirudina) -Antiaggreganti (ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) -Anticoagulanti (es: antagonisti della vitamina K, rivaroxaban) -FANS e COXIB -ASA a dosi >325 mg/die	Interazione farmacodinamica	Aumento del rischio di sanguinamento					

Aggiornamento delle schede

A circa 5 anni del lancio del progetto si è ritenuto necessario aggiornare i contenuti delle schede. L'aggiornamento effettuato nel secondo semestre 2020 prevede:

- 1. L'aggiunta dei nuovi principi attivi non previamente documentati.
- 2. Il controllo di eventuali variazioni nei contenuti delle schede per cambiamenti:
 - delle indicazioni;
 - dei dati di safety: effetti avversi/precauzioni/interazioni;
 - sospensioni del prodotto;
 - esclusione della DPC (flutamide).

Le schede aggiornate sono state caricate all'interno del sito Vigirete www.vigirete.it. Vigirete è un progetto multi regionale di farmacovigilanza attiva, approvato e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e coordinato dal Centro di Farmacovigilanza del Veneto. L'accesso alle schede è riservato ai soli iscritti e maggiori informazioni sono presenti sul sito www.vigirete.it.

Schede disponibili

Sono attualmente disponibili nel sito di VIGIRETE 62 schede per pazienti e altre 62 destinate ai farmacisti.

Corrispondono a 51 diversi principi attivi o associazioni. In alcuni gruppi terapeutici quali quello degli analoghi LHRH è stato necessario definire più di una scheda per principio attivo in quanto vari di questi medicinali hanno richiesto una scheda per i vari target/indicazioni (uomo, donna, bambino) oppure perché presentavano formulazioni diverse (ad esempio trimestrali). Per i nuovi anticoagulanti invece è stata definita una scheda diversa a seconda dell'indicazione (prevenzione nella fibrillazione atriale non valvolare e trattamento della TVP ed embolia polmonare con relativa profilassi secondaria).

Gruppo Terapeutico	Principio attivo	Schede per Indicazione / Formulazione	Schede Farmacista	Schede paziente
Anticoagulanti	4	2 per ciascun principio attivo (p.a.)	8	8
Antidiabetici- Insuline	3 e 2 associazioni	1 per p.a.	5	5
Antidiabetici- Pioglitazone	1 e 3 associazioni	1 per p.a. e associazione	4	4
Antidiabetici- GLP-1 agonisti	5	1 per p.a. + 1 formulazione long acting	6	6
Antidiabetici- DPP-4	5 e 5 associazioni	1 per p.a. e associazione	10	10
Antidiabetici- SGLT-2	4 e 6 associazioni	1 per p.a. e associazione	10	10
Antiaggreganti	3 e 1 associazione	1 per p.a. e associazione	4	4
LHRH analoghi	4	3 per p.a. (tranne buserelina)	10	10
LHRH antagonista	1	1	1	1
Altre	4	1 per p.a.	4	4

BIBLIOGRAFIA

- 1. Direttiva 92/27/CE recepita in Italia dal DM del 16 6. Pines A. Patient information leaflets: friend or ottobre 1997. GU n.269 del 18-11-1997
- 2. Working Group on Quality Review of Documents di EMA (https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/marketing-authorisation/productinformation/product-information-templates).
- 3. Foglio Illustrativo https://www.issalute.it/ index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/foglioillustrativo#il-foglio-illustrativo-digitale;)
- 4. Comunicazione del rischio: gli strumenti AIFA e il nuovo Foglio Illustrativo https:// www.aifa.gov.it/-/comunicazione-del-rischio-glistrumenti-aifa-e-il-nuovo-foglio-illustrati-1.
- 5. Lampert A; Wien K; Haefely WE; Seidling HM: Guidance on how to achieve comprehensible patient information leaflets in four steps. Int J Qual Health Care. 2016 Oct;28(5):634-638. doi: 10.1093/intqhc/mzw077.

