

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 1

GENNAIO-MARZO 2023

Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

InfoFarma è membro di:



WWW.AULSS9.VENETO.IT

INDICE

Editoriale

PAG. 3



PAG. 4

DOSSIER: Utilizzo di Antibiotici in Medicina Generale:
Analisi real-world di prescrizioni e consumo in
AULSS6 e AULSS9



PAG. 26

Pillola dalla letteratura



PAG. 46

Novità dall' EMA



PAG. 27

**Analisi delle prescrizioni di
Cannabis a uso terapeutico
in AULSS6 e AULSS9**

Attualità in terapia

PAG. 33 **Tirzepatide**
Trattamento del Diabete Mellito di Tipo 2

PAG. 40 **Inclisiran**
Trattamento dell'ipercolesterolemia

Aggiornamento sui farmaci

PAG. 47 **Nuove Entità Terapeutiche (NET)**
dal 16 Dicembre 2022 al 20 Marzo 2023

PAG. 54 **Lista farmaci L. 648/96**
dal 16 Dicembre 2022 al 15 Marzo 2023

L'inizio di una nuova collaborazione

E' con vero piacere che pubblichiamo questo primo numero dell'anno 2023 di InfoFarma Aulss9 - Aulss6 che nasce dalla collaborazione dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle due Aziende Sanitarie. La collaborazione è stata formalizzata ad inizio anno, grazie alla stipula di una convenzione che ha come obbiettivo un progetto collaborativo di informazione indipendente sui farmaci.

“ Tra i compiti delle Aziende Sanitarie rientra quello di promuovere una informazione indipendente, *evidence based*, che possa orientare le scelte terapeutiche verso un impiego sicuro e appropriato dei farmaci. I Servizi Farmaceutici dell'Aulss9 e dell'Aulss6 vantano una lunga tradizione in questo ambito con diverse iniziative, autonome o collaborative, comprendenti, tra l'altro, la produzione di bollettini, monografie, pacchetti formativi etc. L'accordo stipulato ha proprio lo scopo di coordinare e condividere tali esperienze, al fine di ottimizzare gli sforzi e superare l'attuale frammentarietà delle singole iniziative.

Nel n.1 – anno 2023 - di InfoFarma Aulss9 – Aulss6 si è deciso di dedicare un approfondimento ad una problematica di grande attualità: l'antibiotico-resistenza e l'uso corretto e consapevole degli antibiotici.

L'antibiotico-resistenza sta diventando una vera e propria emergenza sanitaria per l'impatto sulla salute dell'uomo, una sorta di "pandemia silente" che sottopone a rischi la popolazione più fragile, a causa di infezioni non più curabili con le terapie antibiotiche attualmente disponibili.

Partendo da dati locali di prescrizione, il dossier vuole essere uno strumento utile per orientare le prescrizioni e i consumi degli antibiotici nelle principali patologie infettive dell'adulto, nelle cure primarie. Ciò si pone in linea sia con le indicazioni dell'OMS – riprese recentemente da AIFA con la pubblicazione della traduzione del “*Manuale AWaRe*” - sia con il “Piano Nazionale per il Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza” (PNCAR).

Oltre all'approfondimento sugli antibiotici, questo numero di InfoFarma presenta diversi contributi di interesse, a partire dalla rubrica “Pillole dalla letteratura”, già inaugurata con l'ultimo numero del 2022. In questo numero viene analizzato lo studio “*Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture*”, pubblicato all'inizio di quest'anno dal *The New England Journal of Medicine*, che affronta un quesito, sempre attuale e d'interesse anche per la medicina generale. Gli autori hanno condotto un'analisi metodologica dello studio e hanno valutato le possibili implicazioni per la pratica clinica dei risultati del trial.

Un'ulteriore interessante analisi pubblicata in questo numero del bollettino riguarda l' “*Utilizzo della Cannabis a scopo terapeutico: analisi delle prescrizioni delle Aziende Ulss6 Euganea e Ulss9 Scaligera*”. In questo caso, utilizzando i dati di prescrizione della “*Piattaforma Servizi Farmaceutici*”, i due Servizi Farmaceutici hanno condotto un'analisi dell'impiego dei preparati galenici a base di Cannabis nelle due Aziende Sanitarie in termini di: i) indicazioni terapeutiche; ii) utilizzo a carico del SSR vs quello a carico del cittadino; iii) formulazioni impiegate; iv) tipologia di centri prescrittori.

Le ultime novità dal mondo regolatorio EMA e le rubriche, tradizionalmente, pubblicate nel bollettino: *Attualità in terapia*, con i profili di Inclisiran (per il trattamento dell'ipercolesterolemia o dislipidemia mista) e Tirzepatide (indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2), la sezione relativa all'Aggiornamento sulle Nuove Entità / Nuove Indicazioni Terapeutiche, introdotte in Italia nell'ultimo trimestre, unitamente ai Nuovi Inserimenti nell'Elenco della L. 648/96, dello stesso periodo, completano il numero 1. -anno 2023 - di InfoFarma.

Buona lettura!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Roberta Joppi



Utilizzo di Antibiotici in Medicina Generale

Analisi real-world di prescrizioni e consumo in AULSS6 e AULSS9



1. Il Problema dell'Antibiotico-Resistenza in Italia

U.Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

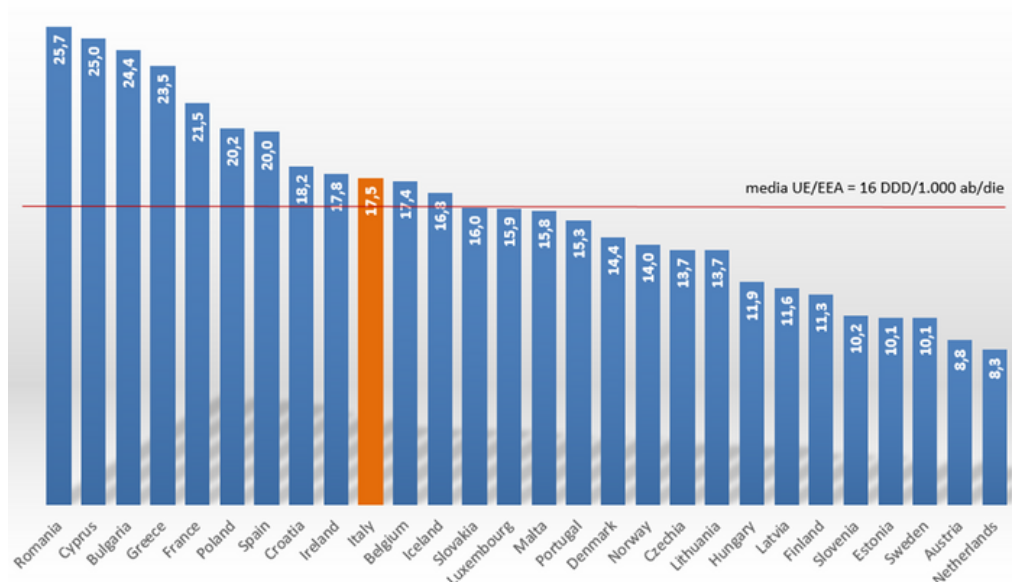
Gli agenti antimicrobici, tra cui gli antibiotici, hanno avuto e hanno tutt'oggi un significativo impatto sulla salute dell'uomo. Questi importanti farmaci, insieme ai vaccini, hanno contribuito a ridurre la mortalità, prolungare la durata della vita e migliorarne la qualità. La pandemia di SARS-CoV-2 si è inserita in un momento in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) aveva già da tempo allertato i diversi servizi sanitari della presenza di un'altra grande minaccia per la salute pubblica: l'antibiotico-resistenza (ABR). La stessa pandemia, inoltre, ci ha ricordato che la salute dell'uomo è strettamente e indissolubilmente intrecciata con l'ambiente in cui egli stesso vive.

L'ABR è un fenomeno in espansione, complesso da analizzare, anche se il principale "driver" riconosciuto è

l'enorme pressione selettiva esercitata dall'uomo con un uso eccessivo (e spesso improprio) di antibiotici sia in campo umano che veterinario.

I rapporti dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) indicano che l'Italia, seppur con una lieve riduzione dell'uso degli antibiotici nel corso degli ultimi anni, rimane sempre tra i Paesi dell'UE con il maggior numero di antibiotici prescritti rispetto alla media (+9,3%, **Figura 1**). Il nostro Paese, inoltre, è al terzo posto tra gli utilizzatori di antibiotici classificati come "Watch" secondo la classificazione AWaRe dell'OMS (es. fluorochinoloni, macrolidi), ossia di quelle molecole in grado di determinare un aumento delle resistenze e che, pertanto, dovrebbero essere utilizzate come antibiotici di seconda scelta (**Figura 2**).¹⁻²

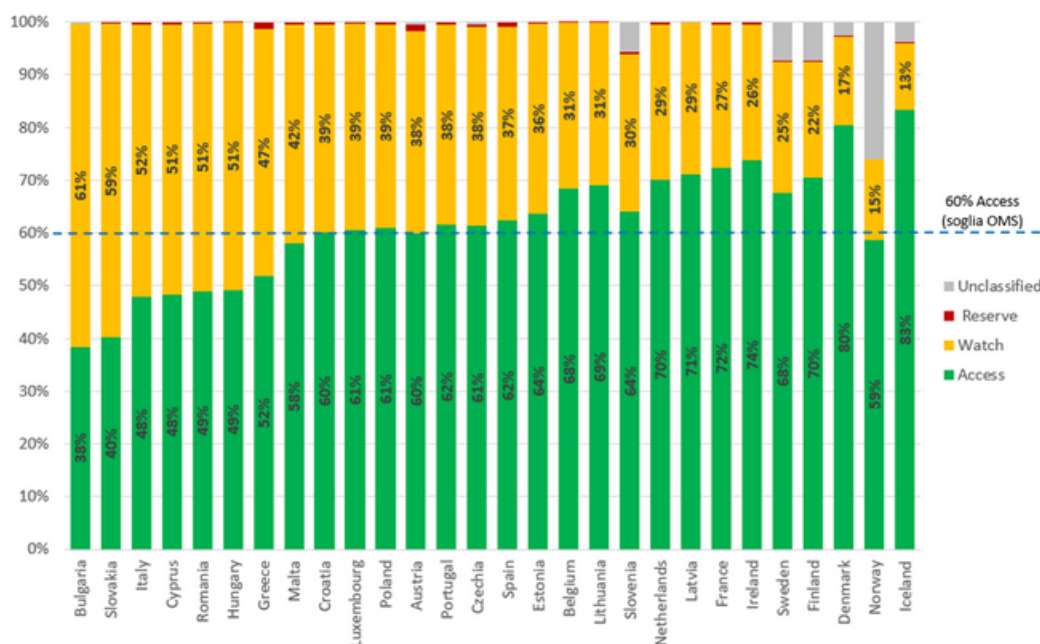
Figura 1. Consumo complessivo di antibiotici in ambito territoriale e ospedaliero nei Paesi UE/EEA (2021)²



Nel corso degli anni il problema dell'ABR ha assunto i caratteri di una emergenza sanitaria tanto da essere classificata come una "pandemia silente" capace di generare "superbatteri multi-resistenti" che provocano infezioni molto gravi, a volte prive di opzioni terapeutiche.

A questo proposito, i dati dell'ECDC ci ricordano che proprio in Italia si registrano tra i più alti tassi di resistenza alle cefalosporine di III generazione e ai carbapenemici, ossia gli antibiotici che dovrebbero rappresentare una delle ultime opzioni terapeutiche perché efficaci nei confronti di germi multiresistenti.³

Figura 2. Utilizzo di antibiotici nei Paesi UE/EEA in accordo con la classificazione AWaRe (2021)²



Il fenomeno delle resistenze presenta anche rilevanti ricadute in termini di esiti clinici: si stima che, nella sola Unione Europea, la resistenza agli antibiotici causa ogni anno 33.000 decessi e circa 880.000 casi di disabilità. L'Italia è il Paese che paga il "tributo" maggiore, con quasi 10.000 morti/anno che interessano soprattutto i soggetti fragili.⁴

L'impatto epidemiologico dell'ABR presenta, inoltre, conseguenze dirette sul piano economico correlate non solo alla perdita di vite umane ma anche alla riduzione delle giornate lavorative, a un maggiore utilizzo di risorse sanitarie per procedure diagnostiche e al ricorso ad antibiotici di seconda linea, quando disponibili. È stato stimato che il costo medio di un'infezione sostenuta da batteri multi-resistenti sia compreso tra 8.500 e 34.000 euro.⁵ I dati nazionali dell'ultimo rapporto Osmed disponibile, indicano che circa il 90% delle prescrizioni di antibiotici a carico del SSN avviene sul territorio da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS).

È pertanto evidente che l'ambito delle Cure Primarie rappresenta il fulcro del monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché l'ambito in cui è indispensabile intervenire per migliorare l'appropriatezza prescrittiva.⁶

In considerazione dei preoccupanti dati sopracitati, il Gruppo di Lavoro Governo-Regioni ha recentemente aggiornato il "Piano Nazionale per il Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza" (PNCAR) che rappresenta lo strumento per tradurre la strategia nazionale nella pratica, fornendo un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'ABR. Uno degli obiettivi più ambiziosi del PNCAR è quello di promuovere l'uso appropriato e consapevole degli antimicrobici con la conseguente riduzione delle resistenze associate non solo in ambito nazionale ma anche a livello regionale e locale.⁷

Su questo aspetto è da ricordare la recente pubblicazione da parte dell'AIFA della traduzione in lingua italiana del manuale "WHO AWaRe Antibiotic Book", redatto dall'OMS e che tratta oltre 30 infezioni cliniche più comuni negli adulti e nei bambini.⁸

Bibliografia

- World Health Organization. 2021 AWaRe Classification. Disponibile al sito: www.who.int/publications/item/2021-aware-classification (accesso verificato il 05.03.2023).
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net). Annual Epidemiological Report for 2021. Disponibile al sito: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021 (accesso verificato il 05.03.2023).
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Disponibile al sito: www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf (accesso verificato il 05.03.2023).
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), Tackling Wasteful Spending on Health, OECD. Disponibile al sito: <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en> (accesso verificato il 05.03.2023).
- Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso degli antibiotici in Italia (2020). Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/1664282/Rapporto_Antibiotici_2020.pdf (accesso verificato il 05.03.2023).
- Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Disponibile al sito: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3294_allegato.pdf (accesso verificato il 05.03.2023).
- Agenzia Italiana del Farmaco. Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve). Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf (accesso verificato il 05.03.2023).

2. Analisi dei dati di prescrizione degli antibiotici nella Medicina Generale dell' AULSS9 e ALSS6

U. Gallo¹, X. Taci², P. Toscano¹, L. Trentin³, G. Zanchetta²

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

2. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

Materiali e Metodi

I dati si riferiscono al consumo di antibiotici registrato da gennaio 2019 a settembre 2022 nella popolazione dell'Ulss 6 Euganea e Ulss 9 Scaligera (1.860.000 abitanti). Dal data warehouse regionale sono state estratte tutte le prescrizioni di antibiotici sistemici (ATC=J01), erogate tramite le farmacie del territorio e riferite prevalentemente a ricette redatte da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) [flusso convenzionata].

Al fine di correlare l'impiego degli antibiotici con i picchi epidemici sostenuti da virus influenzali e da SARS-CoV-2, sono stati utilizzati i dati nazionali presenti rispettivamente nella Rete Influnet e nel database CSSEGIS dell'Università J. Hopkins.¹⁻² Il consumo degli antibiotici è stato espresso in termini di DDD (Dose Definita Die), un metodo raccomandato dall'OMS per le analisi di farmaco-utilizzazione.

La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici è stata condotta utilizzando i seguenti indicatori:

1. Indicatore AWaRE proposto dall'OMS, che classifica gli antibiotici in tre classi: Access (antibiotici raccomandati come opzioni di trattamento empirico di prima o seconda scelta per le infezioni comuni), Watch (antibiotici raccomandati come opzioni di prima scelta solamente nei pazienti con manifestazioni cliniche più gravi o per infezioni in cui è più probabile che i patogeni siano resistenti agli antibiotici Access), Reserve (antibiotici di ultima scelta, usati per trattare le infezioni multifarmaco-resistenti, di esclusiva prescrizione specialistica).³

2. Indicatore ESAC dell'ECDC, che valuta il rapporto dei consumi tra gli antibiotici a largo spettro [J01CR (penicilline associate, J01DC (cefalosporine di II gen., J01DD (cefalosporine di III gen., J01FA (macrolidi), J01MA (fluorochinoloni)] e gli antibiotici con spettro più ristretto [J01CA (penicilline non associate), J01CE (benzilpenicillina), J01CF (penicilline resistenti alle b-lattamasi), J01DB (cefalosporine di I gen.)].⁴

Risultati e discussione

La **Figura 1** evidenzia la marcata stagionalità nel consumo di antibiotici nel periodo in esame. In particolare, l'incrocio dei dati di prescrizione con le segnalazioni di sindromi influenzali presenti nella rete Influnet rileva una importante correlazione tra i picchi di incidenza di queste ultime e l'aumento del consumo di antibiotici.

Nel 2020 il picco di utilizzo di questi farmaci è stato meno evidente, perché le misure di contenimento per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2 hanno contribuito a ridurre la circolazione virale e batterica, con conseguente riduzione dei consumi pari a circa il -27% rispetto al 2019 (**Figura 1**). Tuttavia, già nel periodo ott-21/set-22, rispetto ai dodici mesi precedenti, si inizia a registrare un incremento dell'utilizzo di antibiotici del +22% sia a causa della sospensione delle misure di distanziamento sociale, sia per la precoce diffusione di sindromi influenzali che, già nel 3° trimestre 2022, ha presentato, nella popolazione, tassi di incidenza significativamente superiori rispetto al passato.¹

Le classi di antibiotici per le quali si comincia a registrare un significativo aumento delle prescrizioni sono proprio quelle che destano più preoccupazione per l'insorgenza

di resistenze quali: le cefalosporine di III generazione (+21,7%), i macrolidi (+16,4%) e i fluorochinoloni (+4,9%) (**Tabella 1**).

Per quanto riguarda i macrolidi, è stato effettuato un approfondimento sull'azitromicina, per valutare il suo impiego durante la pandemia COVID-19. La **Figura 2** evidenzia in maniera chiara, come il ricorso a questo antibiotico sia fortemente correlato alla recrudescenza dei picchi di SARS-Cov-2, registrati in Italia. Questa modalità prescrittiva, come atteso, è risultata frequente nella prima fase della pandemia, tuttavia, continua a rimanere molto elevata anche nel 2022, nonostante la dimostrata assenza di benefici sulla mortalità e sui tempi di guarigione.⁵

I fluorochinoloni rappresentano la quarta classe di antibiotici prescritti sul territorio. Il loro utilizzo, a partire dal 2019, si è sensibilmente ridotto, soprattutto a causa di una rivalutazione a livello dell'EMA, ripresa da AIFA, del loro profilo di sicurezza per la comparsa di reazioni avverse invalidanti, e potenzialmente permanenti, a carico del sistema muscolo-scheletrico e del sistema nervoso centrale, principalmente negli anziani.⁶

Figura.1 - Stagionalità nel consumo di antibiotici (linea grigia) Vs sindromi influenzali (linea nera)

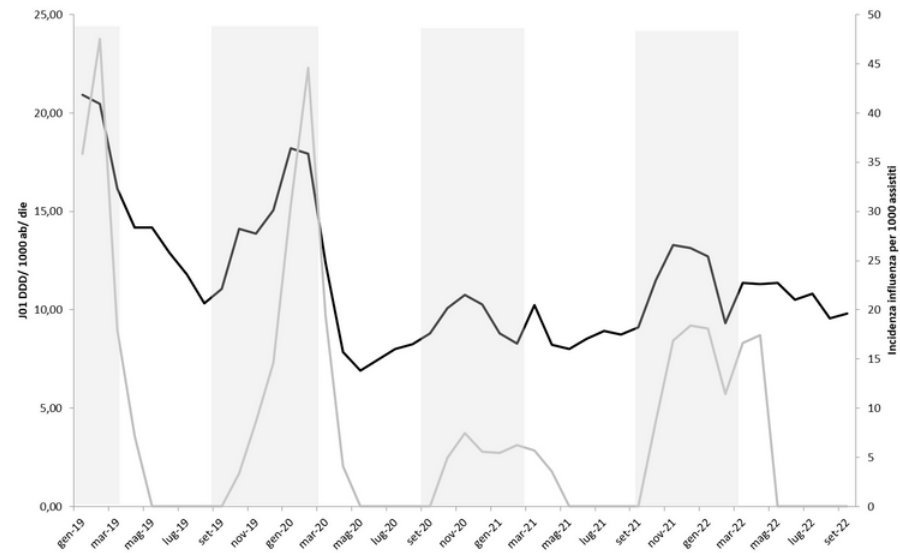
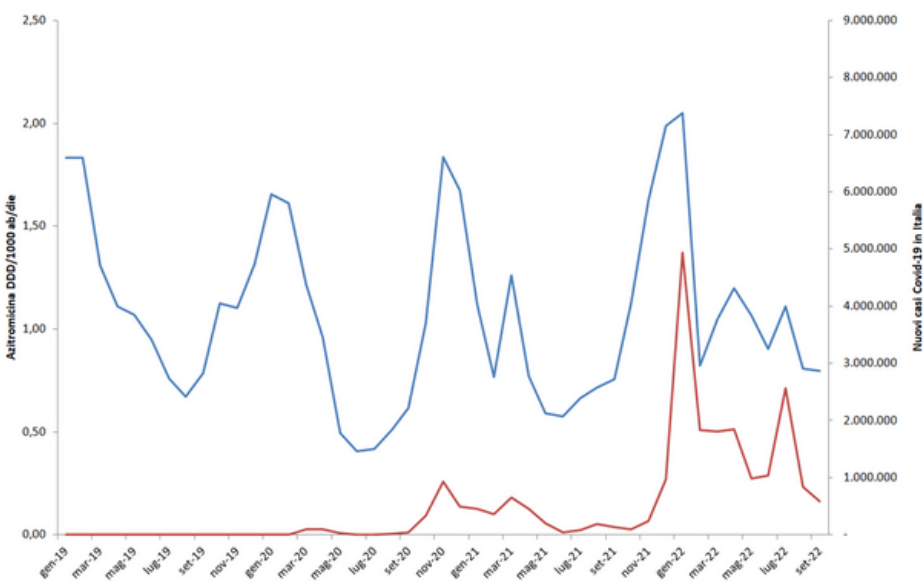


Tabella 1. Principali classi di antibiotici prescritti (2022 Vs. 2021)

Gruppo terapeutico	DDD/1000 ab/die 2021	DDD/1000 ab/die 2022 (proiezione)*	Scost% 2021 vs 2022
J01CR.Penicilline + inibitori b-lattamasi	4,51	4,92	+9,1%
J01FA.Macrolidi	1,71	1,99	+16,4%
J01DD.Cefalosporine di III generazione	0,81	0,99	+21,7%
J01MA.Fluorochinoloni	0,85	0,90	+4,9%
J01CA.Penicilline ad ampio spettro (non associate)	0,71	0,79	+12,0%
J01AA.Tetracicline	0,36	0,36	-0,5%
J01*.Altri antibiotici	0,65	0,67	+3,1%

*Proiezione annuale dei consumi sulla base dei dati di gen-set 2022

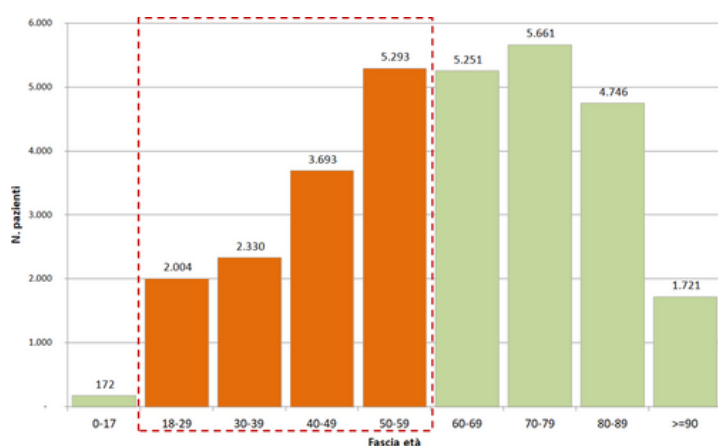
Figura. 2 - Utilizzo di azitromicina (linea blu) Vs incidenza COVID-19 (linea rossa)



Proprio allo scopo di evidenziare l'impiego dei fluorochinoloni in quei sottogruppi specifici di pazienti, nei quali le raccomandazioni europee/nazionali mirano a limitarne la prescrizione (infezioni delle basse vie urinarie, pazienti con aumentato rischio di danni tendinei e/o neurologici quali gli anziani fragili) è stata condotta un'analisi delle prescrizioni nelle donne e nei grandi anziani (anno 2022).

Come si evince dalla **Figura 3**, che riporta il numero di donne che hanno ricevuto almeno una confezione di fluorochinoloni, quasi la metà delle pazienti (43%) ha un'età compresa tra i 20 e i 59 anni. Questo dato fa supporre un frequente ricorso a questi antibiotici, soprattutto per problematiche correlate alle infezioni delle basse vie urinarie. Anche nei grandi anziani (età ≥ 80 anni), particolarmente suscettibili a eventi avversi a carico del SNC e del sistema muscolo-scheletrico, i fluorochinoloni sono ancora molto utilizzati, interessando 1/5 dei soggetti (20%) (**Figura 4**).

Figura. 3 - N. donne con prescrizioni di fluorochinoloni per fasce di età (gen-set 2022)



In questo caso, l'assenza delle motivazioni che giustificano il ricorso ad una terapia con chinoloni, non consente una puntuale valutazione dell'appropriatezza, in considerazione della variabilità delle patologie infettive e del grado di fragilità presenti in questa particolare popolazione.

L'analisi effettuata, utilizzando la classificazione AWaRE, rileva che il 59% delle prescrizioni riguarda antibiotici Access, percentuale che si avvicina allo standard stabilito dall'OMS (60% delle prescrizioni) (**Figura 5**). Tuttavia, l'indicatore ESAC, che valuta il rapporto tra l'uso di antibiotici a largo spettro Vs quelli a spettro ristretto, evidenzia un valore di 10,9 - in linea con il valore nazionale (12,3) - ma ben al di sopra della media europea (3,5). Questi dati mettono in luce la necessità di un miglioramento prescrittivo anche nell'ambito degli antibiotici Access, privilegiando le molecole con spettro più ristretto (ad es. aumentando la prescrizione di penicilline non protette).

Figura. 4 - N. pazienti (maschi e femmine) con prescrizioni di fluorochinoloni per fasce di età (gen-set 2022)

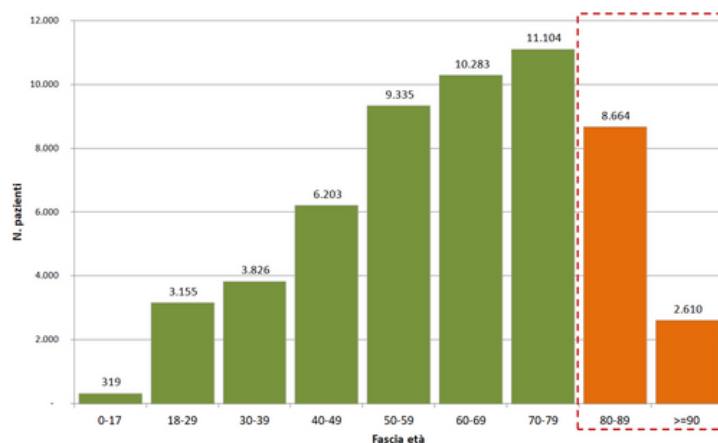
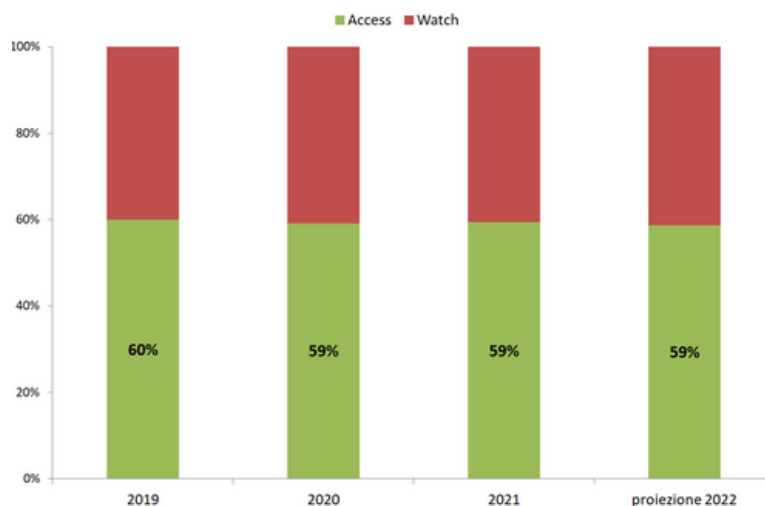


Figura. 5 - % di antibiotici Access vs Watch secondo la classificazione AWaRE dell'OMS



Key Messages



L'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici, fortemente influenzata dall'andamento delle infezioni virali nei mesi freddi e dai più accentuati picchi di sindromi influenzali, suggeriscono ampi spazi di miglioramento della loro appropriatezza prescrittiva.

I dati evidenziano un aumento della prescrizione di azitromicina in corrispondenza dei picchi di SARS-Cov-2, suggestivo di un suo impiego ancora diffuso in pazienti con COVID-19. Tuttavia, questo utilizzo non risulta supportato da evidenze scientifiche, se non in presenza di un fondato sospetto clinico di sovra infezione batterica.



Persiste una marcata prescrizione di antibiotici ad ampio spettro che hanno maggiore impatto sull'insorgenza di resistenze.

Nonostante la marcata riduzione del consumo di fluorochinoloni, i dati di consumo mostrano ancora un uso potenzialmente inappropriato di questi farmaci nel trattamento di prima linea della cistite non complicata nelle donne e nei grandi anziani, popolazione maggiormente esposta a sviluppare reazioni avverse.



Bibliografia

1. Istituto Superiore della Sanità. Influnet, Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Disponibile al sito: <https://w3.iss.it/site/rmi/influnet/pagine/rapportoInflunet.aspx> (accesso verificato il 10.03.2023).
2. Center for Systems Science and Engineering, Johns Hopkins University. Disponibile al sito: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19> (accesso verificato il 10.03.2023).
3. World Health Organization. AWaRe Classification. Disponibile al sito: www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification (accesso verificato il 10.03.2023).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the UE/EEA (ESAC-Net, 2020) Disponibile al sito: www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net_AER_2021_final-rev.pdf (accesso verificato il 10.03.2023).

5. Agenzia Italiana del Farmaco. Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf (accesso verificato il 10.03.2023).
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Antibiotici chinolonici e fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio: rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/Nil_fluorochinoloni_08.04.2019.pdf (accesso verificato il 10.03.2023).

3. La prescrizione degli antibiotici in Medicina Generale: i dati SVEMG

A. Battaglia¹, B. F. Novelletto², M. Fusello³

1. Responsabile Scientifico MilleinRete- SVEMG

2. Presidente Scuola Veneta di Medicina Generale (SVEMG)

3. Direttore Div. pianificazione e Sviluppo- SVEMG

Metodi

In questo contributo viene presentata un'analisi sull'utilizzo degli antibiotici (19 principi attivi: Levoxacina J01MA12, Ciprofloxacina J01MA02, Norfloxacina J01MA06, Sulfametossazolo+trimetoprim J01EE01, Nitrofurantoina J01XE01, Fosfomicina J01XX01, Amoxicillina J01FA09, Amoxicillina + acido clavulanico J01CR02, Cefalexina J01DB01, Cefixima J01DD08, Doxiciclina J01AA02, Minociclina J01AA08), prescritti per sette patologie, da parte di un gruppo di Medici di Medicina Generale (MMG) della Regione Veneto che aderisce al network epidemiologico MilleinRete¹, prodotto della Scuola Veneta di Medicina Generale (SVEMG)², istituita 21 anni or sono per scopi di formazione e ricerca.

Al 31 dicembre 2021 il database, utilizzato per la presente analisi, risultava nutrito dalle cartelle elettroniche di 72 MMG distribuiti in sei province venete. Alla stessa data, il dataset era costituito da una popolazione aperta, con un follow-up di dieci anni di e risultava costituito da 168.679 record.

I pazienti vivi e attivi almeno un giorno nel 2021 sono stati 123.625; il campione ha una struttura anagrafica altamente rappresentativa della popolazione veneta³. Il periodo analizzato è compreso tra il 1° gennaio 2019 e il 31 dicembre 2021.

L'analisi è stata condotta, considerando "trattato con un antibiotico" un paziente, per il quale lo sfasamento temporale tra la data della prima diagnosi di malattia nell'anno indice e la data di una prescrizione di un antibiotico nello stesso anno fosse compreso tra -5 e +5 giorni. Questo metodo fornisce risultati quasi completamente "mutuamente esclusivi", fatta eccezione per i pochi casi di switch precoce tra un farmaco e l'altro o di terapie iniziali basate su più farmaci. La gran parte delle prescrizioni di antibiotici risulta eseguita da un giorno prima a due giorni dopo la registrazione della diagnosi di malattia acuta in cartella da parte del MMG.

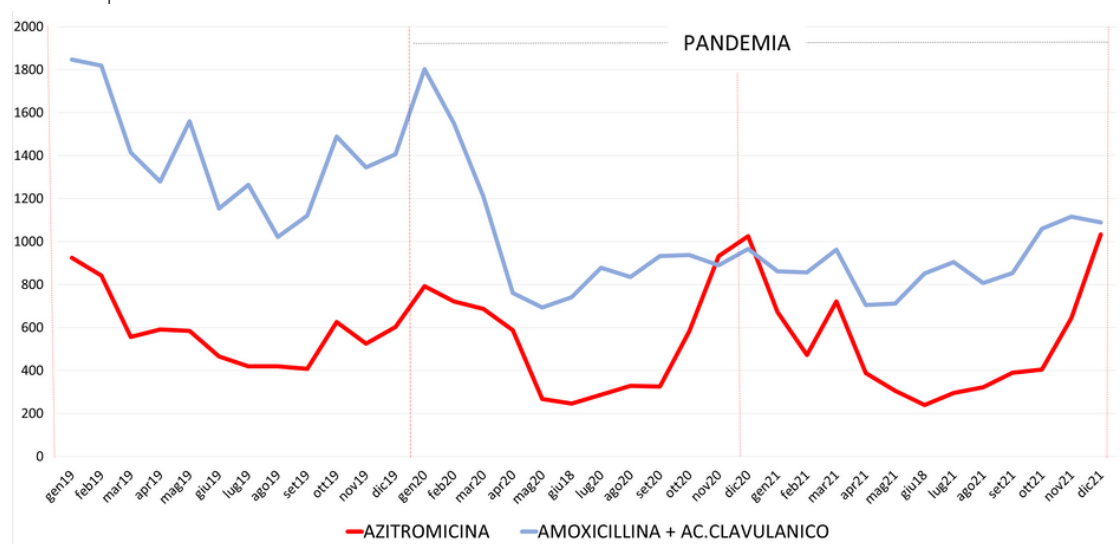
Risultati

L'ondata pandemica COVID-19 ha influito pesantemente sulla attività dei MMG veneti. Infatti, il numero di visite ambulatoriali erogate si è notevolmente ridotto a causa dei vincoli legati all'epidemia. Rispetto al 2019 (491.373 visite erogate), nel 2020 il loro volume è diminuito del 18% e nel 2021 del 11%, con un abbattimento complessivo, rispetto al 2019, di 142.868 visite ambulatoriali.

Ciò si è tradotto in un forte calo del numero di diagnosi, con importanti ripercussioni sul volume di prestazioni.

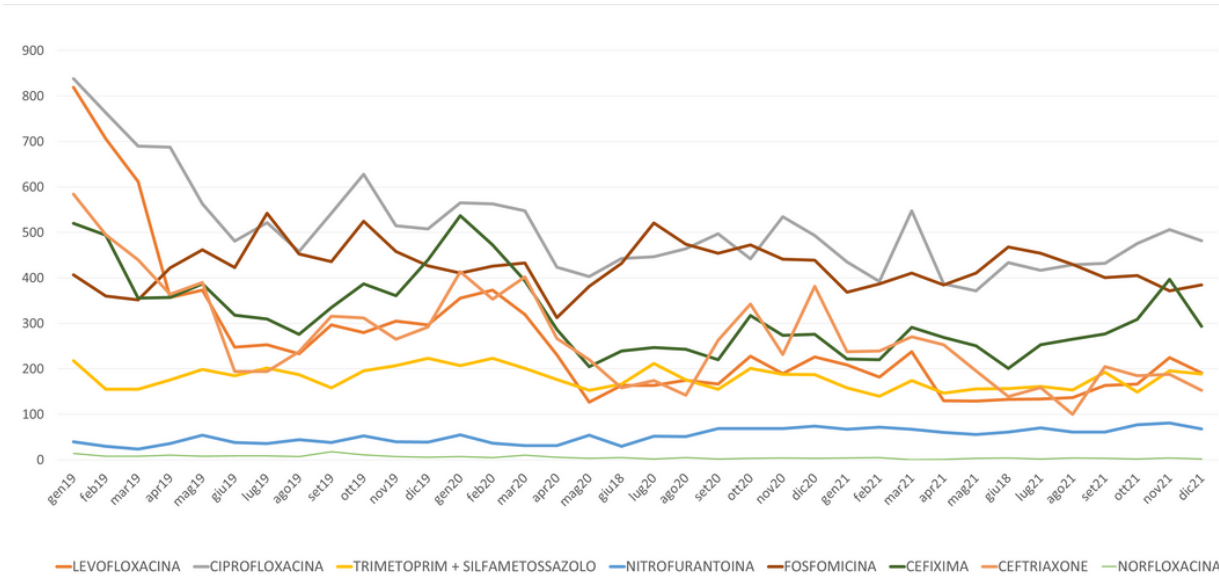
La **Figura 1** illustra, per il triennio 2019-2021, il volume mensile di prescrizioni, rispettivamente, dell'associazione amoxicillina+acido clavulanico e di azitromicina, farmaci frequentemente utilizzati nelle infezioni respiratorie acute (IRA).

Figura. 1 - Volumi prescrittivi di due antibiotici usati solitamente nelle IRA



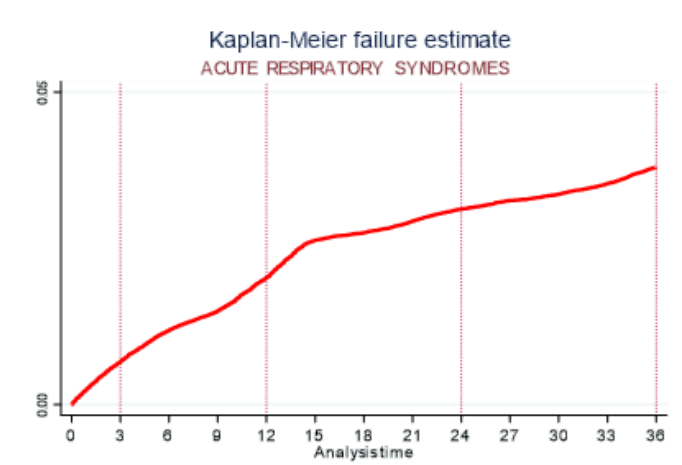
La **Figura 2** illustra il volume prescrittivo dei farmaci usati spesso nelle infezioni delle vie urinarie (IVU). L'associazione amoxicillina-acido clavulanico (in assoluto la più prescritta) mostra due picchi, rispettivamente, negli inverni 2018/2019 e 2019/2020, con un evidente crollo nei due inverni

Figura. 2 - Volumi prescrittivi di altri antibiotici usati nelle IVU e in altre infezioni



Questo andamento prescrittivo è coerente con il volume di diagnosi prodotte nello stesso periodo; le due curve di Kaplan Meier illustrano in modo evidente l'andamento cumulativo di questo fenomeno. I volumi di diagnosi che riguardano le infezioni respiratorie (**Figura 3**), rappresentate

Figura. 3 - Incidenza cumulativa di tutte le IRA

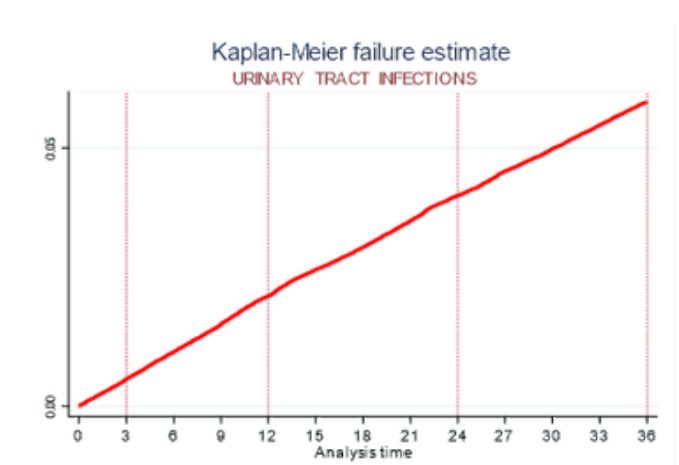


La presente analisi ha preso in considerazione le seguenti patologie: infezioni delle vie urinarie femminili; infezioni da SARS-CoV-2; faringotonsilliti, rinosinusiti, bronchiti, polmoniti batteriche/virali non COVID-19, otiti. La **Tabella 1** riporta il

successivi 2019/2020 e 2020/2021. Diversamente, le prescrizioni di azitromicina conservano un chiaro andamento ciclico, con picchi coincidenti con tutte le stagioni invernali, ma più elevati in fase pandemica.

qui dall'insieme di tutte quelle di seguito analizzate, mostrano un brusco abbassamento dopo i primi 15 mesi di osservazione, mentre quelle pertinenti alle IVU (**Figura 4**) appaiono nel tempo sostanzialmente stabili.

Figura. 4 - Incidenza cumulativa delle IVU



dettaglio delle diagnosi estratte dal database (codice ICD9) di Milleinrete, il numero di pazienti identificati per ciascuna patologia e la percentuale di soggetti trattati con antibiotici (I° e II° scelta).

Tabella 1 - Identificazione patologia/codice/trattamento

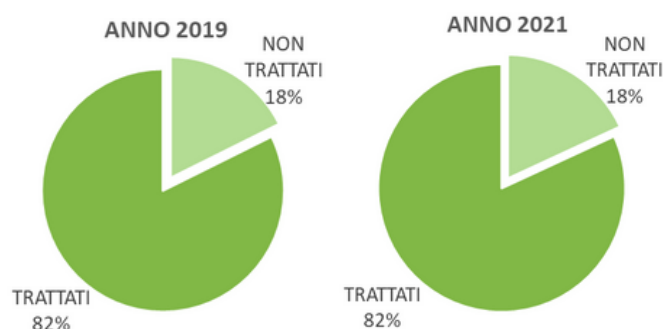
PATOLOGIA		ICD9	N (2021)	% TRATTATI (2021)	AL PRIMO POSTO COME PRIMA SCELTA (%)	AL SECONDO POSTO COME PRIMA SCELTA (%)
1. INFEZIONI URINARIE FEMMINILI		595.0 Acute cystitis 599.0 Urinary tract infection, site not specified	1.890	81%	<u>Fosfomicina</u> (43.11%)	<u>Ciprofloxacina</u> (18.01%)
2. INFEZIONI DA SARS-COV2	POLMONITI DA COVID19	[ASSOCIATE E POSITIVITA' DEL TEST: 480.8 480.8 Pneumonia due to other virus not elsewhere classified – 480.9 480.9 Viral pneumonia, unspecified – 486 Pneumonia, organism unspecified - 460 460 Acute <u>nasopharyngitis</u> common cold] 480.3 Pneumonia due to SARS-associated coronavirus "	245	30%	<u>Azitromicina</u> (59.46%)	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (18.92%)
	COVID19 NON COMPLICATO	079.82 SARS-associated coronavirus [escluse polmoniti, contatto o sospetto]	2.429	10%	<u>Azitromicina</u> (62.45%)	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (20.55%)
	PAZIENTI ESPOSTI A COVID19	V01.82 Exposure to SARS-associated coronavirus	4.938	2%	<u>Azitromicina</u> (47.93%)	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (19.83%)
3. FARINGOTONSILLITI		462 Acute <u>pharyngitis</u> 463 Acute <u>tonsillitis</u>	1.132	58%	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (39.91%)	<u>Azitromicina</u> (23.82%)
4. RINOSINUSITI		460 Acute <u>nasopharyngitis</u> [common cold] 461 Acute sinusitis	1.420	33%	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (37.55%)	<u>Azitromicina</u> (27.00%)
5. BRONCHITI		466.0 Acute bronchitis 464.0 Acute laryngitis 464.1 Acute <u>tracheitis</u> 464.2 Acute <u>laryngotracheitis</u>	712	65%	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (26.24%)	<u>Azitromicina</u> (32.04%)
6. POLMONITI BATTERICHE/VIRALI NON COVID		481 Pneumococcal pneumonia 482 Other bacterial pneumonia 485 Bronchopneumonia, organism unspecified	131	69%	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (31.11%)	<u>Azitromicina</u> (21.11%)
7. OTITI		382.0 Acute <u>suppurative</u> otitis media 381.0 Acute <u>nonsuppurative</u> otitis media 381.01 Acute serous otitis media 381.02 Acute <u>mucoid</u> otitis media 381.03 Acute <u>sanguinous</u> otitis media 382.0 Acute <u>suppurative</u> otitis media 382.00 Acute <u>suppurative</u> otitis media without spontaneous rupture of ear drum 382.9 Unspecified otitis media	389	60%	<u>Amoxicillina +Ac. Clavulanico</u> (45.30%)	<u>Cefixima</u> (26.50%)

Di seguito sono riportati i dati riferiti alle singole patologie prese in esame.

INFEZIONI URINARIE FEMMINILI

Abbiamo considerato le IVU acute delle donne come paradigma di infezione urinaria non complicata. I medici MilleinRete, nel periodo 2019-2021, hanno registrato 5.867 diagnosi di IVU. Rispetto al 2019 (n=2.014), nel 2020 sono state registrate 1.963 diagnosi vs 1.890 diagnosi nel 2021, con minime differenze rispetto al 2019. Più dell'80% delle infezioni urinarie acute è stata trattata con antibiotici (ciò vale anche per i maschi - dati non illustrati); l'aggressività del trattamento dal 2019 al 2021 non ha subito variazioni temporali (**Figura 5**).

Figura. 5 - Percentuale di IVU femminili trattate con antibiotico



Le **Figure 6 e 7** illustrano rispettivamente il pattern prescrittivo nelle femmine e nei maschi trattati e si riferiscono all'anno 2021. Esiste una netta preferenza per la fosfomicina nelle donne (43.11%) e della ciprofloxacina per i maschi (32.44%).