- foe?. Climacteric . 2015 Oct;18(5):663-5. doi: 10.3109/13697137.2015.1007697. Epub 2015 Feb 10).
- 7. Comunicato AIFA 23/07/2013 sull'adeguamento foglietto illustrativo. http:// www.agenziafarmaco.gov.it/sites/defaul t/files/ $comunicazione _QRD_AIC_nazionali.pdf$
- 8. D. Puato: Variabili linguistiche e comprensibilità nei foglietti illustrativi dei medicinali tedeschi e italiani. Lingue e linguaggi, 2012; 7:89-116;
- 9. Bolislis WRR, Mortazavi C, Riccioni R, Schaeffer PE, Kühler TC. From Print to Screen: Regulatory Considerations to Adopting Innovative Approaches for Patient Information and Safety. Ther Innov Regul Sci. 2020 Jul;54(4):831-838. doi: 10.1007/s43441-019-00018-0. Epub 2019 Dec 9. PMID: 32557303; PMCID: PMC7362886).
- 10.EMA. Product information requirement. (https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/marketing-authorisation/productinformation-requirements:
- dati farmaci AIFA: https:// www.aifa.gov.it/trova-farmaco
- 12.OTC Drugs Facts label: http://www.fda.gov/ Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ ucm143551.htm
- 13. Schwartz LM; Woloshin S: The druf Facts Box: Improving the communication of prescription drug information. PNAS 2013; 110 (s3):14069-74.
- 14.British Medical Association. New Guide to medicines & drugs. 8th edition. June 2011
- 15. Aliotta Y et al: Informazione sui farmaci ai cittadini. Infofarma n.6 2015

ATTUALITÁ IN TERAPIA

ESKETAMINA

Codice ATC: No6AX27, altri antidepressivi.

SPRAVATO® spray nasale 1 flaconcino 0,2 ml 28 mg. Prezzo: €438,91 (al pubblico); €265,94 (ex - factory)

Titolare AIC: JANSSEN CILAG SpA Classe di rimborsabilità: CNN

Tipo di ricetta: MRM – Ricetta Ministeriale Speciale a Ricalco (Tabella dei medicinali sezione A)

Data di autorizzazione europea: 05/04/2020. Data AIC in Italia: In commercio dal: 21/10/2020

INDICAZIONE:

Spravato[®], in combinazione con un SSRI o un SNRI, è indicato per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'attuale episodio depressivo da moderato a grave¹.

POSOLOGIA:

La decisione di prescrivere Spravato® deve essere presa da uno psichiatra. Il dosaggio consigliato di Spravato® in pazienti adulti di età <65 anni si basa su una fase di induzione (settimane 1-4) con una dose iniziale al giorno 1 di 56 mg e le dosi successive di 56 mg o 84 mg due volte a settimana. La fase di mantenimento prevede la somministrazione di 56 mg o 84 mg una volta alla settimana per le settimane 5-8. Per pazienti di età ≥65 anni, la dose iniziale per il giorno 1 è di 28 mg, e le dosi successive di 28 mg, 56 mg o 84 mg due volte alla settimana nella fase di induzione. La fase di mantenimento prevede un dosaggio di 28 mg, 56 mg o 84 mg una volta alla settimana per le settimane 5-8. Si raccomanda di proseguire nella fase di mantenimento la dose che il paziente riceve alla fine della fase di induzione. Eventuali aggiustamenti della dose devono essere effettuati in base all'efficacia e alla tollerabilità alla dose precedente. Durante la fase di mantenimento, la somministrazione di Spravato® deve essere personalizzata alla frequenza più bassa per mantenere la remissione/risposta¹.

PER RIASSUMERE:

Il disturbo depressivo maggiore rappresenta la principale causa di disabilità in tutto il mondo, in termini di anni totali persi a causa della malattia². Circa il 30% dei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore non raggiunge una remissione nonostante il trattamento con antidepressivi, e quindi può essere considerato affetto da depressione resistente al trattamento^{2,3}. La ricerca fisiopatologica sui disturbi dell'umore ha osservato un'implicazione della trasmissione glutammatergica nella regolazione dell'umore; esketamina agisce da antagonista nei confronti del recettore glutammatergico NMDA.

L'efficacia di esketamina spray nasale è stata valutata in tre RCT di fase 3 a breve termine, in doppio cieco e multicentrici (TRANSFORM-1², TRANSFORM-2³ e TRANSFORM-3⁴), uno studio sulla prevenzione delle recidive (SUSTAIN-1⁵) e uno studio open-label a lungo termine, SUSTAIN-2⁶.

L'endpoint primario, comune ai vari studi a breve termine, era rappresentato dal cambiamento dal basale al giorno 28 (endpoint), del punteggio totale MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), scala utilizzata per definire la gravità della depressione.

L'unico studio che ha raggiunto una differenza statisticamente significativa tra il trattamento con esketamina + antidepressivo orale rispetto al trattamento con placebo+antidepressivo orale è lo studio TRANSFORM-2³, ma tutti gli studi hanno mostrato una differenza favorevole nei confronti del trattamento con esketamina (vedi tabella 1).

Tabella 1. RCT di esketamina nella depressione resistente

Studio	Popolaz	N	Trattamento	Controllo	Durata (sett)	Outcome	Risultati
Transform-1	adulti con TDR di età<65 anni	342	E 56 mg+AD; E 84 mg+AD	placebo+AD		dal basale al 28° gg della scala MADRS	NS
Transform-2	adulti con TDR di età<65 anni	223	E a dose fles- sibile+AD	placebo+AD	4		(-4,40)
Transform-3	Pazienti con TDR di età ≥65 anni	137	E a dose fles- sibile+AD.	placebo+AD			NS
SUSTAIN-1	adulti (<65 anni) con TDR moderata o grave in remis- sione stabile	705	E 56 mg+AD; E 84 mg+AD. Frequenza somminist. variabile	placebo+AD	92	tempo alla recidiva (in chi ha raggiunto una remissione stabile)	26,7% (E) vs 45,3% (PL); HR=0,49
SUSTAIN-2	adulti con TDR moderata o grave in remissione sta- bile	802	E 56 mg+AD; E 84 mg+AD. Frequenza somminist. variabile	no	56	% di pazienti che ha manifestato eventi avversi	85,5% di pazienti con eventi avversi ; 6,3% quelli gravi.

NS: non significativo; AD: antidepressivo; E: esketamina; PL: placebo; HR: hazard ratio; TDR: disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento

Negli studi a breve termine è stata analizzata inoltre la differenza del **tasso di risposta** tra il gruppo esketamina + antidepressivo orale e placebo + antidepressivo orale; questa ha raggiunto valori compresi tra il 13% e il 17% e viene considerata clinicamente significativa⁷. **I tassi di remissione** al giorno 28 della fase di induzione in *doppio cieco* erano più alti nel gruppo esketamina + antidepressivo orale rispetto a placebo + antidepressivo orale tra tutti e tre gli studi a breve termine^{2,3,4}. Nello studio SUSTAIN-1, l'analisi dei **responsivi stabili** (ma che non erano in remissione) ha evidenziato un tempo statisticamente significativo più lungo alla recidiva in soggetti randomizzati a continuare il trattamento con esketamina rispetto a quelli randomizzati a sospendere esketamina. Dopo 24 settimane, la proporzione di recidive era del 32% nel gruppo esketamina e del 46% nel gruppo placebo⁷.

Nello studio SUSTAIN-2, nella fase di mantenimento, la percentuale di pazienti che ha manifestato almeno un effetto avverso è stato del 85,5%; 6,3% per quelli gravi. Unicamente 150 pazienti hanno completato lo studio (18,7% rispetto gli 802 iniziali). Dai dati sul cambiamento nel punteggio della scala MADRS dal basale, della proporzione di soggetti responsivi e di quelli in remissione, emerge una riduzione dei sintomi depressivi durante la fase di induzione, che sembra essere mantenuta durante il periodo di esposizione di un anno⁶.

Sono stati riportati eventi avversi in una percentuale di pazienti maggiore nel gruppo esketamina + antidepressivo orale rispetto al gruppo placebo + antidepressivo orale (dal 70 al 90% circa nel gruppo trattato con esketamina rispetto al 45-60% circa nel gruppo placebo). La maggioranza degli eventi avversi nel gruppo esketamina si è manifestata lo stesso giorno della somministrazione (65-90%) e si è risolta nello stesso giorno in una percentuale di circa il 90%. Dai dati degli studi clinici, gli eventi avversi che si sono manifestati con maggiore frequenza sono: dissociazione, ansia, disgeusia, capogiro, sedazione, mal di testa, ipoestesia, vertigini, vomito, nausea, aumento della pressione sanguigna⁷.