Figura. 6 - Pattern delle prescrizioni nelle IVU femminili trattate

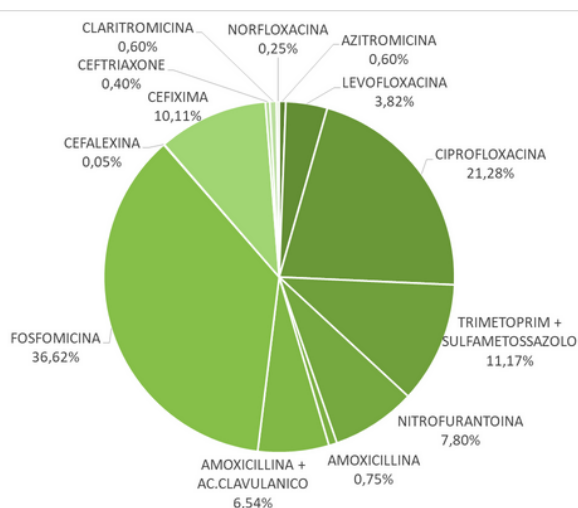
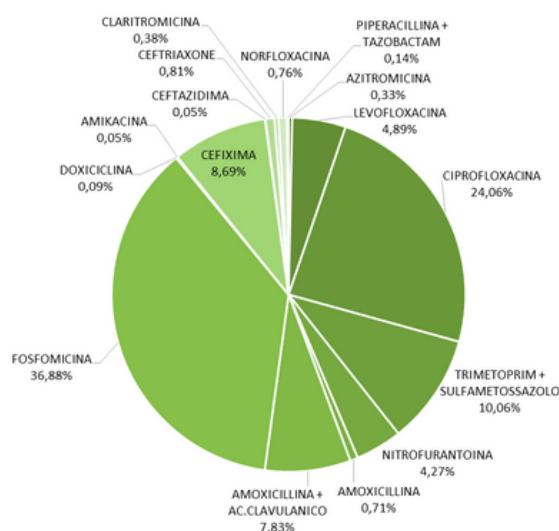


Figura. 7 - Pattern delle prescrizioni nelle IVU maschili trattate



INFEZIONI DA SARS-CoV-2

Polmoniti

Nei tre anni di osservazione sono state registrate 536 polmoniti da SARS-CoV-2: una nel 2019, 290 nel 2020 e 245 nel 2021. La **Figura 8** illustra la percentuale di polmoniti COVID-19 trattate con antibiotici negli anni 2019 e 2020: corrisponde a circa un terzo del totale. La **Figura 9** illustra il pattern prescrittivo pertinente ai pazienti con polmoniti trattate; il farmaco di prima scelta (59.46%) è l'azitromicina.

Figura. 8 - Percentuali di polmoniti da SARS-CoV-2 trattate con antibiotico

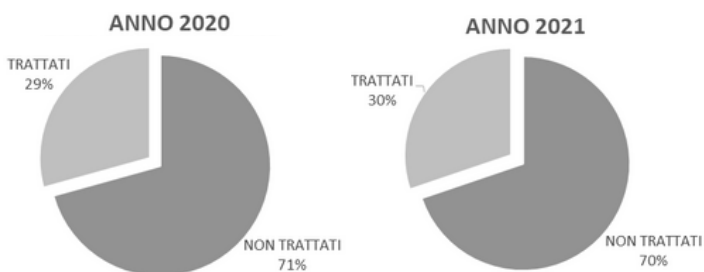
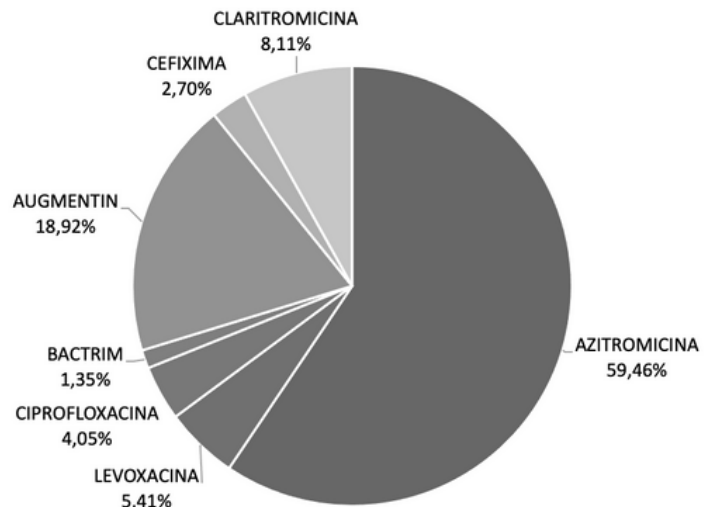


Figura. 9 - Pattern prescrittivo nelle polmoniti da SARS-CoV-2 trattate



Infezioni SARS-CoV-2 non complicate

Nei tre anni di osservazione sono state registrate 6.477 infezioni da COVID-19 non complicate: una nel 2019, 4.047 nel 2020 e 2.429 nel 2021. La percentuale di trattati (10-14%) risulta inferiore a quella registrata per le broncopolmoniti (**Figura 10**). Anche in questo caso il farmaco di prima scelta (62.45% dei casi) rimane l'azitromicina (**Figura 11**).

Figura. 10 - Percentuali di infezioni da SARS-COV2 non complicate trattate

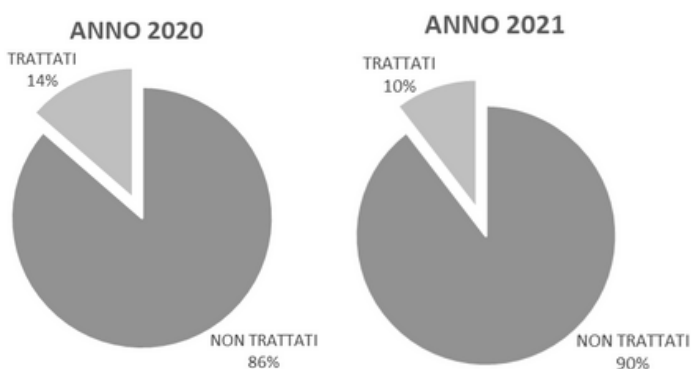
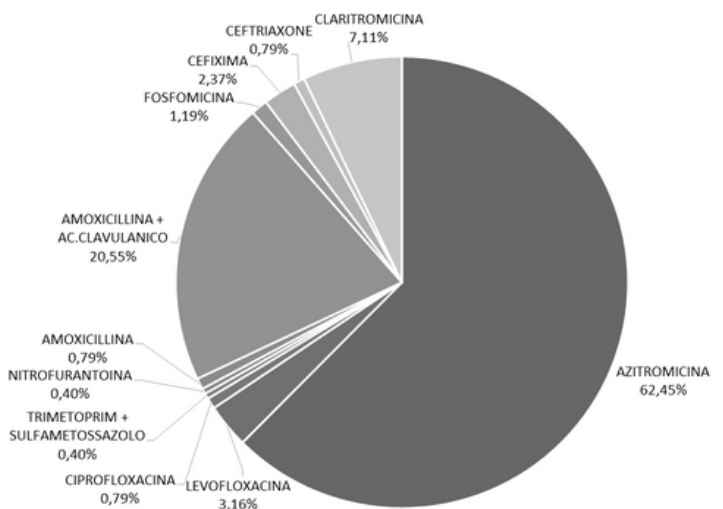


Figura. 11 - Pattern prescrittivo nelle infezioni non complicate da SARS-COV2 trattate



Pazienti Sars-Cov2 negativi ma esposti al contagio

Nel biennio 2020/2021 i MMG hanno registrato 8.776 soggetti esposti al contagio, risultati negativi al tampone. Il 2% di essi è stato, comunque, trattato con antibiotici (**Figura 12**) e, in poco meno della metà dei trattati (47.93%), il farmaco di prima scelta (**Figura 13**) è stato ancora una volta l'azitromicina

Figura. 12 - Percentuali di esposti SARS-COV2 negativi trattati

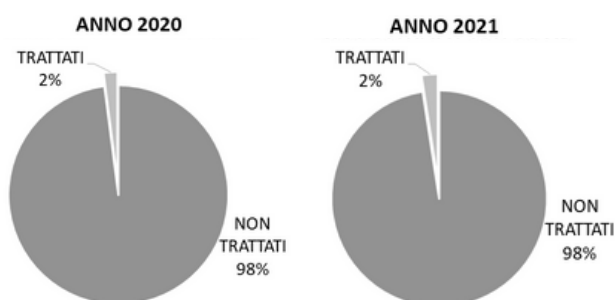
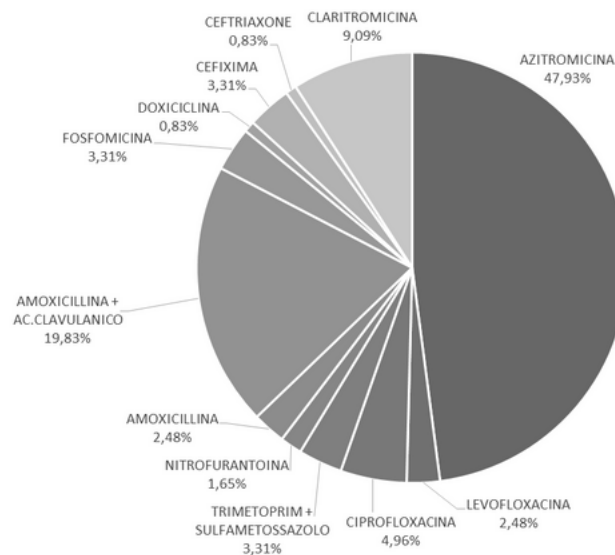


Figura. 13 - Pattern prescrittivo nei pazienti esposti SARS-COV2 negativi trattati



FARINGOTONSILLITI

Nel periodo considerato, i medici hanno registrato 4.931 tonsilliti: 2.209 nel 2019; 1.590 nel 2020 (-28.0% vs. anno 2019) e 1.132 nel 2021 (-48.8% vs. anno 2019). Circa il 60-65% di queste infezioni di etiologia virale o batterica hanno ricevuto un trattamento (**Figura 14**) e il farmaco di prima scelta è stata l'associazione amoxicillina + acido clavulanico (39.91%), quello di seconda scelta (23.82%) l'azitromicina (**Figura 15**).

Figura. 14 - Percentuali di faringotonsilliti trattate

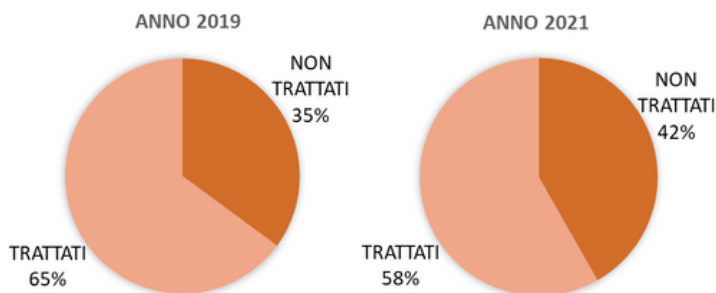
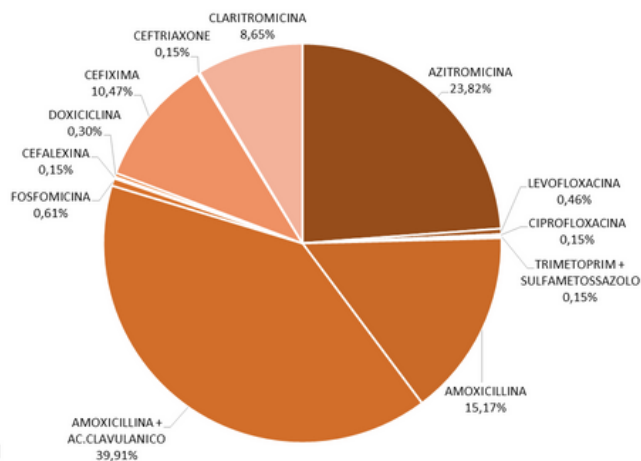


Figura. 15 - Pattern prescrittivo nelle faringotonsilliti trattate



RINOSINUSITI

Nei tre anni analizzati sono stati registrati dai MMG 4.928 casi di rinosinusite: 2.027 nel 2019, 1.481 nel 2020 (-27% vs. anno 2019) e 1.420 nel 2021 (-29.9% vs. anno 2019).

Nel 2019 è stata trattata con antibiotici un po' più della metà delle infezioni, più frequentemente di origine virale; nel 2021 la percentuale di trattati si è ridotta ad un terzo (**Figura 16**). Nei casi trattati il farmaco di prima scelta è stato l'associazione amoxicillina + acido clavulanico (37.55%), quello di seconda scelta (27.0%) l'azitromicina (**Figura 17**).

Figura. 16 - Percentuali di rinosinusiti trattate

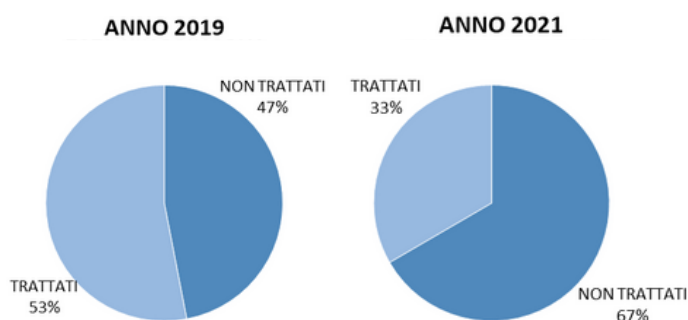
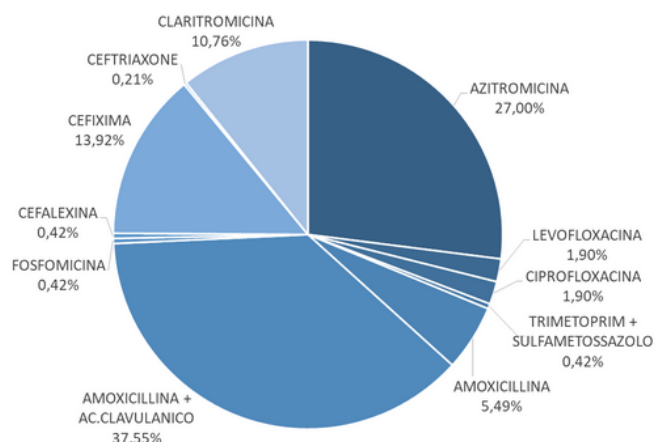


Figura. 17 - Pattern prescrittivo nelle rinosinusiti trattate



BRONCHITI

Nel periodo analizzato sono state registrate 5.213 bronchiti: 3.309 nel 2019, 1.192 nel 2020 (-64% vs. anno 2019), 712 nel 2021 (-78.8% vs. anno 2019). Il 65% di queste infezioni (virali o batteriche) risulta trattato con antibiotici (**Figura 18**) e la percentuale è stabile. Il farmaco di prima scelta è stato l'azitromicina (32.0%), quello di seconda scelta (26.24%) l'associazione amoxicillina + acido clavulanico (**Figura 19**).

Figura. 18 - Percentuali di bronchiti trattate

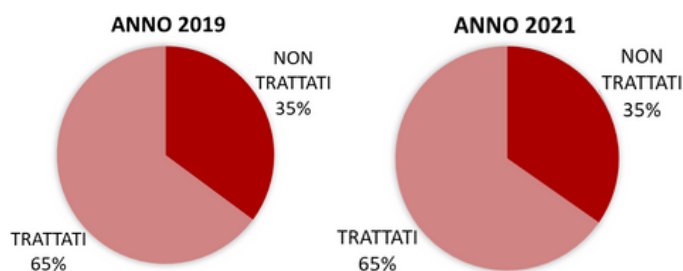
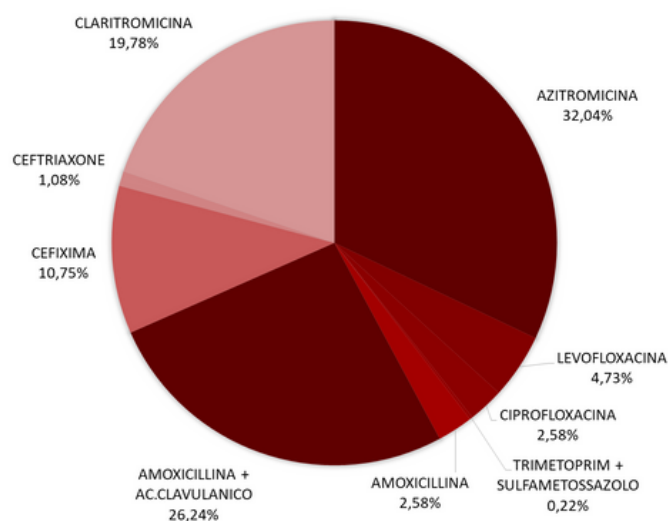


Figura. 19 - Pattern prescrittivo nelle bronchiti trattate



POLMONITI NON COVID-19

Per questa patologia, nei tre anni valutati, sono state registrate 748 polmoniti non SARS-CoV-2 di origine batterica o virale: 367 nel 2019, 250 nel 2020 (-32% vs. anno 2019) e 131 nel 2021 (-64.3% vs. anno 2019). Il 70-80% di queste infezioni risulta trattato con antibiotici (**Figura 20**) e l'antibiotico di prima scelta è stato l'associazione amoxicillina + acido clavulanico (31.11%); la molecola di seconda scelta l'azitromicina (21.11%) (**Figura 21**)

Figura. 20 - Percentuali di polmoniti non COVID-19 trattate

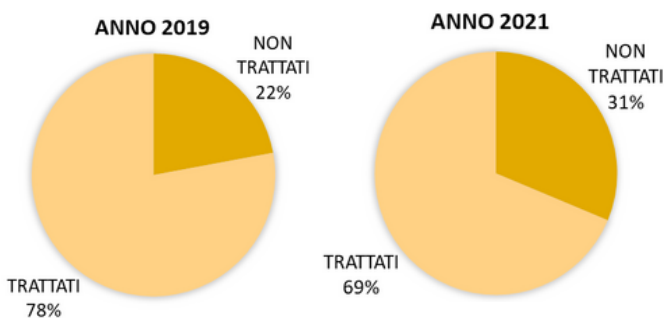
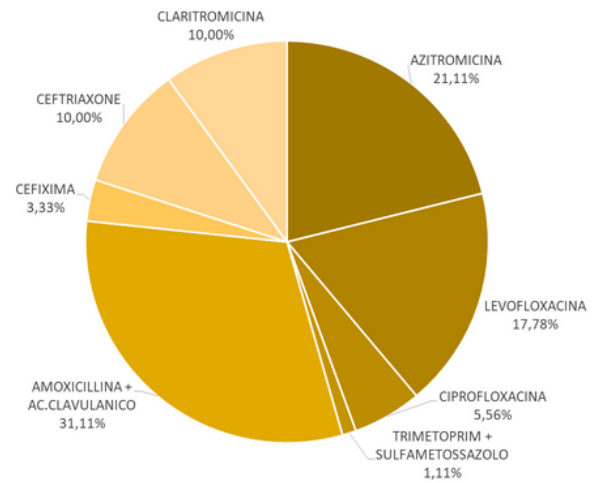


Figura. 21 - Pattern prescrittivo nelle polmoniti non COVID-19 trattate



OTITI

Nei tre anni pertinenti all'analisi sono state registrate 1.564 otiti: 726 nel 2019, 449 nel 2020 (-38% vs. anno 2019) e 389 nel 2021 (-46.4% vs. anno 2019). Circa il 60% di queste infezioni viene trattato, e la percentuale risulta stabile nel tempo (**Figura 22**). La prima scelta cade sull'associazione amoxicillina + acido clavulanico (45.3%); la seconda sulla cefixima (26.5%) (**Figura 23**).

Figura. 22 - Percentuali di otiti trattate

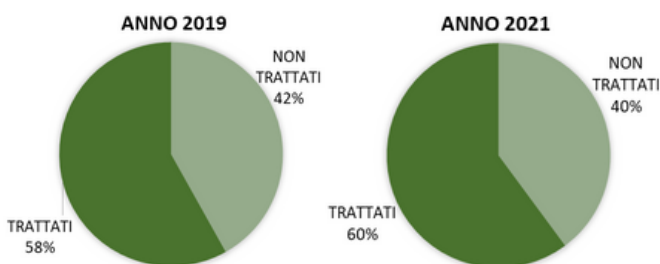
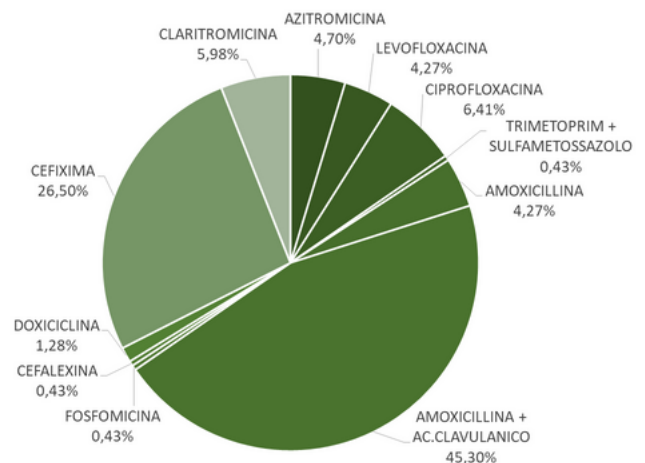


Figura. 23 - Pattern prescrittivo nelle otiti trattate



COMMENTO

Al 31 dicembre 2021 il numero di malattie respiratorie acute intercettate dai MMG nel periodo epidemico 2020/2021 dimostra importanti riduzioni rispetto al periodo pre-pandemico identificato dall'anno 2019. L'abbattimento percentuale del numero di diagnosi rispetto al 2019 corrisponde a: -48.8% per le faringotonsilliti, -29.9% per le rinosinusiti, -78.8% per le bronchiti, -64.3% per le polmoniti virali o batteriche non COVID-19, -46.4% per le otiti. Le cause di questo fenomeno possono essere molteplici. Anzitutto, non può essere esclusa una riduzione reale della loro incidenza. Tuttavia ciò può valere, essenzialmente, per l'anno 2020 grazie alla intensità dei provvedimenti di lockdown instaurati nel primo anno di epidemia. Tuttavia, le disposizioni restrittive imposte dai vincoli sanitari possono aver svolto un ruolo più profondo, innestando, probabilmente, un effetto volano. L'anno 2020 presenta le maggiori conseguenze, dato che il volume delle visite ambulatoriali registrate è calato del 18% rispetto a quanto rilevato nel 2019. Tuttavia un'importante riduzione (-11%) si è verificata anche nel 2021, realizzando, complessivamente, un abbattimento pari a -142.868 visite ambulatoriali rispetto ai livelli del 2019.

E' verosimile pensare che l'epidemia abbia comportato in molti casi modifiche strutturali dell'interfaccia medico/paziente, come, ad esempio, modifiche permanenti delle modalità di accesso (es: ora solo su prenotazione al posto di accessi liberi o di sistemi misti), iniziate nel periodo più acuto dell'epidemia, mantenutesi anche successivamente.

L'abbattimento del numero di diagnosi rilevato per le infezioni respiratorie non si è verificato per le infezioni urinarie, il cui numero è rimasto abbastanza stabile. Ciò suggerisce che l'effetto restrittivo sugli accessi imposto

dall'epidemia non sia stato trasversale ma, piuttosto, selettivo, ossia accompagnato da valutazioni di triage. Ad esempio, sia il paziente sia il medico di famiglia possono aver avuto maggiore attenzione e timore di conseguenze dannose in assenza di trattamento in presenza di infezioni urinarie rispetto a infezioni respiratorie acute quali "semplici mal di gola", automedicati o trattati dal farmacista.

Escludendo il COVID-19, l'analisi condotta ha evidenziato che la percentuale di infezioni respiratorie acute trattate con antibiotici varia dal 33% delle rinosinusiti al 69% delle polmoniti batteriche o virali non COVID-19.

Al contrario, il medico ha evidenziato una ben maggior sensibilità nei confronti delle infezioni urinarie femminili (che di solito non sono complicate e si risolvono da sole), trattandole con antibiotici in ben otto casi su dieci. Un altro importante motivo del diverso atteggiamento professionale rispetto alle infezioni respiratorie è ovviamente costituito dalla consapevolezza dell'eziologia batterica, certa per le IVU ma molto incerta per la gran parte delle prime.

Rispetto al tema "utilizzo di azitromicina", le direttive AIFA indicano che tale antibiotico non debba rappresentare la prima scelta per il trattamento empirico delle infezioni nelle vie aeree in cui la prevalenza di ceppi resistenti sia uguale o superiore al 10%⁴. I medici MilleinRete, escludendo le situazioni COVID-19-correlate, hanno riservato generalmente la prima scelta all'associazione amoxicillina + acido clavulanico, posizionata al primo posto in percentuali che vanno dal 31% (polmoniti batteriche o virali non COVID-19) al 45.3% (otiti). Tuttavia le prescrizioni di azitromicina occupano un posto importante: il farmaco è stato utilizzato, come primo approccio, in percentuali dal 21% (polmoniti batteriche o virali non COVID-19) al 32% (bronchiti acute).

Bibliografia

1. Quotidiano Sanità - Dieci anni di monitoraggio della Medicina Generale. Il progetto "MilleinRete" di Svemg - www.quotidianosanita.it
2. www.svemg.it
3. <https://www.istat.it/it/archivio/259060>
4. Agenzia Italiana del Farmaco - <https://www.aifa.gov.it/>

4. Infografiche

Nelle pagine successive vengono riportate le infografiche relative alle patologie più frequenti in medicina generale (infezione delle basse vie urinarie, faringite, sinusite acuta, bronchite e otite media acuta) in cui vengono indicati, per ciascuna patologia, i trattamenti sintomatici e i trattamenti antibiotici suggeriti dal Manuale AWaRe dell'OMS.

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE INFERIORI



Considerazioni sul trattamento

Il **trattamento antibiotico è raccomandato in caso di manifestazione clinica compatibile e test positivo** (leucociti urinari/esterasi leucocitaria positivi o unirocoltura positiva).

Se non è possibile condurre i test, trattare in base alla manifestazione clinica.

- Il miglioramento clinico dovrebbe essere evidente entro 48-72 ore
- Gli antibiotici riducono la durata dei sintomi di 1-2 giorni



Trattamento antibiotico



Amoxicillina + acido clavulanico orale 875 mg + 125 mg 2-3 volte al dì



Durata del trattamento antibiotico: determinata in funzione della risposta del paziente, non oltre i 14 giorni senza un controllo medico

Attivi contro alcuni isolati che producono beta-lattamasi ad ampio spettro

oppure

Nitrofurantoina orale 50 - 100 mg 4 volte al dì



Durata del trattamento antibiotico: almeno 7 giorni e almeno 3 giorni successivi al conseguimento di urine sterili

Nitrofurantoina è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni del tratto urinario inferiore acute ed è attiva contro la maggior parte degli isolati che producono beta-lattamasi ad ampio spettro

oppure

Sulfametossazolo + trimetoprim orale 800 mg + 160 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento antibiotico: almeno 5 giorni oppure fino a 2 giorni dopo risoluzione dei sintomi

La resistenza è maggiore in molti setting e NON è attivo contro la maggior parte degli isolati che producono beta-lattamasi ad ampio spettro

Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale

I farmaci sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Nota: La durata del trattamento varia a seconda dell'antibiotico utilizzato;
in generale, considerare trattamenti più lunghi per donne in gravidanza e uomini

FARINGITE



Considerazioni sul trattamento

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella maggior parte dei casi di faringite.

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica in contesti di endemia (tuttavia, il rischio dopo i 21 anni è minore).

Il sistema di punteggio clinico di Centor (da 0 a 4) può aiutare a indicare l'origine dell'infezione e se sono necessari antibiotici. Tuttavia, anche con un punteggio elevato (=4) la probabilità di infezione da streptococco di gruppo A è solo del 50%.



Segni e sintomi (1 punto ciascuno)

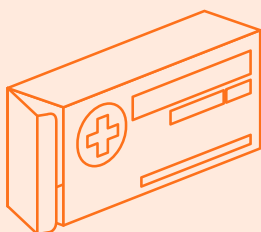
- Febbre >38,0°C
- No tosse
- Linfadenite cervicale anteriore dolente
- Essudati tonsillari

Punteggio 0-2: solo trattamento sintomatico (improbabile faringite da streptococco di gruppo A)

Punteggio 3-4 in caso di basso rischio di febbre reumatica (es. bassa prevalenza locale): il trattamento antibiotico può essere evitato anche in caso di probabile faringite da streptococco di gruppo A

Punteggio 3-4 in caso di elevato rischio di febbre reumatica (es. prevalenza locale medio/alta): trattamento antibiotico raccomandato

Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;
600 mg 1-3 volte al dì;
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli non inferiori a 4 ore;
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Trattamento antibiotico



Prima scelta:

Amoxicillina orale

da 500 mg ogni 8 ore a 1000 mg ogni 12 ore;
per le infezioni gravi: fino a 1000 mg ogni 8 ore



Durata del trattamento: la più breve possibile, determinata in funzione del tipo di infezione e della risposta del paziente;
per le infezioni gravi: 10 giorni



Seconda scelta:

Cefalexina orale 500 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento: determinata in funzione della gravità dell'infezione

oppure

Clarithromicina* orale 250 mg - 500 mg ogni 12 ore



Durata del trattamento: 5 - 14 giorni

* La claritromicina viene classificata dall'OMS come antibiotico "Watch": spettro più ampio, raccomandato in prima linea solo per pazienti con quadro clinico più severo o per infezioni causate da patogeni più predisposti a sviluppare resistenze.

Tutti i dosaggi si intendono per adulti con una funzionalità renale ed epatica normale

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

SINUSITE ACUTA



Considerazioni sul trattamento

- Il trattamento serve a migliorare i sintomi, ma nella maggior parte dei casi gli antibiotici hanno un impatto minimo sulla durata dei sintomi
- Il trattamento sintomatico include farmaci antipiretici e analgesici, irrigazione nasale con soluzione salina e glucocorticoidi o decongestionanti intranasali topici
- La maggior parte delle linee guida raccomanda di considerare la gravità della malattia (durata e intensità dei sintomi) per orientare il trattamento
- Presentazione da lieve a moderata (durata <10 giorni e miglioramento): approccio di vigile attesa con riduzione dei sintomi e **senza trattamento antibiotico**

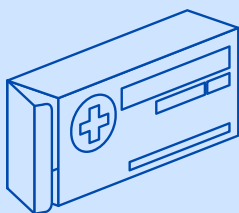


Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi.

Gli antibiotici devono essere considerati in caso di:

- Esordio in forma grave dei sintomi (febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e secrezione nasale purulenta o dolore facciale per almeno 3-4 giorni consecutivi)
- Pazienti con aumentato rischio di complicanze es. comorbidità croniche
- Segni e sintomi di allarme indicativi di infezione complicata, es. tossicità sistemica, febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ persistente, arrossamento e gonfiore periorbitale, forte cefalea e stato mentale alterato

Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;
600 mg 1-3 volte al dì;
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli non inferiori a 4 ore;
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Trattamento antibiotico



Amoxicillina orale

da 250 mg ogni 8 ore a 1000 mg ogni 12 ore;
per le infezioni gravi: fino a 1000 mg ogni 8 ore



Durata del trattamento: la più breve possibile, determinata in funzione del tipo di infezione e della risposta del paziente;

oppure

Amoxicillina + acido clavulanico orale

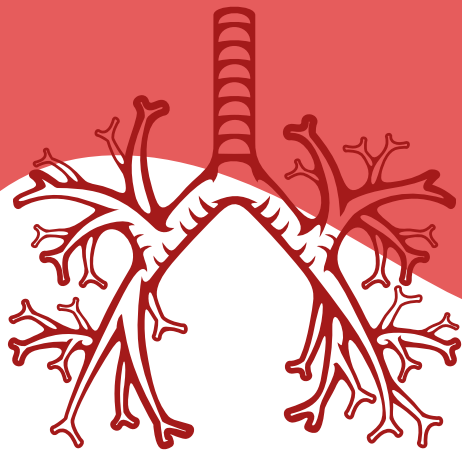
875 mg + 125 mg 2-3 volte al dì



Durata del trattamento: determinata in funzione della risposta del paziente, non oltre i 14 giorni senza un controllo medico

Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale

I farmaci sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato



BRONCHITE

Considerazioni sul trattamento

Gli antibiotici non sono necessari nella maggior parte dei casi.

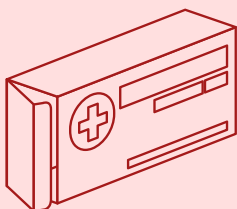
- Trattamento sintomatico (ibuprofene, paracetamolo)
- Broncodilatatori (in caso di dispnea), agenti mucolitici o antitussivi possono essere presi in considerazione

I pazienti devono essere informati che:

- La maggior parte dei casi sono autolimitanti e a eziologia virale
- La tosse può durare diverse settimane



Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;

600 mg 1-3 volte al dì;

Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli

non inferiori a 4 ore;

Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Tutti i dosaggi si intendono per adulti con una funzionalità renale ed epatica normale.

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Trattamento antibiotico



Il trattamento antibiotico **non è raccomandato e deve essere evitato** in quanto non ci sono evidenze di beneficio clinico significativo e c'è rischio di effetti collaterali degli antibiotici



OTITE MEDIA ACUTA

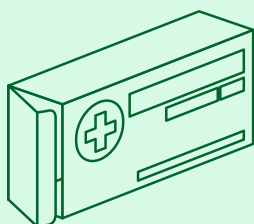
Considerazioni sul trattamento

- La maggior parte dei casi può essere trattata in modo sintomatico senza trattamento antibiotico
- Istruire i pazienti a monitorare i sintomi e riferire se peggiorano o persistono dopo alcuni giorni

Gli antibiotici vanno presi in considerazione in caso di sintomi gravi, es. importante malessere generale, dolore all'orecchio nonostante gli analgesici, febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$



Trattamento sintomatico



Ibuprofene

400 mg 2-4 volte al dì;
600 mg 1-3 volte al dì;
Dosaggio massimo: 1800 mg/die

oppure

Paracetamolo

500 mg o 1000 mg ad intervalli
non inferiori a 4 ore;
Dosaggio massimo: 3000 mg/die

Trattamento antibiotico



Prima scelta:

Amoxicillina orale

da 500 mg ogni 8 ore a 1000 mg ogni 12 ore;
per le infezioni gravi: fino a 1000 mg ogni 8 ore



Durata del trattamento: la più breve possibile, determinata in funzione del tipo di infezione e della risposta del paziente;
per le infezioni gravi: 10 giorni



Seconda scelta:

Amoxicillina + acido clavulanico orale

875 mg + 125 mg 2-3 volte al dì



Durata del trattamento: determinata in funzione della risposta del paziente, non oltre i 14 giorni senza un controllo medico

Tutti i dosaggi si intendono per pazienti adulti con una funzionalità renale ed epatica normale

I farmaci sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

5. Indicazioni per medici di medicina generale e pazienti

P. Toscano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

In Ulss 6 Euganea, nel 2019, è stato avviato un programma di Stewardship antimicrobica in ambito territoriale, che ha visto nei propri punti salienti e preliminari, l'attività formativa e informativa rivolta, da un lato, alla cittadinanza, e dall'altro agli operatori sanitari:

Informazione a cittadini e sanitari sul corretto uso degli antibiotici e del fenomeno dell'Antibiotico Resistenza (ABR). La problematica dell'ABR, e delle sue conseguenze, è stata condivisa con la popolazione attraverso la predisposizione di locandine informative, inviate a tutte le unità operative ospedaliere e territoriali, medici di medicina generale, pediatri e farmacie di comunità. Cittadinanza e sanitari sono stati ulteriormente coinvolti attraverso la pubblicazione, sui siti web e i social ufficiali dell'azienda sanitaria, di video formativi sull'importanza del corretto utilizzo di antibiotici. Tali video sono riproposti annualmente, in occasione della settimana europea degli antibiotici. Questa strategia informativa è stata adottata in linea con la recente teoria motivazionale di Simon Sinek¹ che si basa sull'importanza della spiegazione agli interlocutori del "perché" sia importante perseguire un obiettivo, ponendo in secondo piano il "come". Altro vantaggio fondamentale di tale approccio è costituito dalla possibilità di stabilire un'alleanza tra cittadinanza e sanitari, al fine di rendere evidente agli occhi della popolazione la coerenza tra le informazioni riguardanti i pericoli dell'ABR e le scelte dei medici in caso di mancata prescrizione di antibiotici, riducendo la possibile conflittualità medico-paziente;

Supporto ai clinici nel percorso prescrittivo-decisionale e nella comunicazione al paziente. E' noto che i processi decisionali sono fortemente influenzati da fattori cognitivi e che la stanchezza (tipicamente nelle ultime ore della giornata lavorativa)

possa alterare le capacità decisionali attraverso la messa in atto di meccanismi euristici ("scorciatoie intuitive", non logiche), a scapito di quelli analitici-deduttivi². Anche nell'ambito della prescrizione di antibiotici da parte dei medici di medicina generale è stata recentemente dimostrata l'influenza di questi fattori, soprattutto nell'ambito della gestione delle infezioni respiratorie virali³. Per contenere tale fenomeno, l'Ulss 6 ha predisposto un documento aziendale relativo al trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie, prevedendo alcuni strumenti di supporto per il medico quali: flow-chart decisionali per singola condizione clinica (nella **Figura 1** viene presentato l'esempio della faringotonsillite) e una check-list di rapido utilizzo (**Figura 2**) che sintetizza quali condizioni di rischio del paziente dovrebbero indirizzare il clinico verso una prescrizione immediata dell'antibiotico, piuttosto che adottare una strategia di vigile attesa o di non-prescrizione.

Inoltre, al fine di rafforzare l'alleanza medico-paziente, in caso di ritardata o mancata prescrizione di antibiotico, è stata redatta una scheda informativa per il malato (**Allegato 1**) che, attraverso la spiegazione del razionale scientifico, supporta la scelta e l'operato del clinico, suggerendo le strategie terapeutiche alternative all'antibiotico (es. terapie sintomatiche).

Bibliografia

1. Sinek S. Partire dal perché. Come tutti i grandi leader sanno ispirare collaboratori e clienti. Milano: Franco Angeli, 2014. Lee TH. Zero Pain Is Not the Goal. JAMA 2016;315(15):1575-7
2. Kahneman D. Pensieri lenti e veloci. Milano: Mondadori, 2012
3. Linder JA, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Time of day and the decision to prescribe antibiotics. JAMA Intern Med 2014;174(12):2029-31

Figura 1. Esempio di flow chart decisionale per la presa in carico della faringotonsillite *

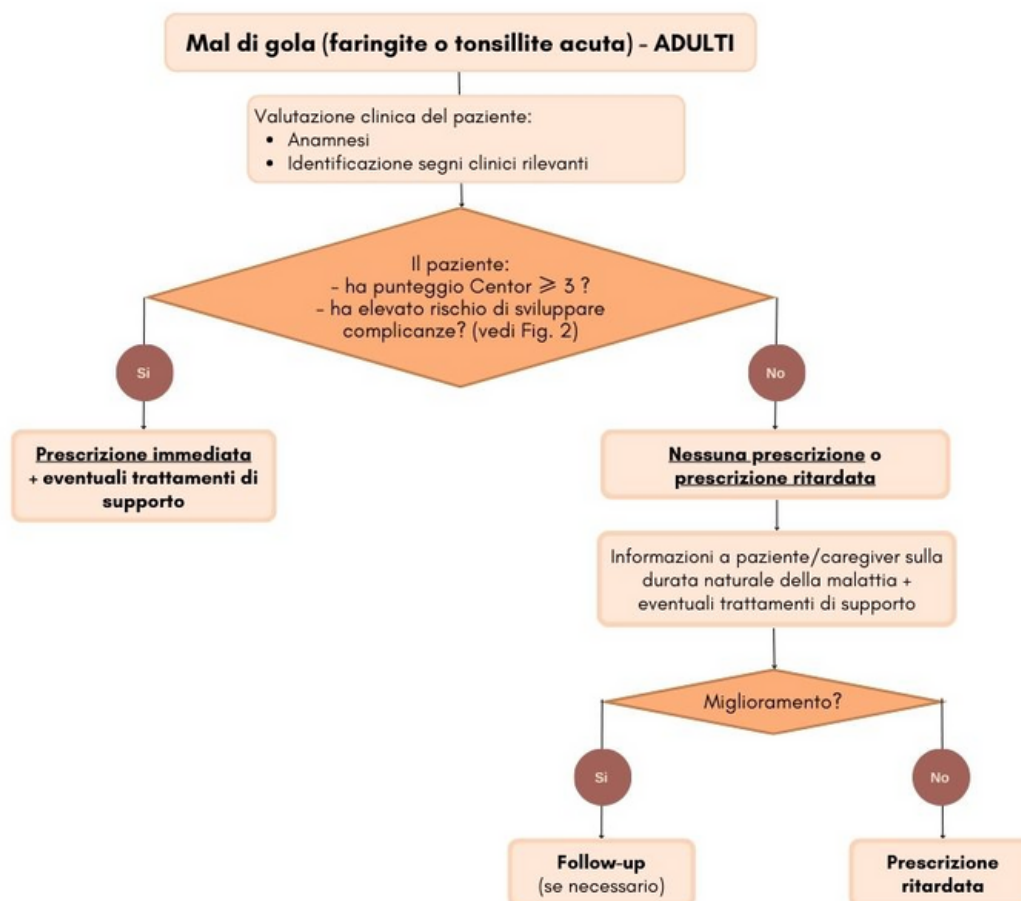


Figura 2. Check-list di rapido utilizzo da parte del medico, per identificare i pazienti che necessitano di una prescrizione immediata di antibiotici*

PAZIENTI CON ELEVATO RISCHIO DI SVILUPPARE COMPLICAZIONI

Una prescrizione immediata di antibiotici e/o ulteriori accertamenti deve essere offerta/considerata nei seguenti casi:

- pazienti con ricorrenze frequenti di malattia infettiva;
- pazienti con sintomi e segni indicativi di gravi patologie e/o complicanze (in particolare polmonite, mastoidite, ascesso/cellulite peritonsillare, complicanze intraorbitali o intracraniche);
- pazienti ad alto rischio di complicazioni a causa di importanti co-morbidità (es. scompenso cardiaco, malattie valvolari, asma/BPCO, insufficienza renale/epatica severa, patologie neuromuscolari, soggetti con immunodepressione primaria/secondaria, fibrosi cistica);
- lattanti <3 mesi di vita;
- pazienti con età >65 anni con tosse acuta e almeno due dei seguenti criteri: ospedalizzazione nell'anno precedente, diabete tipo 1 o 2, anamnesi di scompenso cardiaco, concomitante uso di glucocorticoidi.
- pazienti con età >80 anni con tosse acuta e almeno uno dei seguenti criteri: ospedalizzazione nell'anno precedente, diabete tipo 1 o 2, anamnesi di scompenso cardiaco, concomitante uso di glucocorticoidi.

*Le informazioni riportate nella flow chart e nella check-list sono state tratte e e riadattate dal documento aziendale Ulss6 Euganea

INFORMAZIONI SULLA TERAPIA ANTIBIOTICA

ANTIBIOTICO NON PRESCRITTO ☐

ANTIBIOTICO PRESCRITTO OGGI ☐ MA DA PRENDERE DOPO GIORNI, SE I SINTOMI CONTINUANO O PEGGIORANO

(ATTENZIONE: L'ANTIBIOTICO DEVE ESSERE ASSUNTO NELLE DOSI E NEI TEMPI STABILITI DAL MEDICO!)

PERCHÉ NON È STATO PRESCRITTO L'ANTIBIOTICO?

GLI ANTIBIOTICI NON SERVONO CONTRO INFLUENZA O RAFFREDDORE COSÌ COME NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI DI OTITE MEDIA, MAL DI GOLA, SINUSITE O BRONCHITE. NELLE MALATTIE CAUSATE DA VIRUS, GLI ANTIBIOTICI NON CURANO L'INFEZIONE, NON FANNO STARE MEGLIO E NON PROTEGGONO GLI ALTRI DAL CONTAGIO.

MALATTIA	DURATA MEDIA DEI SINTOMI
OTITE MEDIA	1 SETTIMANA
MAL DI GOLA	1 SETTIMANA
RAFFREDDORE	1 SETTIMANA
RINOSINUSITE ACUTA	2-3 SETTIMANE
TOSSE/BRONCHITE	3-4 SETTIMANE
INFLUENZA	1 SETTIMANA

COSA FARE PER ALLEVIARE I SINTOMI?

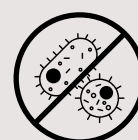
1. RIPOSARE MOLTO
2. BERE FREQUENTEMENTE
3. SEGUENDO IL CONSIGLIO DEL MEDICO CURANTE È POSSIBILE ASSUMERE:

- ☐ PARACETAMOLO, PER ABBASSARE LA FEBBRE O DIMINUIRE IL DOLORE
- ☐ ANTINFIAMMATORI, PER RIDURRE IL DOLORE E L'INFIAMMAZIONE
- ☐ ANTITUSSIVI, PER ALLEVIARE LA TOSSE (SCONSIGLIATO IN ETÀ PEDIATRICA, IN PARTICOLARE < 2 ANNI DI VITA, IN CASO DI STORIA DI ASMA/BRONCOSPASMI E IN CASO DI TOSSE PRODUTTIVA)
- ☐ GOCCE AURICOLARI, NEGLI ADULTI, PER RIDURRE IL DOLORE IN CASO DI OTITE MEDIA

RICORDA CHE GLI ANTIBIOTICI POSSONO CAUSARE ANCHE EFFETTI COLLATERALI, TALORA SEVERI, DALLA DIARREA ALLE REAZIONI ALLERGICHE



L'USO SCORRETTO O INUTILE DEGLI ANTIBIOTICI HA PORTATO AD AVERE BATTERI CHE SONO DIVENUTI RESISTENTI A MOLTI ANTIBIOTICI. SE RIUSCIAMO AD USARE GLI ANTIBIOTICI SOLO QUANDO DAVVERO NECESSARI, LI RENDEREMO PIÙ EFFICACI QUANDO SERVIRANNO PER SALVARE LA VITA NEL CASO DI GRAVI INFEZIONI



PILLOLE DALLA LETTERATURA

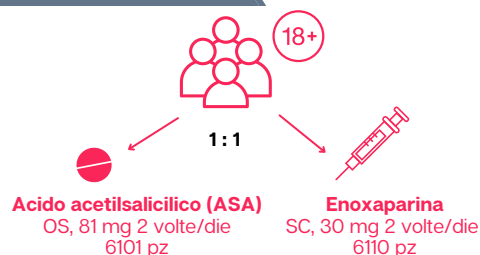
Studio PREVENT CLOT:

L'aspirina può essere un'alternativa all'eparina a basso peso molecolare nella tromboprofilassi nei pazienti con fratture agli arti trattati chirurgicamente sottoposti a intervento o con una frattura pelvica o acetabolare?