Il profilo di accettazione del farmaco è molto peggiore rispetto al gruppo placebo con una elevata proporzione di drop-out negli studi. Il rischio di abuso è alto e quello di avere effetti avversi è 7 volte superiore rispetto a placebo con un rischio di dissociazione in circa il 25% dei trattati. In studi non registrativi sono stati riscontrati 6 suicidi nel gruppo E⁸. La valutazione dei dati di segnalazioni del FDA (FAERS-FDA Adverse events reporting system) ha consentito di rilevare tra i 962 casi di effetti avversi registrati, segnali di eventi avversi gravi quali ideazione suicida e ideazione di autolesionismo. Sono stati riscontrati anche altri eventi avversi gravi non precedentemente rilevati negli studi registrativi quali, paranoia, atassia, acatisia e attacchi di panico⁹.

VISTO DAGLI ALTRI

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS)10

Parere favorevole al rimborso di Spravato, usato in associazione con un farmaco SSRI o SNRI, in adulti di età <65 anni con disturbo depressivo resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nell'episodio depressivo corrente e in caso di controindicazione o resistenza a terapia elettroconvulsiva o per pazienti che non vi hanno accesso o che l'hanno rifiutata

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)¹²

L'uso di Spravato non viene raccomandato per la depressione resistente al trattamento. Le evidenze degli studi clinici suggeriscono che esketamina sia più efficace rispetto a placebo ma non è chiaro quanto efficace sia.

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)11

L'utilizzo di Spravato in Scozia viene accettato, in associazione con un farmaco SSRI o SNRI, in adulti con disturbo depressivo resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti antidepressivi, nell'episodio depressivo corrente.

DEFINIZIONI

- Scala MADRS: The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) misura la gravità della depressione. La scala va da o and 60; o significa senza sintomi depressivi.
- •Gli outcome primari di **risposta e remissione** nello studio TRANSFORM-2 e dei **tassi di ricaduta** nello studio SUSTAIN-1 sono stati misurati con la scala MADRS.
- •La depressione da moderata a grave è stata definita nello studio TRANSFORM-2 con un punteggio≥ 28. Il punteggio medio dei partecipanti al basale era di 37.
- La risposta sintomatica è stata definita come una riduzione del punteggio di almeno il 50% rispetto al basale.
- La remissione è stata definita come un punteggio MADRS ≤ 12 con sintomi minimi o senza sintomi.
- La recidiva è stata definita come un punteggio MADRS ≥ 22 nel corso di 2 valutazioni consecutive o attraverso altri
 eventi clinici rilevanti quali un ricovero per depressione.
- Il recupero è stato definito come sintomi che rimangono in remissione per circa 9 mesi;
- La ricorrenza è stata definita come ricaduta della depressione dopo il recupero.

BIBLIOGRAFIA

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) Spravato, https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/spravato-epar-product-information en.pdf
- 2. Fedgchin M., Trivedi M. et al.: Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). International Journal of Neuropsychopharmacology. 2019; 22(10):616-630.
- 3. Popova V., Daly E.J. et al.: Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. AM. J. Psychiatry. 2019; 176(6):428-438.
- 4. Ochs-Ross R., Daly E.J., et al.: Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients

- With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2020; 28(2):121-141.
- 5. Daly E.J., Trivedi M.H., et al.: Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression-A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2019; 76(9):893-903.
- 6. Wajs E., Aluisio L., et al.: Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). J. Clin. Psychiatry. 2020; 81 (3):19m12891.
- 7. European Public Assessment Reports (EPAR) for Spravato, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/spravato-epar-public-assessment-report en.pdf
- 8. Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G and Barbui C: Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke mirrors?.