Battaglia A.¹, Baviera M.², Joppi R.³

1. MMG; 2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS; 3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS9

Materiali & Metodi



Criteri di inclusione

Pazienti adulti con frattura a una estremità e trattati chirurgicamente, oppure con una qualsiasi frattura pelvica o acetabolare



Trial design

Studio di **non-inferiorità**, randomizzato, controllato e multicentrico; condotto presso 21 centri in USA e Canada dal 2017 al 2021



Outcome primario

Morte per qualsiasi causa a 90 giorni



Risultati

Caratteristiche soggetti arruolati:

- Età media di 44.6 (± 17.8) anni, prevalentemente di sesso maschile (62.2%);
- 0.7% con storia di tromboembolismo venoso e 2.5% di tumore, <2% assumeva terapia ormonale;
- In media, i pz hanno seguito la tromboprofilassi per 8.8 giorni durante la degenza e continuata per 21 giorni dopo la dimissione.



Analisi Intention To Treat (ITT)

Endpoint primario:

- Morte per qualsiasi causa:** 47 pz (0.78%) nel gruppo ASA e 45 (0.73%) nel gruppo eparina; differenza=0.05%, da -0.27 a 0.38; $p < 0.001$ per la non-inferiorità

Endpoint secondari:

- Trombosi venosa profonda (non fatale):** 8 pz in più ogni 1.000 trattati nel gruppo ASA [151 (2.51%) ASA vs 103 (1.71%) eparina; differenza=0.80%, da 0.28 a 1.31]
- Incidenza di embolia polmonare (non fatale):** 1.49% in entrambi i gruppi
- Morte per causa specifica (embolia polmonare):** non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi [4 (0.07%) ASA vs 5 (0.08%) eparina; differenza=-0.02%, da -0.12 a 0.08]

Endpoint di safety:

- Sanguinamenti:** 6 in meno ogni 1.000 trattati con ASA [834 (13.72%) ASA vs 869 (14.27%) eparina; differenza=-0.54%; da -1.78 a 0.69]

Stabilito un intervallo di confidenza al 98.1% per l'outcome primario e al 95% per tutti gli outcome secondari

Analisi Per Protocol (PP)

Endpoint primario:

Morte per qualsiasi causa: 41 pz (0.75%) nel gruppo ASA e 38 (0.72%) nel gruppo eparina; differenza=0.03%, da -0.31 a 0.38.

L'analisi PP è stata condotta nei pazienti aderenti al trattamento per almeno l'80%, ovvero nel 90.6% della popolazione inclusa. L'analisi PP ha sostanzialmente confermato i risultati dell'analisi ITT.

Conclusione autori dello studio

Nella prevenzione della morte per qualsiasi causa a 90 giorni, la tromboprofilassi con aspirina si è dimostrata non inferiore rispetto a quella con eparina a basso peso molecolare nei pazienti che presentavano un trauma di natura ortopedica. Inoltre, si è osservato un rischio simile di embolia polmonare tra i gruppi, così come nessuna differenza è stata riscontrata nell'incidenza di sanguinamenti tra coloro che avevano assunto aspirina o eparina a basso peso molecolare.

Commenti ai risultati

Limiti

- Gli autori, accettando come cut-off di non inferiorità una differenza di rischio assoluto pari a 0.75 punti percentuali e prevedendo un rischio basale pari a 1%, hanno di fatto considerato tollerabili, a conferma dell'ipotesi di non inferiorità, incrementi relativi di rischio di morte fino a +75%;
- La scelta dell'outcome primario solleva diversi dubbi. Inizialmente, gli autori avevano scelto un endpoint fatale (i decessi per embolia polmonare), clinicamente ben più associato alle complicanze tromboemboliche legate alla immobilizzazione per fratture. Successivamente, il protocollo è stato modificato e l'endpoint iniziale sostituito con "morti per ogni causa". Le motivazioni di tale sostituzione addotte brevemente dagli autori ("possibile misclassificazione dell'outcome" e "problema di competitività dei rischi rappresentato dalla concomitante analisi di altre cause di decesso") sono poco convincenti.

Punti di forza

- Gli autori hanno randomizzato 12.211 soggetti;
- Il rischio basale di morte a 90 giorni nel braccio di controllo è risultato 0.73% (quindi più basso rispetto all'1% programmato) e la perdita al follow-up è stata pari al 3.15%, ovvero meno della metà rispetto a quanto programmato (7.5%);
- I risultati relativi all'outcome primario, basati sia sull'analisi ITT sia sull'analisi PP hanno soddisfatto l'ipotesi di non inferiorità nelle fratture maggiori;
- La compliance dei pazienti al trattamento è stata molto buona.

Implicazioni per la pratica clinica

La non inferiorità di ASA rispetto a eparina avrebbe dovuto essere testata, più che sulla mortalità totale, sulla capacità di ASA di influire sulla mortalità associata a embolia polmonare. Pertanto, l'inserimento dei risultati dello studio in linee guida di comportamento clinico appare troppo precoce. Al contrario, i risultati pertinenti alla mortalità tromboembolica andrebbero rivalutati in altre esperienze di ricerca dove l'analisi di questo endpoint rappresenti un obiettivo primario. Inoltre, data la dubbia generalizzabilità delle preferenze dei pazienti, la sostituzione di eparina con ASA dovrebbe comunque richiedere un esplicito e formale coinvolgimento del paziente in merito a questa scelta.

Reference: Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. Major Extremity Trauma Research Consortium.

N Engl J Med 2023; 388:203-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2205973

Infografica realizzata per conto di InfoFarma, Bollettino di informazione indipendente

Utilizzo della Cannabis a scopo terapeutico

Analisi delle prescrizioni in AULSS6 e AULSS9



G. Brazzale¹, I. Andretta², U. Gallo³

1. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss9 Scaligera

2. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss6 Euganea



Introduzione

Con il termine "Cannabis" si identificano, generalmente, le infiorescenze femminili essiccate di Cannabis sativa L, varietà caratterizzata dalla capacità di sintetizzare composti terpenofenolici noti con il termine di "cannabinoidi". Ad oggi, sono stati identificati oltre 60 diversi tipi di cannabinoidi di cui i due più abbondanti sono il Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), principale costituente psicoattivo della Cannabis, e il cannabidiolo (CBD). Gli effetti dei cannabinoidi si esplicano attraverso la loro interazione con specifici recettori appartenenti al cosiddetto "sistema endocannabinoide endogeno" (Box 1)¹.

In Italia, l'impiego delle sostanze vegetali a base di Cannabis per uso medico è riconosciuto sin dal 2006 quando, con specifiche ordinanze ministeriali, sono state regolamentate le modalità per la loro importazione dall'Olanda. Nel corso degli anni, la disponibilità di nuove varianti di Cannabis a diverso titolo di THC/CBD e la pubblicazione di numerose disposizioni nazionali e regionali in materia, hanno contribuito a diffondere l'impiego in campo medico che, in ogni caso, si configura sempre come uso "off-label" e pertanto assoggettato alle disposizioni previste dalla Legge 94/98².

Gli impieghi terapeutici della Cannabis a scopo terapeutico vengono individuati, da un punto di vista normativo, da un progetto pilota istituito dal Ministero della Salute con DM 9 novembre 2015³. Nell'ambito della citata normativa viene precisato, tuttavia, che la letteratura scientifica sull'impiego di Cannabis è ancora da intendersi inconclusiva e che si rende dunque necessario proseguire le ricerche per ottenere evidenze definitive e raccogliere ulteriori dati a supporto di un favorevole rapporto rischio/beneficio. Pertanto, l'uso medico della Cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un "trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard".

Con Legge 172/2017 (art. 18-quater c.6) è stata stabilita la rimborsabilità di tutte le preparazioni magistrali a base di Cannabis a livello nazionale stabilendo che: "Le preparazioni

magistrali a base di Cannabis prescritte dal medico per la terapia del dolore... (omissis) nonché per gli altri impieghi previsti dall'allegato tecnico al Decreto del Ministro della Salute 9 novembre 2015, sono a carico del Servizio sanitario nazionale"⁴.

Per quanto riguarda la normativa attualmente in vigore nella Regione Veneto occorre fare riferimento alla DGR n. 750/ 2019, in cui viene specificato che la rimborsabilità delle preparazioni magistrali a base di Cannabis da parte del SSR è riconosciuta limitatamente ad alcune indicazioni terapeutiche riportate nel Box 2⁵. La rimborsabilità dei galenici a base di Cannabis, per le indicazioni rimborsate, è soggetta alla compilazione di un Piano Terapeutico (PT), della durata massima di 6 mesi (rinnovabile), da parte di medici specialisti afferenti a centri autorizzati. Per tutte le altre indicazioni l'onere economico della preparazione è a carico del paziente.

Da gennaio 2021, in Veneto è stata avviata l'informatizzazione della prescrizione, dispensazione e monitoraggio dei preparati galenici a base di Cannabis attraverso la Piattaforma dei Servizi Farmaceutici (PSF). Dopo una fase di coesistenza, nel corso dell'anno 2021, del vecchio formato cartaceo ed il nuovo formato elettronico, a partire da gennaio 2022 il PT informatizzato è diventato l'unica modalità prescrittiva per tali preparazioni, sia per l'uso a carico del SSR che a carico del cittadino⁶.

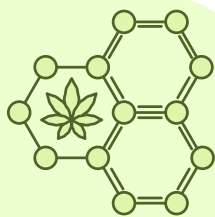
Obiettivo

Il presente lavoro si è posto come obiettivo l'analisi descrittiva dell'utilizzo dei preparati galenici a base di Cannabis nella ULSS6 e nella ULSS9 in termini di:

- i) indicazione terapeutiche d'impiego;
- ii) utilizzo rimborsato da parte del SSR vs quello a carico del cittadino;
- iii) formulazioni utilizzate (tipo di materia prima, forma farmaceutica e via di somministrazione);
- iv) tipologia di centri prescrittori.

Box 1.

Il sistema endocannabinoide endogeno¹



Gli studi sul meccanismo d'azione dei derivati della Cannabis hanno subito un'improvvisa accelerazione con la scoperta negli anni '90 dei recettori per il THC e di specifici ligandi endogeni di origine lipidica (anandamide e 2-arachidonoilglicerolo) che, nell'insieme, costituiscono il cosiddetto "sistema endocannabinoide".

Ad oggi sono noti due diversi tipi di recettori cannabinoidi:

- recettori CB1: sono espressi principalmente nel SNC (in particolare nei gangli basali, globus pallidus, substantia nigra, interneuroni del midollo spinale) e, in misura minore, nei polmoni, fegato, reni e apparato riproduttivo. La stimolazione di questi recettori è responsabile sia degli effetti psicoattivi tipici dei cannabinoidi sia della loro azione antiemetica, ipotensiva, analgesica, antispastica e stimolante dell'appetito;

- recettori CB2: sono presenti principalmente nelle cellule immunocompetenti (leucociti, milza, astrociti delle cellule nervose). Questi recettori mediano il rilascio di citochine e prostanoide, responsabili della risposta infiammatoria e della regolazione del sistema immunitario.

È ormai accertato che il THC si comporta come un agonista parziale di entrambi i recettori dei cannabinoidi ed è responsabile degli effetti psicoattivi della Cannabis per la sua azione sul CB1 mentre, il CBD, è un loro debole antagonista (riduce gli effetti psicoattivi del THC). Il CBD, inoltre, sembra interagire anche con il recettore vanilloide di tipo 1, un canale ionico responsabile della modulazione del sistema di trasduzione del dolore.

Materiali e Metodi

L'analisi è stata condotta estraendo dalla PSF tutti i dati presenti nei PT e nelle prescrizioni di Cannabis relative all'anno 2022, con onere economico a carico del SSR o del cittadino, riferite ai pazienti residenti nel territorio dell'ULSS6 Euganea e dell'ULSS9 Scaligera. Per quanto concerne la tipologia di Cannabis prescritta, è stata effettuata un'analisi dei piani terapeutici andando a raggruppare per contenuto in THC e CBD come riportato nella Tabella 1.

Risultati

La prevalenza delle prescrizioni di Cannabis (a carico del SSR e del cittadino) è risultata più elevata nell'ULSS6 (4 pazienti/10.000 ab.) rispetto all'ULSS9 (3 pazienti/10.000 ab.).

Box 2.

Indicazioni della Cannabis rimborsate nella Regione Veneto⁵



a) Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con **sclerosi multipla**.

b) Analgesia nel dolore cronico correlato a spasticità, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato con le terapie convenzionali, in pazienti con **lesioni del midollo spinale**.

c) Analgesia nel dolore cronico, con particolare riferimento al **dolore neurogeno**, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

d) Analgesia nel paziente **oncologico sintomatico con dolore cronico**, di grado moderato severo (punteggio scala NRS ≥ 5), non adeguatamente controllato dalle migliori terapie analgesiche farmacologiche a base di oppioidi con o senza adiuvanti e non farmacologiche oppure nei casi in cui le suddette terapie siano scarsamente tollerate.

e) Effetto **anticinetosico ed antiemetico** nella nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti convenzionali.

f) Effetto stimolante dell'appetito nella **cachessia, anoressia**, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da HIV/AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard.

g) Effetto ipotensivo nel **glaucoma** resistente alle terapie convenzionali.

h) Riduzione dei movimenti involontari del corpo e della faccia nella **sindrome di Gilles de la Tourette** che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

In particolare, sono stati individuati 373 pazienti residenti nel territorio della ULSS6 che utilizzano preparati magistrali a base di Cannabis, per un totale di 1.328 prescrizioni emesse, riconducibili a 679 piani terapeutici. Per l'ULSS9 sono stati identificati 273 pazienti utilizzatori di Cannabis e sono state emesse complessivamente 1.148 prescrizioni, per un totale di 517 piani terapeutici. L'età media dei pazienti è risultata pari a 54 anni per entrambe le ULSS, mentre il rapporto femmine/maschi è risultato differente nei due territori, mostrando una percentuale di pazienti di sesso femminile più elevata nella ULSS9 (ULSS6: 52% femmine vs 48% maschi; ULSS9: 65% femmine vs 35 maschi).

L'analisi sulla rimborsabilità della Cannabis ha evidenziato che nell'ULSS6 solo 1/3 (32%) dei PT è a carico SSR mentre nell'ULSS9 la rimborsabilità SSR riguarda l'86% dei piani (Figura 1).

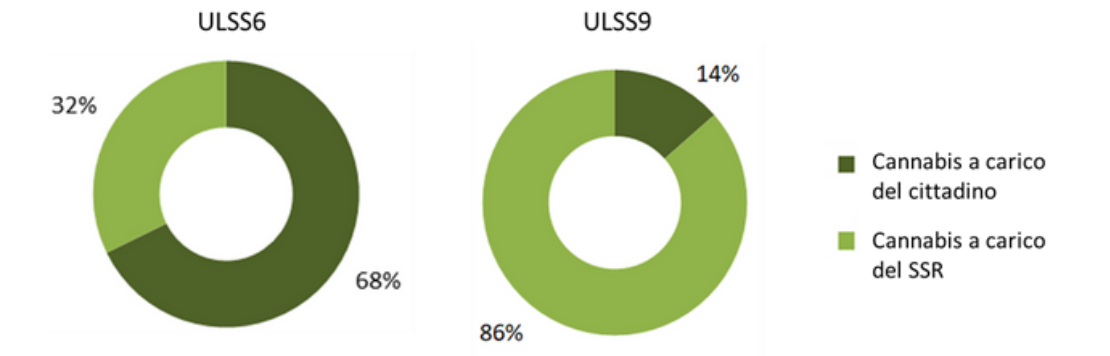
Questa differenza può trovare una possibile spiegazione sia nella più elevata “disponibilità” di prescrittori di Cannabis afferenti a strutture private presenti nel territorio di Padova e in alcune province limitrofe (in particolare Rovigo e Venezia), sia perché la principale indicazione d'uso della Cannabis riguarda il dolore cronico (Figura 2), per il quale la Regione Veneto aveva inizialmente individuato le sole UU.OO. di Terapia del Dolore, assenti sia nei Presidi Ospedalieri dell'ULSS6, sia in Azienda Ospedale-Università di Padova. Pertanto, la gestione del dolore cronico è stata presa in carico per la maggior parte dai centri privati.

Solo con l'ultimo decreto regionale (agosto 2022), con il quale è stata estesa la possibilità di redigere i PT anche agli “ambulatori” di Terapia del Dolore/Antalgica, anche nel territorio dell'ULSS6 è stato possibile ampliare l'offerta ai pazienti per prescrivere la Cannabis a carico del SSR⁷.

Tabella 1. Tipologie di Cannabis considerate nell'analisi

Contenuto THC e CBD	Preparazioni standardizzate
Titolo THC>CBD ("alto titolo THC")	Bedica (THC 14% CBD<1%)
	Bedrobinol (THC 13,5% CBD<1%)
	Bedrocan (THC 19-22% CBD<1%)
	FM1 (THC 13-20% CBD<1%)
	Pedanos (THC 19-22% CBD<1%)
Titolo THC≈CBD ("titolo equilibrato THC/CBD")	Bediol (THC 6,3% CBD 8%)
	FM2 (THC 5-8% CBD 7-12%)
	Pedanos (THC 5-8% CBD 7-12%)
Titolo CBD>THC ("alto titolo CBD")	Bedrolite (THC<1% CBD 9%)
	Pedanos (THC<1% CBD 9%)

Figura 1. Suddivisione % dei PT a carico SSR vs a carico del cittadino (ULSS6 vs ULSS9)



Per i pazienti residenti in ULSS6, è stata osservata una quota elevata di prescrizioni di prodotti a base di Cannabis a elevato contenuto in THC (prescritta nel 73% dei piani terapeutici), seguita da Cannabis a contenuto equilibrato di THC e CBD (21%) e solo in minima parte Cannabis a elevato contenuto in CBD (6%). Al contrario, per i pazienti residenti in ULSS9, il tipo di Cannabis più prescritta è stata quella a composizione equilibrata di THC e CBD (45%), seguita da Cannabis a elevato contenuto in THC (37%) e infine Cannabis a elevato contenuto in CBD (18%) (Figura 3). A questo proposito, alla luce della letteratura ad oggi disponibile, è opportuno sottolineare come il ricorso a preparati magistrali con concentrazioni equilibrate tra i due fitocannabinoidi dovrebbe essere la prima scelta nel trattamento del dolore di varia natura che, nella realtà, rappresenta la principale indicazione d'impiego della Cannabis⁸.

Il maggior ricorso alle formulazioni ad alto titolo di THC osservato nell'ULSS 6 potrebbe trovare una spiegazione nella periodica carenza, registrata nelle Farmacie della provincia di Padova, della materia prima a concentrazione “equilibrata” in THC/CBD (es. Bediol, FM2). Su quest’ultimo aspetto è doveroso sottolineare che, a livello nazionale, si sta sempre più evidenziando una criticità correlata all’insufficienza della materia prima vegetale, determinata da una sempre maggiore richiesta da parte di medici e pazienti. Pertanto, nella pratica corrente, non è insolito che un paziente debba rivolgersi ad una Farmacia diversa da quella iniziale, perché quest’ultima risulta sfornita della materia prima necessaria all’allestimento della preparazione magistrale oppure ricorrere a nuove prescrizioni con indicazioni di materie prime disponibili.

Figura 2. Numero di pazienti con prescrizione di Cannabis per tipologia di indicazione terapeutica (ULSS6 vs ULSS9)

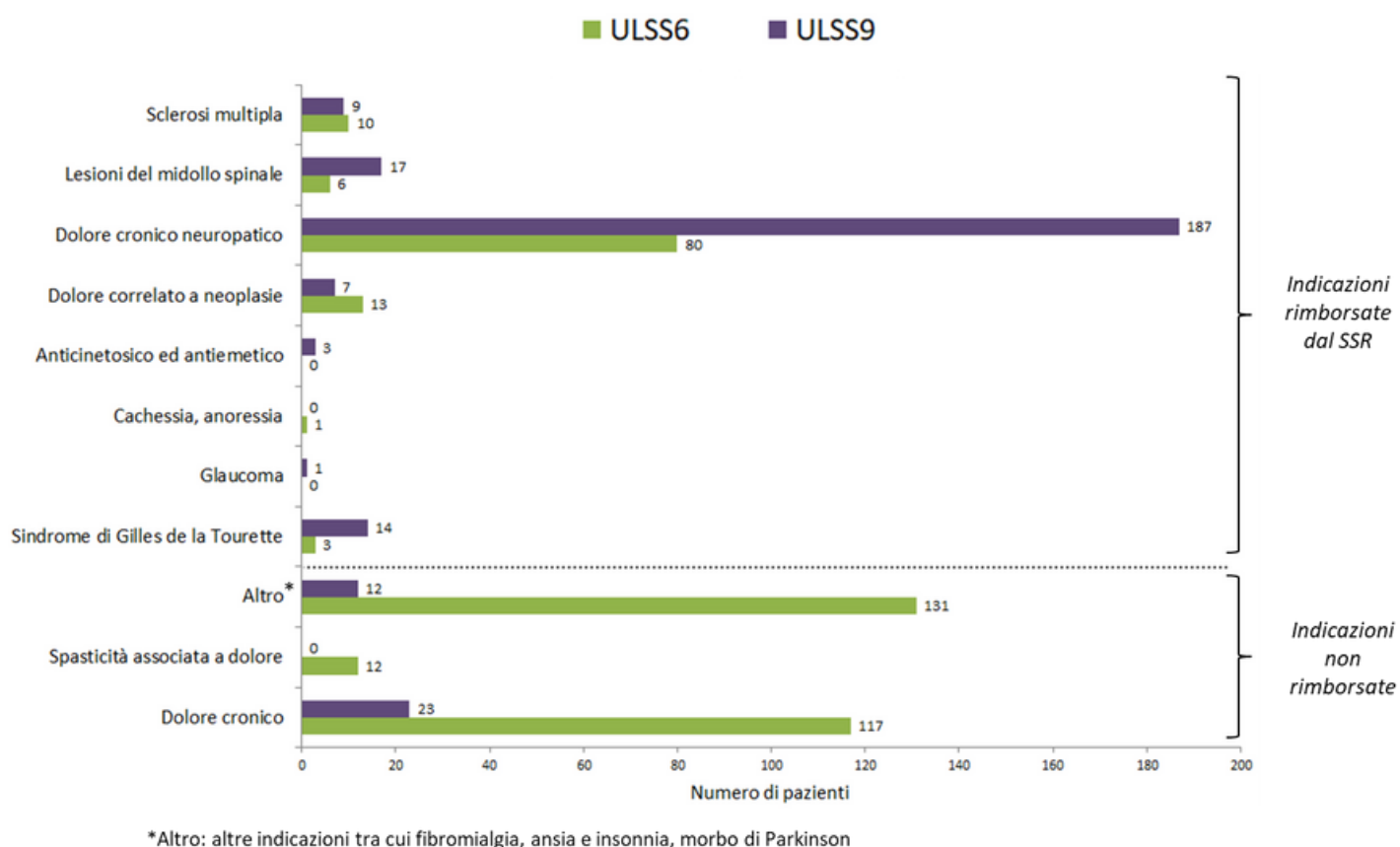
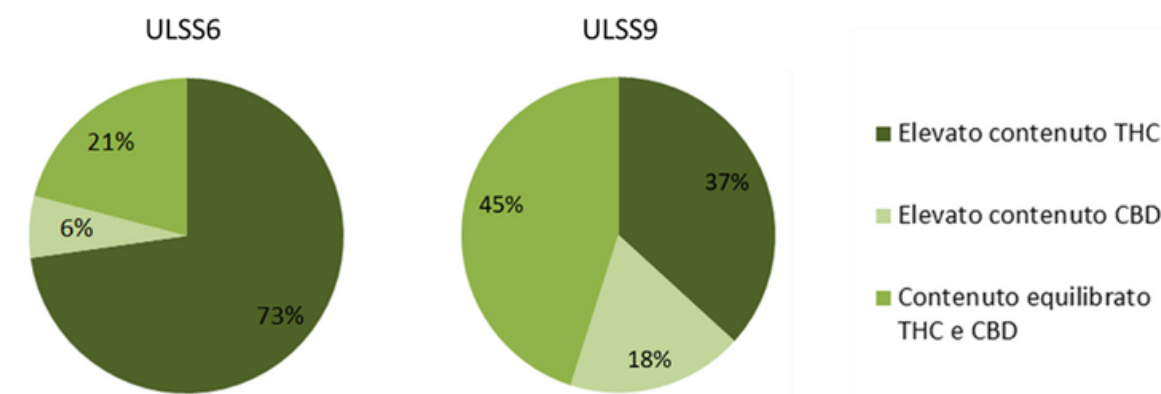


Figura 3. Tipologia di Cannabis prescritta (ULSS6 vs ULSS9)



Sia nell'ULSS6 che nell'ULSS9 la principale forma farmaceutica prescritta dai medici è rappresentata dall'estratto oleoso di Cannabis (Figura 4).