- Epidemiology and Psichiatric sciences2020; 29, e79, 1-4. https://doi.org/10.1017/S2045796019000751
- 9. Gastaldon C, Raschi E, Kane JM, Barbui C and Schoretsanitis G. Post-marketing safety concerns with sketamine: a disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse events reporting system. Psychotherapy and psychosomatics 2020. DOI: 10.1159/000510703
- 10.SPRAVATO AVIS SUR LES MÉDICAMENTS Haute autoritè du santè (HAS). Mis en ligne le 07 juil. 2020. In: https://www.hassante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato.
- 11.Esketamine. Scottish Medicine Consortium (SMC): https:// www.scottishmedicines.org.uk/media/5353/esketaminespravato-final-august-2020docx-for-website.pdf
- 12.Esketamine for treating treatment-resistant depression.

 Appraisal consultation document. NATIONAL INSTITUTE FOR

 HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Issue date: August
 2020 https://www.nice.org.uk/

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

-Dal 14 Settembre al 14 Dicembre 2020-

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera

NET nel territorio:

NET HEI CEITIC		1. 15
Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Brexpiprazolo	Rxulti® Otsuka Pharmaceuticals 10 cpr riv 1 mg (€ 28,75) 28 cpr riv 2 mg (€ 80,49) 28 cpr riv 3 mg (€ 80,49) 28 cpr riv 4 mg (€ 80,49) Classe: A PHT Ricetta: RR	Trattamento della schizofrenia in pazienti adulti.
Dupilumab	Dupixent® Sanofi sc 1 sir 200 mg (€ 953,28) sc 1 sir 300 mg (€ 953,28) Classe: A PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo e pediatra) PT AIFA cartaceo	Negli adulti e negli adolescenti di età ≥ ai 12 anni come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici e/o del FeNO (frazione espiratoria dell'ossido notrico), non adeguatamente controllati con ICS (corticosteroidi per via inalatoria) a dosaggio alto e un altro prodotto medicinale per il trattamento di mantenimento. Secondo il PT cartaceo il trattamento a carico del SSN è limitato ai pazienti che rispondono alle seguenti caratteristiche: • valore di eosinofili ≥ 150/mmc • valore di FeNO > 25 ppm • almeno 2 esacerbazioni d'asma nei 12 mesi precedenti nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 del documento GINA) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero • terapia continuativa con steroidi per via orale per almeno 6 mesi, in aggiunta alla massima terapia inalatoria nell'ultimo anno. Dovrà essere soddisfatta almeno una delle condizioni al punto 1 e 2 ed almeno una delle condizioni ai punto 3 e 4

Dupilumab	Dupixent® Sanofi sc 1 penna 300 mg (€ 953,28) Classe: A PHT Ricetta: RRL, prescrizione di centri o- spedalieri o di specialisti (dermatologo, pneumologo, allergologo, immunologo, otorinolaringoiatria e pediatra) PT AIFA cartaceo	Come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP grave per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/ o la chirurgia non fornisce un controllo adeguato della malattia Secondo il PT cartaceo il trattamento è a carico del SSN nei pazienti adulti con CRSwNP (rinosinusite cronica con poliposi nasale) grave valutata tramite uno score NPS ≥5 oppure un punteggio SNOT-22 ≥50. Lo score NPS valuta la dimensione e la localizzazione dei polipi nasali e lo SNOT-22 è un questionario a 22 domande specifico per la patologia rinosinusale
	dicembre è indicata per il trattamento della adulti e negli adolescenti di età compresa t	oo mg uso sottocutaneo 2 siringhe in classe H che da a dermatite atopica da moderata a grave, in pazienti ra i 12 e 17 anni eleggibili per la terapia sistemica con neda di monitoraggio AIFA). Con tale indicazione a conf. sc 1 siringa 200 mg

NET in ospedale:

Principio attivo	Specialità/Ditta/ Prezzo	Indicazioni	
Brigatinib	Alunbrig® Takeda Italia 28 cpr riv 30 mg € 784,83 28 cpr riv 90 mg € 2.354,50 28 cpr riv 180 mg € 4.709,00 7 cpr 90 mg + 21 cpr 180 mg € 4.709 (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, pneumologo, internista) Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica (2° indicazione)	 Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (non small cell lung cancer , NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (anaplastic lymphoma kinase, ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib; Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK 	
Cerliponase alfa	Brineura® Biomarin International ev 2 fiale 150 mg 5 ml € 23.076,92 (prezzo ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica Farmaco orfano	Trattamento della patologia ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1).	

	Mulpleo [®] Shionogi	Trattamento della trombocitopenia severa in	
	7 cpr 3 mg € 1.173,25 (prezzo ex factory)	pazienti adulti affetti da malattia epatica cronica	
	Classe: H	sottoposti a procedure invasive.	
Lusutrombopag	Ricetta: RNRL prescrizione di centri o-		
	spedalieri o di specialisti (ematologo,		
	internista, gastroenterologo.)		
	Polivy [®] Roche	In associazione a bendamustina e rituximab è	
	ev polv 140 mg	indicato per il trattamento di pazienti adulti con	
Polatuzumab vedotin	€ 20.299,09	linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)	
vedotiii	Classe: C	recidivante/refrattario non candidabili al trapian-	
	Ricetta: OSP	to di cellule staminali ematopoietiche.	

In attesa di definizione della rimborsabilità:

Principio attivo	Specialità/Ditta/ Prezzo	Indicazioni
Esketamina	Spravato® Janssen Cilag spray nasale 28 mg (€ 438,91) Classe: CNN Ricetta: MMR	In combinazione con un SSRI o un SNRI, è indicato per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'attuale episodio depressivo da moderato a grave.
Remdesivir	Veklury® Gilead Sciences ev 1 fl 100 mg polv (€ 345,00 prezzo ex-factory) Classe: CNN Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a dodici anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare. Al fine di ottimizzare la prescrizione del farmaco non si ritiene giustificato un suo utilizzo, alla luce delle recenti evidenze scientifiche, per un periodo di trattamento superiore ai 5 giorni

Nuovi farmaci equivalenti:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
Acido Zolendroni- co Bifosfonati - Mo5BA08	Acido Zoledronico Altan® ev 1 sacca 5 mg/100 ml Classe CNN RNRL prescrizione di centri ospedalieri (internista, reuma- tologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo e orto- pedico)	€ 320,83 (prezzo ex- factory)	 Trattamento dell'osteoporosi: nelle donne in post-menopausa; negli uomini adulti ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve. Trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi: in donne in post-menopausa In uomini adulti ad aumentato rischio di frattura. Trattamento del morbo di Paget osseo negli adulti.

Ambrisentan Antipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare - Co2KXo2	Ambrisentan Accord®, Dr Reddy's® 30 cpr riv 5 mg 30 cpr riv 10 mg Ambrisentan Mylan® 30 cpr riv 5 mg 30 cpr riv 10 mg Classe A RRL prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, pneu- mologo, dermato- logo, reumatologo)	€ 1.310,16 (prezzo ex- factory) (- 52% e -43% rispetto a Volibris ® il cui costo è di € 2.290,55 per entrambi i dosaggi)	In pazienti adulti per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) di classe II e III della classificazione funzionale dell'OMS, ivi incluso il trattamento in combinazione. La sua efficacia é stata dimostrata nei pazienti con PAH idiopatica (IPAH) e nella PAH associata a malattia del tessuto connettivo. In Regione Veneto erogabile esclusivamente attraverso la distribuzione diretta
Micafungin Antimicotici per uso sistemico - Jo2AXo5	Micafungina Teva® ev 50 mg ev 100 mg Classe H OSP	€ 127,93 € 255,86 (prezzo ex- factory) (- 30% rispetto a Mycamine® il cui costo è rispettiva- mente di € 182,76 e € 365,51)	Adulti, adolescenti ≥16 anni di età e anziani: • trattamento della candidosi invasiva; • trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa; • profilassi dell'infezione da Candida in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/µl) per dieci o più giorni. Bambini (inclusi neonati) e adolescenti < 16 anni di età: • trattamento della candidosi invasiva; • profilassi dell'infezione da Candida in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/µl) per dieci o più giorni. La decisione di utilizzare Micafungina deve tenere conto del rischio potenziale di sviluppare tumori epatici. Micafungina deve perciò essere usato solo se l'utilizzo di altri antifungini non é appropriato. Deve essere prestata attenzione alle linee guida ufficiali/nazionali sull'utilizzo appropriato degli agenti antifungini.