La modalità di assunzione come decotto, sebbene prevista da alcuni documenti del Ministero della Salute, risulta essere molto limitata (2-5% delle forme orali).

A questo proposito va precisato che tale modalità determina un'estrazione molto limitata dei fitocannabinoidi

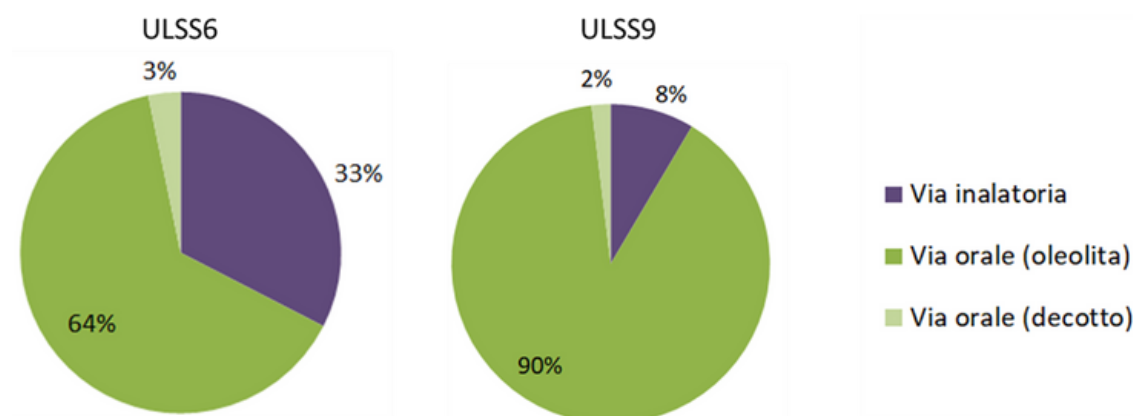
essendo, per loro natura, sostanze fortemente liposolubili. Per quanto riguarda l'oleolita, è opportuno sottolineare che tale preparazione garantisce una maggiore flessibilità posologica della Cannabis con un costo di acquisto più "accessibile" rispetto ad altre forme farmaceutiche.

Tuttavia, ad oggi, sono presenti limitati articoli/documenti di consenso per la preparazione di estratti di Cannabis ed esiste solo una monografia ufficiale, pubblicata nel giugno

2020, nella Farmacopea tedesca ("Cannabis extractus normatum") per la preparazione dell'estratto oleoso. In merito a tale monografia il Ministero della Salute, con nota del 23.09.2020⁹, ha ricordato che la prescrizione di medicinali a base di Cannabis per uso medico in Italia deve essere, comunque, effettuata per un determinato paziente ai sensi della L.94/98, che prevede l'allestimento

da parte dei farmacisti di preparazioni magistrali estemporanee o "formule magistrali" per ciascuna prescrizione. L'attuale quadro normativo continua, quindi, ad escludere l'allestimento di "formule officinali" a base di Cannabis, compresa la produzione di multipli in scala ridotta o l'allestimento di forme farmaceutiche diverse da quelle indicate dal citato Decreto 9.11.2015.

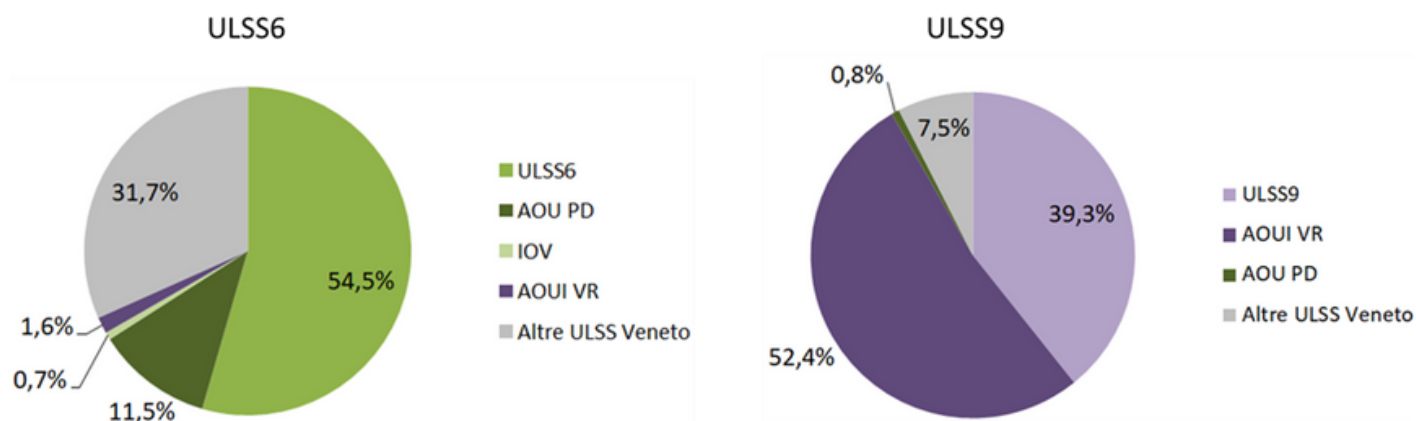
Figura 4. Formulazioni di Cannabis (via orale vs via inalatoria)



Infine, sono stati analizzati i centri prescrittori, a cui i pazienti si rivolgono per la prescrizione di Cannabis a scopo terapeutico (Figura 5). L'ULSS6 registra un maggior numero di persone seguite da propri centri (54% dei PT redatti per i pazienti residenti in ULSS6) rispetto all'ULSS9 (39%). Tuttavia, nell'ULSS6 una quota maggiore di pazienti, rispetto all'ULSS veronese, si rivolge a strutture presenti nelle province limitrofe dove sono presenti soprattutto specialisti privati che prescrivono la Cannabis.

Nell'ULSS9 la "fuga" sembra essere più contenuta (7,5% dei PT) anche in funzione dell'elevato numero di pazienti seguiti da centri dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (52% dei PT). Per contro, infatti, l'Azienda Ospedale-Università di Padova presenta una percentuale più bassa di PT redatti (11,5%) che, tuttavia, dovrebbe nei prossimi mesi aumentare grazie anche alla recente estensione della prescrivibilità agli specialisti operanti presso gli ambulatori di Terapia del Dolore/Antalgica.

Figura 5. Centri prescrittori di galenici a base di Cannabis



Conclusioni

Il confronto dell'utilizzo della Cannabis ad uso medico nelle due Aziende ULSS ha evidenziato alcune differenze significative in termini di tipologie di formulazioni impiegate e modalità di somministrazione che riflettono l'ampia soggettività esistente nella classe medica riguardo ad un tema, la cui stessa letteratura, ad oggi, non è ancora in grado di fornire informazioni chiare e, soprattutto, di dimostrata efficacia. A questo proposito, l'impiego della piattaforma elettronica regionale consentirà, nei prossimi mesi, di raccogliere sistematicamente dati di esito su numeri importanti di utilizzatori, che permetteranno di comprendere meglio il profilo di efficacia e sicurezza della Cannabis nella pratica real-world.

Si auspica che la disponibilità di tali informazioni rappresenti a livello locale e/o regionale un'occasione per rendere più uniformi le modalità prescrittive tra i sanitari.

Infine, si evidenzia come i dati analizzati hanno messo in luce le diverse modalità di accesso alle preparazioni magistrali nelle due Aziende sanitarie, dettate principalmente dalla disponibilità o meno di centri autorizzati. Questa differenza dovrebbe essere superata dalla recente estensione della prescrizione della Cannabis anche agli ambulatori di Terapia del Dolore/Antalgica delle strutture pubbliche e private accreditate.

Key messages

La letteratura non è ancora in grado di fornire evidenze consistenti sull'efficacia della Cannabis nelle varie indicazioni



L'utilizzo della Cannabis a scopo terapeutico è molto eterogeneo e si riscontra un'ampia variabilità nelle scelte prescrittive

La raccolta sistematica dei dati tramite la nuova piattaforma elettronica regionale consentirà di condurre studi real-world sull'efficacia e sicurezza della Cannabis



Bibliografia

1. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Delta-9- tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Delta-9- tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol, 2008; 153:199-215.
2. Legge 8 aprile 1998, n. 94: "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria". GU n. 86 del 14 aprile 1998.
3. Decreto 9 novembre 2015. "Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972". GU n. 279 del 30 novembre 2015.
4. Legge 172 del 4 dicembre 2017, articolo 18-quater. "Produzione e trasformazione di Cannabis per uso medico". GU n. 284 del 5 dicembre 2017.
5. Delibera della Giunta Regionale n. 750 del 4.6.2019. "Aggiornamento della disciplina relativa all'erogazione a carico del Servizio Sanitario Regionale di medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche in attuazione
- alle disposizioni introdotte dal decreto legge 16 ottobre 2017, n.148, convertito con modificazioni dalla legge 4 dicembre 2017, n.17. Revisione delle indicazioni di rimborsabilità". BUR n. 65 del 18 giugno 2019.
6. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 34 del 26 marzo 2021. Aggiornamento dell'Allegato A della DGR n. 750 del 4.6.2019 «Impieghi della Cannabis ad uso medico. Documento della Regione del Veneto» e indicazioni sull'utilizzo dei moduli cartacei.
7. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 113 del 10 agosto 2022. Aggiornamento dei Centri di cui all'Allegato A della DGR 750/2019.
8. Brunetti P, Pichini S, Pacifici R et al. Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors. Medicina, 2020; 56(5): 237.
9. Circolare del Ministero della Salute del 23/09/2020 "Chiarimenti sulla Monografia Cannabis extractus normatum"

TIRZEPATIDE

A cura di: Michele Caeran, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

Codice ATC¹: A10BX16, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline

MOUNJARO® Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa (vetro) preriempita in penna preriempita 0,5 ml da 2.5mg (5 mg/ml), 5mg (10 mg/ml), 7.5 mg (15 mg/ml), 10 mg (20 mg/ml), 12.5 mg (25 mg/ml), 15 mg (30 mg/ml);

Prezzo: in definizione

Titolare AIC: Eli Lilly Nederland B.V.

Classe di rimborsabilità: CN

Tipo ricetta: RR – Ricetta Ripetibile

Data autorizzazione europea: 31/10/2022

Data AIC in Italia: 03/12/2022²

INDICAZIONE: Mounjaro® è indicato nel trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) non adeguatamente controllato, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico: come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o in presenza di controindicazioni; in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.¹

POSOLOGIA: il medicinale deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio, una volta a settimana. La dose può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. I siti di iniezione devono essere differenziati ad ogni somministrazione e, qualora il paziente fosse in trattamento con insulina, si deve aver cura di diversificarli.

PER RIASSUMERE:

Tirzepatide (TZP) è il primo di una nuova classe di farmaci antidiabetici ed agisce come doppio agonista dei recettori per le incretine GLP-1 (glucagon-like peptide 1) e GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).



Ad oggi, la metformina rappresenta la prima linea di trattamento del DMT2, grazie al suo ottimo rapporto costo-efficacia e al profilo di sicurezza, seguita da SGLT-2i e GLP-1 RA come seconda linea di trattamento. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta³.

Efficacia e sicurezza di Tirzepatide sono state valutate in 5 studi pivotal di fase 3 (SURPASS-14, SURPASS-2⁵, SURPASS-3⁶, SURPASS-4⁷, SURPASS-5⁸) e altri due studi di fase 3 a supporto sono stati condotti sulla popolazione giapponese (SURPASS J-mono⁹ e SURPASS J-combo¹⁰).



Tirzepatide ai dosaggi di 5mg, 10mg, 15mg ha determinato una riduzione significativa della HbA1c rispetto a placebo e al controllo attivo e ha mostrato una superiorità statisticamente e clinicamente significativa sul controllo della glicemia e sulla perdita di peso, rispetto al placebo e agli attuali trattamenti standard per il DMT2.

Gli eventi avversi più comuni (≥5%) sono stati di natura gastrointestinale: nausea, vomito e diarrea e si sono verificati durante la fase di dose-escalation degli studi di fase 3.





Tirzepatide non peggiora la funzione renale nei pazienti diabetici e non è stato documentato un effetto nefrotossico o danno glomerulare da immuno-complessi.

Nelle persone con T2D e ad alto rischio CV, tirzepatide ha rallentato la progressione della malattia renale diabetica rispetto a glargine (SURPASS-4); per ulteriori valutazioni sugli effetti renali di tirzepatide, sono necessari ulteriori studi nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Negli studi di fase 3, si è registrato un numero maggiore di eventi avversi epatobiliari, in particolare coleditiassi, con tirzepatide rispetto al comparator, non statisticamente significativo.



E' in corso lo studio SURPASS-CVOT rispetto a dulaglutide che valuterà outcome cardiovascolari (MACE-3 come endpoint-primario, per definire in modo conclusivo l'efficacia e la sicurezza cardiovascolare di tirzepatide).

Popolazione arruolata

Negli studi pivotal (Tabella 1) sono stati arruolati e randomizzati un totale di 6.263 soggetti con emoglobina glicata (HbA1c) tra $\geq 7.0\%$ e $\leq 10.5\%$ e BMI corrispondente ad uno stato sovrappeso/obesità (BMI ≥ 25 kg/m², con l'eccezione degli studi SURPASS-1/5 in cui sono stati arruolati soggetti con BMI ≥ 23 kg/m²).

I soggetti con compromissione renale lieve e moderata sono stati inclusi nei trial. Nello studio SURPASS-4 non erano presenti criteri di esclusione basati sulla eGFR. In totale, solo 16 pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73m² sono stati trattati con tirzepatide e l'efficacia terapeutica non sembra essere stata influenzata da tale condizione clinica.

I soggetti con compromissione epatica, di contro, sono stati esclusi dagli studi pivotal. Uno studio farmacocinetico ha concluso che "i soggetti affetti da insufficienza epatica non necessitano di un aggiustamento del dosaggio del farmaco".¹¹

Lo studio SURPASS-4 ha incluso anche pazienti con rischio cardiovascolare aumentato, definito da malattia coronarica, malattia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare, età pari o superiore a 50 anni con una storia di insufficienza renale cronica (CKD) e eGFR <60 ml/min/1,73 m², o con insufficienza cardiaca congestizia.

Infine, i protocolli di studio non presentavano limiti di età. Rispondendo alla richiesta EMA di includere almeno 100 pazienti "geriatrici" negli studi di fase 3, 311, 317 pazienti presentavano un'età ≥ 75 anni e 13 pazienti ≥ 85 anni, pari al 5,2% della popolazione arruolata negli studi pivotal.

Efficacia

L'end-point primario degli studi è costituito dalla variazione della emoglobina glicata rispetto al livello basale, mentre per lo studio SURPASS J-combo, essendo uno studio clinico di sicurezza, l'end-point primario è stato il numero di pazienti con eventi avversi severi ≥ 1 .

L'end-point secondario è costituito dalla diminuzione del peso corporeo rispetto al valore basale; altri endpoint secondari sono la riduzione della glicemia a digiuno e la percentuale di soggetti che raggiungono livelli di emoglobina glicata $< 7.0\%$ e $< 5.9\%$.

Analizzando i dati dei 5 gli studi pivotal di fase 3, tirzepatide ai dosaggi di 5mg, 10mg, 15mg ha dimostrato in tutti i casi una superiorità statisticamente e clinicamente significativa sul controllo della glicemia e sulla perdita di peso, rispetto al placebo e agli attuali trattamenti standard per il DMT2. (Tabella 2)

END-POINT 1: tutte le dosi di tirzepatide hanno ottenuto una riduzione significativa della HbA1c rispetto a placebo e al controllo attivo. Il calo medio della emoglobina glicata rispetto al basale è stato:

- tirzepatide 5 mg: da -1.75% [SURPASS-1] a -2.11% [SURPASS-5];
- tirzepatide 10 mg: da -1.71% [SURPASS-1] a -2.40% [SURPASS-5];
- tirzepatide 15 mg: da -1.69% [SURPASS-1] a -2.41% [SURPASS-4].

I casi di ipoglicemia clinicamente significativa o severa si sono verificati negli studi SURPASS-4 e 5, in cui i pazienti assumevano anche sulfaniluree e/o insulina, rispettivamente¹¹.

I pazienti che hanno raggiunto un livello di HbA1c <5.7% assumendo tirzepatide, sono stati una percentuale variabile tra il 21.7% (SURPASS-4, 5mg) e il 49.6% (SURPASS-5, 15mg).

Un'analisi condotta su tali pazienti non ha riscontrato casi di ipoglicemia sintomatica o severa (<54 mg/dL), clinicamente significativa. La maggioranza dei pazienti ha raggiunto livelli di HbA1c < 5.7% in modo sicuro: l'85.9% dei pazienti in trattamento con insulina glargine e dal 93.6% al 100% dei pazienti che non la assumevano.

Tabella 1. Riassunto caratteristiche degli studi pivotal di tirzepatide

Studio	Design dello studio	Controllo	Trattamento antiiperglicemico di base	Randomizzazione e bracci di trattamento	N. pz	Durata (settimane)	Caratteristica popolazione al basale
SURPASS-1	RCT-doppio cieco, multicentrico vs PBO	Placebo	Nessuno	(1:1:1:1) 5mg/sett n=121; 10mg/sett n=121; 15mg/sett n=121; PBO/sett n=115	478	40	≥18 anni, età media di 54.1 anni, durata di malattia 4.7 anni, HbA1c media 7.94%, BMI medio 31.9 kg/m ² , nessun trattamento nei 3 mesi precedenti arruolamento (54% naive a qualsiasi trattamento precedente)
SURPASS-2	randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, multicentrico	Semaglutide	Metformina	(1:1:1:1) 5mg/sett n=470; 10mg/sett n=469; 15mg/sett n=470; 1mg Sema/sett n=469	1878	40	≥18 anni, età media 56.6, T2MD non controllato con metformina, HbA1c media 8.28%, BMI medio 34.2kg/m ²
SURPASS-3	randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, multicentrico	Insulina degludec	Metformina ± SGLT-2i	(1:1:1:1) 5mg/sett n=358; 10mg/sett n=360; 15mg/sett n=359; IDeg titolata/die n=360	1437	52	≥18 anni, età media 57.4, HbA1c media 8.17%, BMI medio 33.5kg/m ² , naive all'insulina e trattati con metformina da sola o in combinazione con un SGLT2-i per almeno 3 mesi prima dello screening
SURPASS-4	randomizzato in aperto, a gruppi paralleli, multicentrico	Insulina glargine	da 1 a 3 trattamenti antiiperglicemici orali	(1:1:1:3) 5mg/sett n=329; 10mg/sett n=328; 15mg/sett n=338; Iglar/die n=1000	1995	52	≥18 anni, età media 63.6, trattato con ogni combinazione di metformina, SU o SGLT-2i, HbA1c media 8.52%, BMI medio 32.6kg/m ² , presenza accertata di malattia CV o ad alto rischio di eventi CV.
SURPASS-5	RCT -doppio cieco, multicentrico, vs PBO	Placebo	Insulina glargine/die ± Metformina 1500mg/die	(1:1:1:1) 5mg/sett n=116; 10mg/sett n=119; 15mg/sett n=120; PBO n=120	475	40	≥18 anni, età media 60.7, HbA1c media 8.3%, BMI medio 33.4kg/m ²

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; CV = cardiovascolare; RCT = Studio clinico randomizzato; HbA1c = emoglobina glicata A1c; IDeg = Insulina Degludec; IGlarg = Insulina Glargine; PBO = Placebo; Sema = Semaglutide; SGLT2-i = inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio; SU = sulfanilurea; T2DM = diabete mellito di tipo 2;

Riduzione di peso corporeo

La riduzione media del peso corporeo verificata in seguito all'assunzione di tirzepatide è risultata statisticamente significativa sia rispetto al placebo sia rispetto ai comparator attivi, in particolare:

- tirzepatide 5 mg: da -5,4 kg (SURPASS-5) a -7,6 kg (SURPASS-2)
- tirzepatide 10 mg: da -7,0 kg (SURPASS-1) a -9,6 kg (SURPASS-3)
- tirzepatide 15 mg: da -7,8 kg (SURPASS-1) a -11,3 kg (SURPASS-3)

La diminuzione di peso corporeo si è osservata fin dall'inizio del trattamento ed è continuata fino alla fine del periodo di studio (variabile dalle 40 alle 52 settimane), senza mostrare apparente tendenza al plateau alla fine del periodo. Ci sono incertezze rispetto all'effetto benefico nei sottogruppi. La perdita di peso ha superato il periodo di osservazione negli studi di fase 3. Quindi, alcuni pazienti possono avere difficoltà a mantenere il loro peso durante la terapia cronica. Le analisi dei sottogruppi hanno mostrato un'efficacia mantenuta e nessun problema di sicurezza significativo nei pazienti con BMI ≥ 23 e 24,9 kg/m² al basale. Un totale di nove pazienti degli studi GPGK (n=478), GPGI (n=475) e GPGO (n=636), che comprendeva sette pazienti con BMI ≥ 23 e <25 kg/m² al basale, avevano un BMI $\leq 18,5$ kg/m² alla fine dello studio (settimana 40 e settimana 52, rispettivamente), che è considerato un numero basso.

Nella pratica clinica, il rischio di sottopeso può anche essere inferiore, poiché il medico curante non dovrà aderire a una dose assegnata e aggiusterà la dose di tirzepatide secondo le esigenze terapeutiche e la tollerabilità di ciascun paziente¹¹.

Glicemia a digiuno

Tutti e tre i dosaggi di tirzepatide hanno dimostrato una riduzione significativa rispetto al baseline del valore medio giornaliero della glicemia rilevata mediante l'automonitoraggio (SMBG), della media giornaliera pre-prandiale e della misurazione 2 ore post pasto. In tutti gli studi, tutti i valori medi giornalieri di SMBG sono stati <140 mg/dL (7.8 mmol/L).

Iperlipidemia

Infine, tirzepatide sembra migliorare anche la dislipidemia diabetica, come si evince dall'analisi dei risultati degli studi pivotal, in cui tirzepatide, a tutti i dosaggi, ha dimostrato una maggior riduzione diminuzione di trigliceridi molto più alta rispetto a placebo (SURPASS-1 e SURPASS-5), rispetto al trattamento con semaglutide 1 mg (SURPASS-2) e rispetto all'insulina glargine (SURPASS-4). Tirzepatide 10 e 15 mg ha dimostrato una riduzione maggiore rispetto all'insulina degludec (SURPASS-5).