Nuova formulazione di farmaco equivalente:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
Acido Risedronico Bifosfonati - M05BA07	Risedronato Sandoz [®] 12 cpr riv 35 mg Classe A Nota AIFA 79 RR	€ 24,60 (le confezioni da 4 cpr hanno un costo di € 10,98)	 Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali; Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale comprovata, per ridurre il rischio di frattura dell'anca; Trattamento dell'osteoporosi negli uomini a rischio elevato di fratture

Equivalenti a minor costo:

•			
Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
Darunavir Antivirali ad azione diretta Jo5AE10	Darunavir Aurobindo® 60 cpr 600 mg 30 cpr 800 mg Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo)	€ 244,95 € 161,24 (il costo degli altri generici è € 335,54 per il do- saggio da 600 mg e € 220,88 per il do- saggio da 800 mg)	Trattamento dei pazienti affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1), in combinazione con altri antiretrovirali somministrato in associazione ad una bassa dose di ritonavir oppure a cobicistat. Il dosaggio da 800 mg può essere utilizzato per un regime appropriato per il trattamento di pazienti affetti da HIV-1 adulti e pediatrici a partire dai 3 annidi età e con peso di almeno 40 kg che sono: • naïve al trattamento con antiretrovirali (ART); • precedentemente trattati con terapia antiretrovirale che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ = 100 cellule x 10 ⁶ /l. Il dosaggio da 600 mg può essere utilizzato per fornire un regime appropriato: • per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale, inclusi quelli fortemente trattati in precedenza; • per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in bambini dai 3 anni e con un peso di almeno 15 kg.
Ulipristal	Evante ^{®*} Femke [®] 1 cpr 30 mg	€ 19,50 € 21,50	Contraccettivo d'emergenza da assumersi entro centoventi ore (cinque giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo.
Contraccettivi d'emergenza Go3ADo2	Classe C RNR Sotto i 18 anni SOP Dai 18 anni in su *Specialità in CNN	(il costo di Lencya [®] e Ellaone [®] è di € 25,99 e € 26,90)	Ellaone® dal 11/10/2020 è un farmaco SOP anche per le pazienti di età inferiore a 18 anni. La dispensazione del farmaco deve avvenire contemporaneamente alla consegna di un opportuno materiale informativo sulla contraccezione in formato cartaceo.

Riclassificazione della classe CNN:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
Carmustina	Bicnu® Tillomed ev polv 100 mg + 5 ml solv Classe H OSP Temporanea carenza dal 31/10/2020 al 15/12/2020	€ 702,50 (prezzo ex- factory)	Terapia palliativa come agente singolo o in terapia di combinazione stabilita con altri agenti chemioterapici approvati nei seguenti casi: • tumori cerebrali: glioblastoma, medulloblastoma, astrocitoma e tumori cerebrali metastatici; • mieloma multiplo: in combinazione con glucocorticoidi, come prednisone; • malattia di Hodgkin: come terapia secondaria in combinazione con altri farmaci approvati in pazienti che presentano una recidiva durante il trattamento con la terapia primaria o che non rispondono alla terapia primaria; • linfomi non-Hodgkin: come terapia secondaria in combinazione con altri farmaci approvati in pazienti che presentano una recidiva durante il trattamento con la terapia primaria o che non rispondono alla terapia primaria; • tumori del tratto gastrointestinale (GI); • melanoma maligno se usato in combinazione con altri farmaci antineoplastici.
Ketoroloc	Komorebi® Sooft Italia coll 5 mg/ml 10 ml Classe C RR	€ 20,50	 Trattamento del dolore e dell'infiammazione conseguenti alla chirurgia della cataratta; Inibizione della miosi intraoperatoria durante la chirurgia della cataratta; Sollievo a breve termine della congiuntivite allergica. L'altro collirio a base di ketorolac (Acular® non presenta l'indicazione per la congiuntivite allergica)

NUOVI FARMACI off-label INCLUSI NELLA L.648/96 Dal 01 Settembre al 14 Dicembre 2020

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

Medicinale	Indicazione L. 648/96	Tipo di modifica Entrata in vigore	Riferimento normativo
Foscarnet (Foscavir)	Trattamento della riattivazione del citomega- lovirus nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, che non pos- sono assumere ganciclovir	inserimento, in vigore dal 23/9/20	G.U. 22/09/2020 n. 235
Ibrutinib	Trattamento dei linfomi non Hodgkin B della zona marginale recidivati/refrattari dopo al- meno una linea di chemio-immunoterapia con anti-CD20	inserimento, in vigore dal 24/11/20	G.U. 23/11/2020 n.291
Leuprolide	Impiego nel processo di femminilizzazione di donne transgender, previa diagnosi di disforia di genere/incongruenza di genere formulata da una equipe multidisciplinare e specialistica dedicata	inserimento, in vigore dal 1/10/20.	G.U. 30/09/2020 n. 242
Midazolam (Buccolam)	Trattamento di crisi convulsive acute prolungate in soggetti di età ≥ 18 anni.	modifica inserimento: consentita la prescrizio- ne del medicinale a totale carico del SSN anche per i pazienti adulti con esordio delle crisi dopo i 18 anni e non solo per il tratta- mento di soggetti di eta' ≥ 18 anni, gia' sotto- posti a terapia in eta' pediatrica; In vigore dal 4/9/20	G.U. 18/06/2014 n. 139 G.U. 03/09/2020 n. 219
Misoprostolo	Induzione del parto a termine.	inserimento, In vigore dal 24/11/20	G.U. 23/11/2020 n.291
Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)	Trattamento entro i primi sei mesi di vita di pazienti con diagnosi genetica (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2) o diagnosi clinica di atrofia mu- scolare spinale di tipo 1 (SMA 1)	inserimento, in vigore dal 18/11/20	G.U. 17/11/2020 n. 286

Siero antilinfoci- tario di cavallo (ATGAM®)	Terapia dell' aplasia midollare acquisita, anche denominata anemia aplastica, dopo fallimento di trattamento con siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline).	proroga inserimento , in vigore dal 18/11/20	G.U. 26/11/11 n. 276 G.U. 7/12/12 n. 286 (proroga) G.U. 16/12/14 n. 291 (proroga) G.U. 22/06/16 n. 144 (proroga) G.U. 17/08/17 n.191 (proroga) G.U. 12/09/18 n. 212 (proroga) G.U. 27/09/2019 n. 227 (proroga) G.U. 17/11/2020 n. 286 (proroga)
Spironolattone	Impiego nel processo di femminilizzazione di donne transgender, previa diagnosi di disforia di genere/ incongruenza di genere formulata da una equipe multidisciplinare e specialistica dedicata	inserimento, in vigore dal 1/10/20.	G.U. 30/09/2020 n. 242
Tossina botulinica di tipo A	Trattamento di pazienti pediatrici affetti da iperattivita' detrusoriale neurogenica, resistenti o intolleranti agli anti- muscarinici	inserimento, in vigore dal 24/11/20	G.U. 23/11/2020 n.291
Triptorelina	Impiego nel processo di femminilizzazione di donne transgender, previa diagnosi di disforia di genere/ incongruenza di genere formulata da una equipe multidisciplinare e specialistica dedicata	inserimento, in vigore dal 1/10/20.	G.U. 30/09/2020 n. 242
Ciproterone	Impiego nel processo di femminilizzazione di donne transgender, previa diagnosi di disforia di genere/ incongruenza di genere formulata da una equipe multidisciplinare e specialistica dedicata	inserimento, in vigore dal 1/10/20.	G.U. 30/09/2020 n. 242
Estradiolo, estradiolo emii- drato, estradiolo valerato	Impiego nel processo di femminilizzazione di donne transgender, previa diagnosi di disforia di genere/ incongruenza di genere formulata da una equipe multidisciplinare e specialistica dedicata	inserimento, in vigore dal 1/10/20.	G.U. 30/09/2020 n. 242
Trastuzumab (originatore o biosimilare)	Trattamento dei tumori sierosi dell'endometrio metastatico, HER2 amplificati in associazione con Carboplatino e Paclitaxel	inserimento, in vigore dal 23/9/20	G.U. 22/09/2020 n. 235
Everolimus	Trattamento di neoplasie neuroendocrine di origine polmonare e gastrointestinale (metastatico o non operabile), in progressione di malattia dopo analoghi della somatostatina.	esclusione, In vigore dal 23/09/20	G.U. 22/09/2020 n. 235