Tabella 2. Riassunto caratteristiche degli studi pivotal di tirzepatide

End-Point	Descrizione	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Controllo	ID Studio
Riduzione HbA1c	DMB alla 40 sett (%)	-1.87	-1.89	-2.07	+0.04 (PBO)	SURPASS-1
		-2.09	-2.37	-2.46	-1.86 (Sema)	SURPASS-2
		-2.23	-2.59	-2.59	-0.93 (PBO)	SURPASS-5
	DMB alla 40 sett (mmol/mol)	-20.4	-20.7	-22.7	0.04 (PBO)	SURPASS-1
		-22.8	-25.9	-26.9	-20.3 (Sema)	SURPASS-2
		-24.4	-28.3	-28.3	-10.2 (PBO)	SURPASS-5
	DMB alla 52 sett (%)	-1.93	-2.20	-2.37	-1.34 (IDeg)	SURPASS-3
		-2.24	-2.43	-2.58	-1.44 (IGlar)	SURPASS-4
	DMB alla 52 sett (mmol/mol)	-21.1	-24.0	-26.0	-14.6 (IDeg)	SURPASS-3
		-24.5	-26.6	-28.2	-15.7 (IGlar)	SURPASS-4

Target HbA1c <7.0%	Pz alla 40 sett (%)	86.8	91.5	87.9	19.6 (PBO)	SURPASS-1
		85.5	88.9	92.2	81.1 (Sema)	SURPASS-2
		93.0	97.4	94.0	33.9 (PBO)	SURPASS-5
	Pz alla 52 sett (%)	82.4	89.7	92.6	61.3 (IDeg)	SURPASS-3
		81.0	88.2	90.7	50.7 (IGlar)	SURPASS-4
Riduzione di peso	DMB alla 40 sett (kg)	-7.0	-7.8	-9.5	-0.7 (PBO)	SURPASS-1
		-7.8	-10.3	-12.4	-6.2 (Sema)	SURPASS-2
		-6.2	-8.2	-10.9	+1.7 (PBO)	SURPASS-5
	DMB alla 52 sett (kg)	-7.5	-10.7	-12.9	+2.3 (IDeg)	SURPASS-3
		-7.1	-9.5	-11.7	+1.9 (IGlar)	SURPASS-4
Riduzione peso ≥5	Pz alla 40 sett (%)	66.9	78.0	76.7	14.3 (PBO)	SURPASS-1
		68.6	82.4	86.2	58.4 (Sema)	SURPASS-2
		53.9	64.6	84.6	5.9 (PBO)	SURPASS-5
	Pz alla 52 sett (%)	66.0	83.7	87.8	6.3 (IDeg)	SURPASS-3
		62.9	77.6	85.3	8.0 (IGlar)	SURPASS-4

Abbreviazioni: DMB = Differenza media dal basale; HbA1c = emoglobina glicata A1c; IDeg = Insulina Degludec; IGlar = Insulina Glargine; PBO = Placebo; Sema = Semaglutide; TZP = tirzepatide;

Sicurezza

La popolazione esposta al trattamento con tirzepatide è stata di 5.415 pazienti, dei quali più di 2.000 pazienti sono stati sottoposti al farmaco per più di 52 settimane. (Tabella 3).

Come rilevato con gli altri farmaci agonisti recettoriali del GLP1, la maggior parte dei casi di sospensione del trattamento con tirzepatide è dovuta all'insorgenza di eventi avversi gastrointestinali, particolarmente nei soggetti più anziani.

Gli eventi avversi più comuni (≥5%) sono stati di natura gastrointestinale: nausea, vomito e diarrea si sono verificati durante la fase di dose-escalation degli studi di fase 3. Rispetto al placebo, eventi avversi gastrointestinali gravi non sono aumentati con la somministrazione di tirzepatide. Dosaggi di 10 mg e 15 mg di tirzepatide hanno causato più effetti avversi gastrointestinali, pancreatici, ipoglicemici, eventi sistemici (es. astenia) e una diminuzione della pressione sanguigna rispetto a semaglutide 1 mg o dulaglutide 0.75 mg.

In generale, tirzepatide non sembra peggiorare significativamente la funzione renale nei pazienti diabetici e non presenta un effetto nefrotossico o danno glomerulare da immuno-complessi. Tuttavia, è da ricordare che i dati sono limitati per quanto concerne la popolazione di pazienti con eGFR <30 mL/min/1,73 m².

Il profilo di rischio ipoglicemico di tirzepatide corrisponde a quello conosciuto per gli agonisti recettoriali GLP1.

I limiti dell'intervallo di confidenza dell' hazard ratio erano tutti all'interno di quanto definito dall'autorità regolatoria (limite inferiore = 1.3 e limite superiore = 1.8) per i requisiti di sicurezza pre-marketing, dimostrando, inoltre, che il trattamento con tirzepatide non era associato ad un eccesso di rischio cardiovascolare (endpoint composito MACE-4, che comprende eventi di morte da cause cardiovascolari o non definite, infarto del miocardio, ictus e ospedalizzazione per angina pectoris instabile), con HR: 0.80 [95%CI, 0.57-1.11]).

Attualmente, è in corso lo studio SURPASS-CVOT rispetto a dulaglutide che valuterà outcome cardiovascolari, per definire in modo conclusivo l'efficacia e la sicurezza cardiovascolare di tirzepatide.

Altra tipologia di evento avverso di speciale interesse sono state le reazioni di ipersensibilità, l'immunogenicità e le reazioni al sito di iniezione. Non si sono verificate reazioni di anafilassi. Come atteso, tirzepatide, essendo un peptide non fisiologico, ha presentato una frequenza di eventi avversi al sito di iniezione (eritema, prurito, dolore ed edema) maggiore rispetto al placebo. La maggior parte di queste reazioni non erano gravi o severe e sono state auto limitanti.

La retinopatia diabetica è un evento avverso di interesse speciale che era già stato predefinito, sulla base della pregressa esperienza con semaglutide (studio SUSTAIN-6). Negli studi di fase 3 l'incidenza di complicazioni da potenziale retinopatia diabetica era leggermente superiore per il gruppo di controllo (0.99%; 22/2223) rispetto al gruppo tirzepatide (0.72%; 37/5119). Non sono stati riportati eventi avversi severi.

Nella maggior parte degli studi di fase 3, una percentuale numericamente più alta di pazienti è andata incontro a eventi avversi epatobiliari con tirzepatide rispetto al comparator. Negli studi controllati con placebo la percentuale di soggetti con eventi avversi correlati alla colecisti risulta aumentata per tirzepatide (0,6%) rispetto al placebo (0%). Nessuno degli eventi era grave o ha portato all'interruzione dello studio. L'incidenza di eventi avversi correlati alla colecisti è stata dell'1,1% per TZP 5 mg e TZP 10 mg, dello 0,8% per TZP 15 mg e il comparator. Gli eventi avversi correlati alla colecisti nel gruppo TZP (n=51) sono stati principalmente causati dalla colelitiasi (n=30). Sono stati riportati 16 eventi avversi severi, di cui colecistite/colecistite acuta (n=8) e colelitiasi (n=5) sono stati quelli riportati più frequentemente.

Tabella 3. Eventi avversi RCT pivotal

Eventi avversi	TZP 5mg (n [%])	TZP 10mg (n [%])	TZP 15mg (n [%])	Controllo (n [%])	Analysis Set
TEAE	680 (70.7) (TZP_TOT)			190 (60.9)	
SAE	37 (3.8) (TZP_TOT)			13 (4.2)	
Drop out dovuto a EA	68 (7.1) (TZP_TOT)			8 (2.6)	

Risk Management Plan¹¹

La presenza di importanti rischi potenziali ha reso necessario l'attuazione di un piano di farmacovigilanza in cui sono stati programmati:

1. Entro 6 mesi dall'opinione positiva del CHMP (Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano) la sottomissione della bozza del protocollo per uno studio di sorveglianza del carcinoma midollare della tiroide (18F-MC-B010). Infatti, gli eventi avversi riferiti alla tiroide sono definiti di interesse speciale, in quanto l'iperplasia delle cellule C e il carcinoma della tiroide sono stati osservati negli studi condotti sui roditori.
2. Entro 6 mesi dall'opinione del CHMP la sottomissione della bozza del protocollo per uno studio per valutare l'incidenza di neoplasia pancreaticata (18F-MC-B011). Si è verificato un aumento delle amilasi e lipasi sieriche nei pazienti in trattamento con tirzepatide. Tale aumento è compatibile con quanto descritto per altri trattamenti a base di incretine. Tirzepatide potrebbe, quindi, aumentare il rischio di pancreatite. Negli studi di fase 2/3 l'incidenza di pancreatite acuta è stata di 0.24% (tirzepatide) vs 0.13% del controllo (semaglutide 1mg).
3. Entro 6 mesi dall'approvazione del clinical study report (stimato per il 04/01/2025) un addendum allo studio SURPASS-CVOT (18F-MC-GPGN) per stabilire la sicurezza di tirzepatide 15 mg/sett vs dulaglutide 1.5mg/sett sulla insorgenza e progressione della retinopatia diabetica.

▼ Attualmente Mounjaro® è un farmaco sottoposto a monitoraggio addizionale, per poter permettere una veloce identificazione di eventuali nuove informazioni di sicurezza.

GI TEAEs	88 (37.1)	95 (39.6)	105 (43.6)	48 (20.4)	AS1
Nausea	179 (18.6) (TZP_TOT)			15 (4.8)	AS4
	224 (13.7)	312 (18.33)	381 (22.20)	135 (6.07)	AS2
Vomito	85 (8.8) (TZP_TOT)			6 (1.9)	AS4
	93 (5.47)	132 (7.76)	167 (9.73)	66 (2.97)	AS2
Diarrea	166 (17.3) (TZP_TOT)			22 (7.1)	AS4
	224 (13.17)	268 (15.75)	272 (15.85)	144 (6.48)	AS2
Pancreatite acuta	13 (0.24) (TZP_TOT)			4 (0.17)	AS3
	0 (0)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6) (Sema)	SURPASS-2
	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0) (IGlar)	SURPASS-4
Aumento ematico di calcitonina	9 (0.53)	11 (0.65)	16 (0.93)	5 (0.22)	AS2
Astenia	27 (1.59)	23 (1.35)	51 (2.97)	11 (0.49)	AS2

Abbreviazioni: AS1 = set analisi sicurezza studi di fase 3 vs placebo; AS2 = set analisi sicurezza 2 (tutti gli studi di fase 3); AS3 = set analisi 3 (set di dati integrati di tutti gli studi di fase 2 e 3); AS4 = set analisi sicurezza di fase 2 e 3 vs placebo; EA = evento avverso; GI = gastro-intestinali; IGlar = Insulina Glargine; SAE = Evento avverso grave; Sema = Semaglutide; TEAE = Evento avverso emerso in seguito al trattamento; TZP = tirzepatide; TZP_TOT = pool di tutte le dosi di tirzepatide;

Bibliografia

1. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1790252/DETERMINA_2022_MOUNJARO.pdf

2. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-12-02&atto.codiceRedazionale=22A06811&elenco30giorni=true

3. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf

4. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212.

5. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.

6. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K, Bray R, Rodríguez Á. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.

7. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

8. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez Á. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.

9. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):623-633. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00188-7.

10. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):634-644. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00187-5.

11. Mounjaro : EPAR - Public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report_en.pdf

INCLISIRAN

A cura di: Flavia Valeria Esposito, Università di Verona

Codice ATC: C10AX16, altre sostanze modificatrici dei lipidi

LEQVIO® 1siringa 1,5mL 284mg

Prezzo: € 2.548,11 (ex-factory); € 4.205,49 (al pubblico, IVA inclusa) per una siringa preriempita

Titolare AIC: Novartis Europharm Limited

Classe di rimborsabilità: A

Tipo ricetta: RRL – Ricetta Ripetibile Limitativa

Data di autorizzazione europea: 15/10/2020

Data AIC in Italia: 13/03/2021

INDICAZIONE AUTORIZZATA: Leqvio® è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- In associazione a una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) con la dose massima tollerata di una statina;
- In monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata¹.

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN:

- In prevenzione primaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL nonostante terapia da almeno sei mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dimostrata intolleranza alle statine* e/o ezetimibe;
- In prevenzione secondaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista a livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL nonostante terapia da almeno sei mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi dodici mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe².

**Il motivo del mancato trattamento con statine è l'intolleranza, secondo la seguente definizione: a) impossibilità a tollerare almeno due statine di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) ed una seconda statina a qualsiasi dose; b) associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili oppure associazione con significative alterazioni dei biomarkers (CPK $>10 \times$ ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari); c) risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarkers alla sospensione/riduzione della dose di statina; d) sintomatologia/innalzamento dei biomarkers non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica)².*

POSOLOGIA: La dose raccomandata è di 284 mg di inclisiran somministrata come singola iniezione sottocutanea: all'inizio, ancora a tre mesi, successivamente ogni sei mesi¹.

PER RIASSUMERE:

Inclisiran è un acido ribonucleico a doppio filamento (siRNA) in grado di inibire, all'interno degli epatociti, la sintesi della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), consentendo un maggior riciclo dei recettori per le LDL ed una loro maggior espressione sulla membrana degli epatociti, con conseguente aumento della captazione del colesterolo LDL (LDL-C) e riduzione dei suoi livelli plasmatici



Inclisiran si pone come alternativa terapeutica agli altri inibitori di PCSK9 in pazienti che non hanno raggiunto livelli di LDL-C adeguati anche dopo le classiche terapie ipolipemizzanti

L'efficacia di inclisiran è stata valutata in tre RCT di fase III (ORION-9, ORION-10, ORION-11), dove ha mostrato riduzioni significative dei livelli di LDL-C rispetto al placebo, risultate anche maggiori rispetto a quelle ottenute con le statine o altri farmaci attualmente impiegati per l'abbassamento dei livelli di lipidi



Sono attualmente in corso due studi (ORION-8 e ORION-4), con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di inclisiran a lungo termine e nell'abbassamento del rischio di eventi cardiovascolari.

Background

La presenza di ipercolesterolemia (familiar e non) o di altre dislipidemie costituisce uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari. Conseguentemente, l'obiettivo terapeutico indicato dalle linee guida internazionali ESC/EAS è quello di raggiungere e mantenere i livelli target di LDL-C tanto più bassi quanto maggiore è il livello di rischio del paziente. Tali linee guida definiscono delle classi di rischio cardiovascolare (sulla base delle patologie già presenti i.e. diabete, malattie cardiovascolari, ... e in base allo SCORE chart - European High Risk Chart) da basso a molto alto con obiettivi differenziati di LDL-C da raggiungere. La terapia ipolipemizzante prevede come prima linea di trattamento l'utilizzo delle statine ad elevata efficacia alla massima dose tollerata, seguita da un'integrazione con ezetimibe (consigliata anche nel caso di intolleranza alle statine parziale/totale). In caso di mancato raggiungimento del target, alirocumab ed evolocumab – inibitori della PCSK9, si inseriscono quali ulteriore opzione terapeutica. Infine, inclisiran si pone come alternativa terapeutica agli inibitori di PCSK9³.

Inclisiran è un acido ribonucleico a doppio filamento (siRNA) con elevata affinità per il fegato. Negli epatociti utilizza il meccanismo interferente dell'RNA e dirige la degradazione catalitica dell'mRNA per la PCSK9; questo aumenta il riciclo

del recettore del LDL-C e l'espressione sulla superficie della cellula dell'epatocita, che aumenta la captazione dell'LDL-C e diminuisce i livelli di LDL-C in circolo¹.

Si tratta dunque di un approccio innovativo per il meccanismo d'azione, dal momento che si tratta della prima terapia a base di siRNA per la riduzione del LDL-C; per quanto riguarda l'aderenza alla terapia; infatti, richiedendo solamente una somministrazione semestrale (da parte di personale sanitario), permette di superare i limiti legati ad una inadeguata compliance del paziente.

Efficacia ^{1, 4-5}

L'efficacia e la sicurezza di inclisiran sono state valutate in tre RCT di fase III (ORION-9, ORION-10, ORION-11) in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) (malattia coronarica, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica), con equivalenti di rischio ASCVD (diabete mellito di tipo 2, ipercolesterolemia familiare, o rischio a 10 anni $\geq 20\%$ di avere un evento cardiovascolare valutato con il punteggio di rischio di Framingham o equivalente) e/o ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), ed un livello di colesterolo LDL-C ≥ 70 mg/dl.

I pazienti (N=3.660) stavano assumendo la massima dose tollerata di statine con o senza altre terapie ipolipemizzanti, e richiedevano un'ulteriore riduzione di LDL-C (pazienti quindi non in grado di raggiungere il loro obiettivo di trattamento). Non sono stati inclusi nello studio i pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9.

I soggetti in studio sono stati randomizzati 1:1 a ricevere in doppio cieco placebo (pbo) o inclisiran in dose pari a 284 mg al giorno 1, al giorno 90, al giorno 270 ed al giorno 450.

Gli end-point co-primari, in comune a tutti gli studi erano:

1) la variazione percentuale di LDL-C dal basale al giorno 510 2) la variazione percentuale aggiustata per il tempo rispetto al basale, del livello di LDL-C tra il giorno 90 ed il giorno 540.

Gli studi prevedevano inoltre end-point esplorativi il cui scopo era ricercare la percentuale di pazienti che raggiungevano livelli lipidici tali da abbassare il rischio di eventi cardiovascolari.

Inclisiran ha mostrato riduzioni significative dei livelli di LDL-C rispetto al pbo, risultate anche maggiori rispetto a quelle ottenute con le statine o altri farmaci attualmente impiegati per l'abbassamento dei livelli di lipidi. Dall'analisi aggregata di tali studi, è emerso che inclisiran ha diminuito il LDL-C di un valore pari al 50% - 55% già al giorno 90.

Di contro, invece, non si sono ottenuti risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli end-point esplorativi sugli effetti di inclisiran sugli eventi cardiovascolari.

Tabella 1. Riassunto caratteristiche degli studi di inclisiran

Studio	ORION-9 (NCT03397121)	ORION-10 (NCT03399370)	ORION-11 (NCT03400800)
Popolazione	Adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote*, con livello di LDL-C $\geq$ 100 mg/dl nonostante terapia con statine in associazione o meno ad ezetimibe.	Adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, con livelli di LDL-C $\geq$ 70 mg/dl nonostante terapia con statine alla massima dose tollerata.	Adulti con ASCVD (prevenzione secondaria), con LDL-C $\geq$ 70 mg/dl, o con un rischio equivalente di ASCVD (prevenzione primaria), con LDL-C $\geq$ 100 mg/dl nonostante terapia a dosi stabili con statine, alla massima dose tollerata, per almeno 30 giorni prima dello screening.
Disegno dello studio	Fase III, doppio-cieco, randomizzato 1:1 con pbo		
N	482	1.561	1.617
Trattamento	Inclisiran 300 mg sc nei giorni 1, 90, 270 e 450		
Controllo	pbo		
Durata (giorni)	540		
End-point	n.1 Variazione percentuale di colesterolo LDL dal basale al giorno 510; n.2 Variazione percentuale aggiustata per il tempo rispetto al basale, del livello di LDL-C tra il giorno 90 e il giorno 540**		

Abbreviazioni: ASCVD = Malattia cardiovascolare aterosclerotica; LDL-C = colesterolo LDL; pbo = placebo;

*diagnosi basata su conferma genetica o su criteri fenotipici stabiliti da Simon Broome.

**calcolata come variazione media percentuale di LDL-C rispetto al basale, considerando le misurazioni effettuate nei giorni 150, 270, 330, 450, 510 e 540 (valori di picco e di minimo).

Tabella 2. Risultati di efficacia

Studio	ORION-9 (NCT03397121)		ORION-10 (NCT03399370)		ORION-11 (NCT03400800)	
	End-point primario n.1	End-point primario n.2	End-point primario n.1	End-point primario n.2	End-point primario n.1	End-point primario n.2
Inclisiran	-39,7%	-38,1%	-51,3%	-51,3%	-41,9%	-40,4%
placebo	+8,2%	+6,2	+1%	+2,5%	+1,8%	+0,6%
Differenza vs pbo						
	-47,9% IC 95% da -53,5 a -42,3 P<0,001	-44,3% IC 95% da -48,5 a -40,1 P<0,001	-52,3% IC 95% da -55,7 a -48,8; P<0,001	-53,8% IC 95% da -56,2 a -51,3 P<0,001	-43,7% IC 95% -52,8 a -34,6% P<0,0001	-41 % IC 95% -47,8 a -34,2 P<0,0001

Sicurezza ^{1, 4-5}

In tutti gli RCT sopra elencati, i dati di sicurezza sono risultati simili nel gruppo di trattamento e di controllo, tranne nel caso delle reazioni nel sito di iniezione, che sono risultate molto più frequenti nel braccio trattato con inclisiran rispetto al pbo (8,2% vs 1,8%).

In ciascun gruppo la proporzione di pazienti che ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse in sede d'iniezione è stata rispettivamente dello 0,2% e dello 0,0%.

Queste sono state di intensità lieve o moderata, transitorie e si sono risolte senza sequele. Principalmente si sono verificate: reazioni in sede d'iniezione (3%), dolore in sede d'iniezione (2,2%), eritema in sede d'iniezione (1,6%) ed eruzione cutanea in sede d'iniezione (0,7%).

Tabella 3. Dati di sicurezza

	ORION-9 (NCT03397121)			ORION-10 (NCT03399370)			ORION-11 (NCT03400800)		
	Inclisiran (N=241)	Pbo (N=240)	Risk Ratio (95% CI)	Inclisiran (N=781)	Pbo (N=778)	Risk Ratio (95% CI)	Inclisiran (N=811)	Pbo (N=804)	Risk Ratio (95% CI)
AE (≥1)	185 (77)	172 (72)	1,1 (1,0-1,2)	574 (74)	582 (75)	1 (0,9-1,0)	671 (83)	655 (82)	1 (0,9 – 1,1)
AE che hanno portato alla sospensione del trattamento (≥1)	3 (1)	0	NA	19 (2)	17 (2)	1,1 (0,6-2,1)	23 (3)	18 (2)	1,3 (0,7-2,3)
SAE (≥1)	18 (8)	33 (14)	0,5 (0,3-0,9)	175 (22)	205 (26)	0,9 (0,7-1,0)	181 (22)	181 (23)	1,0 (0,8-1,2)
TEAE (≥2)	185 (77)	172 (72)		574 (74)	582 (75)	1,0 (0,9-1,0)	671 (83)	655 (82)	1,0 (1,0-1,1)
Decessi	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,1-15,8)	12 (1,5)	11 (1,4)	1,1 (0,5-2,4)	14 (1,7)	15 (1,9)	0,9 (0,4-1,9)
AE in sede di iniezione	41 (17)	4 (2)	10,2 (3,7-28,1)	20 (3)	7 (1)	2,9 (1,2-6,7)	38 (5%)	4 (1)	9,4 (3,4-26,3)

Abbreviazioni: AE = evento avverso; SAE = Evento avverso grave; TEAE = Evento avverso emerso in seguito al trattamento; pbo = placebo

Punti critici di tali studi registrativi sono:

a) Assenza di dati di efficacia e sicurezza sullo switch dal trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 alla terapia con inclisiran, dal momento che nello studio non sono stati inclusi i pazienti con tale trattamento in corso;

b) Dall'analisi dei dati dei pazienti del programma di trial clinici ORION-9,-10,-11 è possibile intuire potenziali benefici cardiovascolari e suggerire potenziali benefici per la riduzione dei MACE. Questi risultati attendono, però, di essere confermati in studi più ampi su esiti CV e di più lunga durata.

A tal proposito, sono in corso due studi, ORION-8⁶ e ORION-4⁷: il primo, è un'estensione degli studi ORION-9, ORION-10 e ORION-11 con lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di inclisiran a lungo termine (per altri 4 anni); il secondo, invece, ha lo scopo di valutare l'efficacia di inclisiran nell'abbassamento del rischio di eventi cardiovascolari, quali malattie cardiache congenite, infarto del miocardio, ictus ischemico fatale e non, procedure urgenti di rivascolarizzazione coronarica o rischio di morte per eventi cardiovascolari nei pazienti con ASCVD⁸.

Visto dagli altri:

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)⁹

LEQVIO® è raccomandato come opzione per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta negli adulti. E' consigliato solo se:

- c'è una storia di uno qualsiasi dei seguenti eventi cardiovascolari: sindrome coronarica acuta (come infarto del miocardio o angina instabile che necessita di ricovero in ospedale; procedure di rivascolarizzazione coronarica o altre procedure di rivascolarizzazione arteriosa; malattia coronarica; ictus ischemico o arteriopatia periferica;
- le concentrazioni di LDL-C sono persistentemente $\geq$ a 2,6 mmol/l, nonostante la terapia ipolipemizzante massima tollerata, vale a dire: statine alle dosi massime tollerate con o senza altre terapie ipolipemizzanti, o altre terapie ipolipemizzanti quando le statine non sono tollerate o sono controindicate.

THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)¹⁰

LEQVIO® è approvato per un utilizzo ristretto per gli adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in combinazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di statina, o
- da solo o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è stata controindicata.

La restrizione è relativa al fatto che il farmaco è raccomandato solo per uso specialistico in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, come nel caso di:

- pazienti con HeFH e LDL-C $\geq$ 5,0 mmol/L, per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari o,
- pazienti con HeFH e LDL-C $\geq$ 3,5 mmol/L, per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari o,
- pazienti ad alto rischio a causa di precedenti eventi cardiovascolari e LDL-C $\geq$ 4,0 mmol/L o,
- pazienti con malattia ricorrente/polivascolare e LDL-C $\geq$ 3,5 mmol/L.

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG)¹¹

La ditta non ha presentato dati relativi ad adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare o non familiare) dislipidemia mista in cui la dieta e le opzioni farmacologiche per l'abbassamento dei lipidi (ad eccezione dell'evolocumab) sono già state impiegate. Quindi, non vi sono indicazioni di un beneficio aggiunto dell'inclisiran rispetto all'ACT (terapia di confronto appropriata).

THE CANADIAN AGENCY FOR DRUGS & TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)⁸

Il Canadian Drug Expert Committee (CDEC) del CADTH raccomanda che l'inclisiran non venga rimborsato per ridurre ulteriormente il livello di LDL-C, in associazione a modifiche dello stile di vita, tra cui la dieta, negli adulti che sono affetti da una delle seguenti condizioni che sono in trattamento con una dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie per la riduzione dell'LDL-C:

- Ipercolesterolemia familiare eterozigotica (HeFH)
- Ipercolesterolemia non familiare (nFH) con ASCVD.

Bibliografia

1. <https://gallery.farmadati.it/ViewDoc.aspx>
2. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_667-2022_Leqvio.pdf
3. Mach F. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
4. Raal FJ, et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197277.
5. Ray KK, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814187>
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>
8. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0681%20Leqvi o%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Rec%20Final.pdf>
9. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta733/chapter/1-Recommendations>
10. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inclisiran-leqvio-full-smc2358/>
11. <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-13.html>

Novità dall'EMA

Progetto pilota sull'analisi dei "raw data" dei trial clinici

Per "raw data" si intendono i dati individuali raccolti per singolo paziente nel corso degli studi clinici, che costituiscono il punto di partenza per le successive analisi statistiche. Attualmente, per la valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, il CHMP dell'EMA si basa sui dati presentati nei report dei trial clinici, che sono riportati in un formato aggregato, che non ne permette una diretta disaggregazione o ulteriore analisi. Per alcune procedure regolatorie, tuttavia, sarebbe utile poter accedere ai raw data per facilitare la valutazione delle evidenze cliniche e l'analisi del rapporto rischio/beneficio del farmaco. L'utilizzo dei raw data in fase di valutazione da parte dell'Agenzia regolatoria può determinare notevoli vantaggi per i diversi attori in gioco:

- per i pazienti: accesso più veloce a farmaci innovativi, maggiore fiducia nei confronti dei decisori regolatori, individuazione, all'interno delle indicazioni raccomandate, di sottogruppi specifici;
- per le Agenzie regolatorie dell'UE: miglior comprensione dei risultati degli studi clinici e riduzione dei dubbi interpretativi, facilitazione delle analisi incrociate, ottimizzazione delle ispezioni.
- per le aziende applicanti: riduzione del carico di lavoro; intervalli autorizzativi più brevi.

La Big Data Task Force dell'EMA ha indetto un progetto pilota di durata biennale volto a implementare e potenziare un network europeo per la ricezione, lo storage, la gestione e l'analisi di una grande mole di dati. Questo progetto, inaugurato nel settembre 2022, ovvero quando per la prima volta i raw data sono stati utilizzati nell'ambito di una procedura regolatoria, permetterà all'EMA di poter visualizzare ed analizzare raw data a supporto delle valutazioni scientifiche dei medicinali. Il progetto prevede la sottomissione di una decina di richieste, comprendenti sia richieste di prima autorizzazione all'immissione in commercio, sia richieste di autorizzazione post-marketing, ad esempio per modifiche dell'indicazione terapeutica.

Per esprimere il proprio interesse a partecipare a questo progetto, il richiedente o titolare di AIC può contattare l'EMA. Per visionare il comunicato integrale dell'EMA ed avere ulteriori informazioni, si rimanda al link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/information-about-raw-data-proof-concept-pilot-industry_en.pdf

Istituzione di una piattaforma multi-stakeholder per il piano ACT EU

Al fine di favorire ed accelerare la ricerca e lo sviluppo di nuovi medicinali nell'Unione Europea, l'EMA, congiuntamente all'HMA (Heads of Medicines Agencies) ed alla Commissione Europea, ha avviato nel 2022 il piano di accelerazione degli studi clinici in EU (ACT EU).

Tra le azioni chiave previste dal piano ACT EU è compresa la realizzazione di una piattaforma comune multi-stakeholder, che mira a promuovere la comunicazione e la collaborazione tra le parti interessate, riunendole in un forum di natura neutrale, per garantire discussioni regolari attraverso una miglior comprensione delle prospettive e dei diversi ruoli. Nella piattaforma verranno trattati tutti gli aspetti dei trial clinici, dal disegno dello studio all'analisi statistica dei risultati. Le principali parti interessate, che verranno coinvolte in modo proattivo, includono pazienti ed organizzazioni di pazienti, operatori sanitari, membri dei comitati etici, organizzazioni per la ricerca clinica (CRO), personale accademico, sponsor, finanziatori, regolatori ed ispettorati. Qualora fosse necessario, sarà possibile la formazione di gruppi di lavoro ad hoc con la possibilità di coinvolgere esperti esterni.

L'attuazione della piattaforma multi-stakeholder seguirà un approccio graduale a partire dall'anno in corso permettendo la progressiva familiarizzazione con la piattaforma. Il lavoro verrà valutato secondo indicatori chiave predefiniti di prestazione, che saranno redatti e concordati tra i membri della piattaforma.

Per ulteriori informazioni sul piano ACT EU e sulla piattaforma multi-stakeholders si rimanda ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-delivering-eu-clinical-trials-transformation-initiative_en.pdf;

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/priority-action-3-concept-paper-eu-multi-stakeholder-platform-improving-clinical-trials-accelerating_en.pdf



NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET) Dal 16 dicembre 2022 al 20 marzo 2023

A cura di: Roberta Zimol, Farmacista AULSS9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Acido bempedoico	Nilemdo® Daiichi Sankyo 28 cpr riv 180 mg (€ 120,15 e € 72,81 prezzo ex factory) Classe: A Ricetta: RR PHT Scheda di appropriatezza prescrittiva <i>(Al termine della presente rubrica è riportata la scheda di prescrizione presente nella Gazzetta Ufficiale n. 22 del 27/01/2023)</i>	Negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: -in associazione a una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina; oppure -in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.
Acido bempedoico/ezetimibe	Nustendi® Daiichi Sankyo 28 cpr riv 180 mg + 10 mg (€ 120,15 e € 72,81 prezzo ex factory) Classe: A Ricetta: RR PHT Scheda di appropriatezza prescrittiva <i>(Al termine della presente rubrica è riportata la scheda di prescrizione presente nella Gazzetta Ufficiale n. 22 del 27/01/2023)</i>	Negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: -in combinazione con una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina oltre ad ezetimibe; -in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso, e che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C solo con ezetimibe; -nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte con o senza statina;
Etinilestradiolo/ Norgestimato	Briladona trifase® Eexeltis Italia 7 cpr riv 0,035 mg + 0,180 mg 7 cpr riv 0,035 mg + 0,215 mg 7 cpr riv 0,035 mg + 0,250 mg (€ 17,60) 21 cpr riv 0,035 mg + 0,180 mg 21 cpr riv 0,035 mg + 0,215 mg 21 cpr riv 0,035 mg + 0,250 mg (€ 44,90) Classe: C Ricetta: RR	Contraccezione orale per donne con acne da leggera a moderata. Questo trattamento contraccettivo non sostituisce un trattamento specifico per l'acne, se necessario. La decisione di prescrivere il farmaco deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato al farmaco e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC).
Lasimiditan	Rayvow® Eli Lilly 2 cpr riv 50 mg (€ 26,00) 2 cpr riv 100 mg (€ 26,00) Classe: C Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri per diagnosi e terapia della cefalea, neurologo)	Trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi di emicrania, con o senza aura, negli adulti.

Roxadustat	Evrenzo® Astellas Pharma 12 cpr riv 20 mg (€ 70,48) 12 cpr riv 50 mg (€ 176,21) 12 cpr riv 70 mg (€ 246,68) 12 cpr riv 100 mg (€ 352,40) 12 cpr riv 150 mg (€ 528,60) prezzo ex-factory Classe: A PT PHT Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (nefrologo, internista, ematologo) <i>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in distribuzione diretta</i>	Trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC). Indicazione rimborsata SSN Trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente, naive alla terapia con ESA o non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti.
Vaccino difterite/tetano	Diftetall® Astro-Pharma Vertrieb im 1 sir non meno di 2 U/20 UI 0,5 ml (€ 11,56) Classe: C Ricetta: RR	Vaccinazione combinata contro la difterite ed il tetano negli adulti e nei bambini di età > 7 anni.

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Imlifidase	Idefirix® Hansa Biopharma Ev 1 fl polv 11 mg (€ 148.500,06) Ev 2 fl polv 11 mg (€ 297.000,12) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso di Idefirix deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati.
Tepotinib	Tepmetko® Merck Serono 60 cpr riv 225 mg (€ 8.500,52) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.
Tagraxofusp	Elzonoris® Menarini Stemline ev 1 mg/ml 1 ml (€ 21.054,08) prezzo ex-factory Classe: H Ricetta: OSP Scheda di monitoraggio AIFA	In monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con neoplasia a cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche (BPDCN).
Roxadustat	Evrenzo® Astellas Pharma 12 cpr riv 20 mg (€ 70,48) 12 cpr riv 50 mg (€ 176,21) 12 cpr riv 70 mg (€ 246,68) 12 cpr riv 100 mg (€ 352,40) 12 cpr riv 150 mg (€ 528,60) prezzo ex-factory Classe: A PT PHT Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (nefrologo, internista, ematologo) <i>In Regione Veneto erogabile esclusivamente in distribuzione diretta</i>	Trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC). Indicazione rimborsata SSN Trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente, naive alla terapia con ESA o non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti.

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Anifrolumab	Saphnelo® Astrazeneca Ev 150 mg/ml 2 ml (€ 1.528,35) Classe: CNN Ricetta: OSP	Come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma da moderata a severa, nonostante la terapia standard.
Capmatinib	Tabrecta® Novartis Pharma 120 cpr riv 150 mg (€ 13.203,20) 120 cpr riv 200 mg (€ 13.203,20) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, che presenta alterazioni genetiche associate al salto (skipping) dell'esone 14 del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale (METex14) e che richiede una terapia sistemica a seguito di un precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.
Faricimab	Vabysmo® Roche intravitale 120 mg/ml 1 flac (€ 1.540,42) Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento di pazienti adulti con: · degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD); · compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (DME).
Glicopirronio	Axhidrox® Difa Cooper crema 2,2 mg/erogazione 50 g (€ 54,00) Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento topico dell'iperidrosi ascellare primaria grave negli adulti.
Sotrasib	Lumykras® Amgen 240 cpr riv 120 mg (€ 16.210,00) Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)	In monoterapia è indicato per il trattamento di adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) in stadio avanzato, con mutazione KRAS G12C e in progressione dopo almeno una precedente linea di terapia sistemica.
Sufentanil	Dzuveo® Laboratoire Aguettant 5 cpr sublinguali 30 mcg (€ 54,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Gestione del dolore acuto da moderato a grave nei pazienti adulti
Vaccino anti COVID-19 a subunità proteica	Vidprevtyn Beta Sanofi® Classe: CNN Ricetta: RRL Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni	Come dose di richiamo per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19 in adulti che hanno precedentemente ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a base di mRNA o vettore adenovirale.

Nuovi dosaggi di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
ABIRATERONE Terapia endocrina L02BX03	Abiraterone Mylan® 28 cpr 1.000 mg Classe: H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, urologo)	€ 1.728,51 (prezzo ex- factory)	In associazione a prednisone o prednisolone per: -il trattamento del cancro della prostata ormono- sensibile metastatico ad alto rischio di nuova diagnosi in associazione a terapia di deprivazione androgenica in uomini adulti; -trattamento del carcinoma della prostata resistente alla castrazione, metastatico in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata; -trattamento dell'mCRPC in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.
BUPRENORFINA/ NALOXONE Farmaci usati nella dipendenza da oppioidi N07BC51	Buprenorfina/Naloxone G. L. Pharma® 7 cpr 4 + 1 mg 28 cpr 4 + 1 mg 7 cpr 8 + 2 mg 28 cpr 8 + 2 mg Classe: A PT PHT MMR	€ 5,32 € 21,25 € 8,81 € 42,51 (prezzo ex- factory) -45% rispetto a Suboxone® 4 + 1 mg il cui costo è di € 38,64 (confezione da 28 cpr) e Suboxone® 8 + 2 mg il cui costo è di € 77,28 (confezione da 28 cpr)	Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è scoraggiare l'uso improprio per via endovenosa. Il trattamento è indicato in adulti e adolescenti di età > 15 anni che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza.
CARBAMAZEPINA Antiepilettici N03AF01	Carbamazepina Zentiva® 30 cpr 400 mg RP Classe: A RR	€ 4,85 -25% rispetto a Tegretol® il cui costo è di € 6,47	-Epilessia: crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi parziali. Il farmaco è indicato nei pazienti con epilessia di nuova diagnosi nei pazienti non controllati o che non sono in grado di tollerare la propria attuale terapia anticonvulsivante. Carbamazepina non è generalmente efficace nel trattamento delle assenze (piccolo male) e crisi miocloniche; -Dolore parossistico della nevralgia del trigemino; -profilassi delle psicosi maniaco-depressive nei pazienti che non rispondono alla terapia con litio.
EZETIMIBE/ ATORVASTATINA Sostanze modificatrici dei lipidi C10BA05	Ezetimibe/ Atorvastatina EG® 30 cpr 10 + 80 mg Classe: A RR Nota AIFA 13	€ 13,97	Ipercolesterolemia In aggiunta alla dieta è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento di adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote e omozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista già controllata con atorvastatina ed ezetimibe, somministrati simultaneamente allo stesso dosaggio, ma come medicinali separati. Prevenzione di eventi cardiovascolari Come terapia sostitutiva in pazienti con malattia coronarica (CHD) e con anamnesi di sindrome coronarica acuta (SCA), in adulti che ricevono atorvastatina ed ezetimibe contemporaneamente allo stesso dosaggio
PALIPERIDONE Antipsicotici N05AX13	Palmeux® Advanz Pharma Im 1 sir 50 mg RP Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, psichiatra)	€ 129,37 (prezzo ex- factory) -37% rispetto a Xeplion® il cui costo è di € 204,38	-Per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone; -In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare paliperidone senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale, se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata.

Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
APREPITANT Antiemetici ed antinausea A04AD12	Fosaprepitant Accord® Ev 150 mg 1 fl Classe: H OSP	€ 43,04 (prezzo ex-factory) - 20% rispetto a Ivemend® il cui costo è di € 53,79	-Prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi, associati alla chemioterapia oncologica altamente emetogena a base di cisplatino negli adulti; - prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia oncologica moderatamente emetogena negli adulti. Fosaprepitant Accord® viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione
FENTANIL Oppioidi N02AB03	Ifyltan G.L. Pharma®, 15 past 200 mg 15 past 400 mg 15 past 600 mg 15 past 800 mg 15 past 1.200 mg 15 past 1.600 mg Classe: A RNR	€ 77,79 -45% rispetto ad Aqtig® il cui costo è di € 141,43	Trattamento del dolore episodico intenso in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Per dolore episodico intenso si intende una esacerbazione transitoria del dolore che si ha in aggiunta al dolore persistente controllato. I pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide sono quei pazienti che assumono almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno oppure una dose di un altro oppioide di pari efficacia analgesica per almeno una settimana o più a lungo.

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
GANIRELIX Ormoni liberatori delle anti-gonadotropine H01CC01	Ovamex® Theramex Sc 1 sir 0,25 mg/0,5 ml Classe: C RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ginecologo)	€ 41,50 Il costo di Fyremadel® e di Orgalutran® è rispettivamente di € 49,25 ed € 51,95	Prevenzione del picco precoce di ormone luteinizzante (LH) in donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata (COH) nelle tecniche di riproduzione assistita (ART). Negli studi clinici ganirelix è stato impiegato con ormone follicolo-stimolante (FSH) umano ricombinante o corifollitropina alfa, ad azione follicolo stimolante sostenuta.
MOXIFLOXACINA Fluorochinoloni S01AE07	Quimox® Alfa Intes Coll 5 mg/ml 5 ml Classe: C RR	€ 17,80 Il costo di Vigamox® è di € 19,85	Trattamento topico della congiuntivite batterica purulenta, causata da ceppi sensibili alla moxifloxacin. Tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
ABROCITINIB Dermatologici D11AH08	Cibinqo® Pfizer 28 cpr riv 50 mg 28 cpr riv 100 mg 91 cpr riv 100 mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo) Scheda di appropriatezza prescrittiva	€ 1.270,72 € 4.129,84 (prezzo ex-factory)	Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica. Indicazione rimborsata SSN Trattamento della dermatite atopica severa (punteggio EASI ≥24) in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica: - se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età ≥ 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro); in caso di fallimento del trattamento con ciclosporina; - se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine). *il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o di fattori che controindicano il trattamento.
AMIKACINA Antimicrobici J01GB06	Arikayce liposomiale® Insmed Netherlands dispersione per nebulizzatore 70 mg/ml 28 fl (€ 23.254,00) Classe: C Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo, pneumologo)	€ 23.254,00	Trattamento delle infezioni polmonari da micobatteri non tubercolari (non-tuberculous mycobacterial, NTM) causate dal complesso Mycobacterium avium (Mycobacterium avium Complex, MAC) negli adulti con opzioni terapeutiche limitate, non affetti da fibrosi cistica.
RAMIPRIL/ AMLODIPINA/ ATORVASTATINA Sostanze modificatrici dei lipidi C10BX18	Trinocard® Medinitaly Pharma 30 cpr riv 5+5+10 mg 30 cpr riv 5+5+20 mg 30 cpr riv 10+10+20 mg 30 cpr riv 10+10+40 mg 30 cpr riv 10+5+20 mg Classe: A Ricetta: RR Nota AIFA 13	€ 6,12 € 9,14 € 7,22	Terapia sostitutiva nel trattamento dell'ipertensione associata ad ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista in pazienti adulti già adeguatamente controllati con ramipril, amlodipina e atorvastatina somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio della combinazione.
TEBENTAFUSP	Kimmtrak® Immunocore Ireland Ev 1 fl polv 100 mcg/0,5 ml Classe: H Ricetta: OSP Innovatività condizionata	€ 11.218,98	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi per l'agente leucocitario umano HLA-A*02:01 con melanoma uveale non resecabile o metastatico

SCHEDA DI PRESCRIZIONE DI NILEMDO E NUSTENDI NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia ipolipemizzante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
 specialista in: _____ U.O. _____ Az. Sanitaria _____
 Paziente (nome e cognome) _____ Sesso ☐ M ☐ F
 Data di Nascita _____ Residenza _____
 Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:**A DIAGNOSI**

- ☐ Ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote
☐ Ipercolesterolemia primaria non familiare
☐ Dislipidemia mista

B CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (fare riferimento alla Nota 13 per la classificazione del livello di rischio)

☐ Basso ☐ Moderato ☐ Alto ☐ Molto alto

D DISTANZA DAL TARGET TERAPEUTICO NON SUPERIORE AL 20% nonostante il trattamento di 1° e 2° livello (per i target raccomandati rispetto ai livelli di rischio fare riferimento alla Nota 13) ☐

Es. per target LDL < 115 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 145 mg/dl)
 Per target LDL < 100 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 125 mg/dl)
 Per target LDL < 70 mg/dl ---- (valore LDL non superiore a 88 mg/dl)

E TERAPIA IN ATTO

Statine alla massima dose tollerata ☐ oppure Intolleranza alle statine ☐
 Ezetimibe ☐ oppure Intolleranza all'ezetimibe ☐
 (in questo caso escludere NUSTENDI)

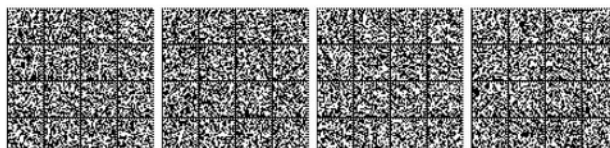
Proposta terapeutica

NILEMDO 180 mg/die ☐ NUSTENDI 180/10 mg/die ☐

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data prevista per il Follow up: _____ (è opportuno eseguire il primo follow-up entro i primi 3 mesi di terapia)

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico _____



Sezione 2: scheda di follow-up**Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione**

Medico prescrittore _____ Tel _____
specialista in: _____ U.O. _____ Az. Sanitaria _____
Paziente (nome e cognome) _____ Sesso ☐ M ☐ F
Data di Nascita _____ Residenza _____
Codice Fiscale _____

Da compilare a cura del paziente Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata: ☐ regolare ☐ irregolare
se irregolare, motivare le ragioni _____

Sono state modificate le altre terapie in corso? ☐ NO ☐ SI
se sì indicare come _____

È stato/a ricoverato/a in ospedale? ☐ NO ☐ SI
se sì indicare il motivo _____

A cura del Medico prescrittore

In caso di comparsa di eventi avversi si ricorda di compilare la scheda di segnalazione

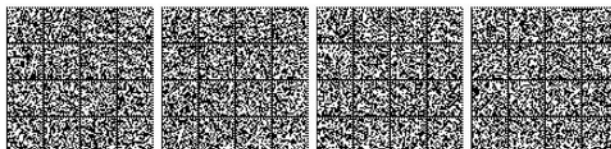
Si conferma la classe di rischio cardiovascolare di appartenenza iniziale? NO ☐ SI ☐

Si conferma l'eleggibilità del paziente al trattamento? NO ☐ SI ☐

Data prevista per il Follow up: _____

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico _____



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

Dal 16 dicembre 2022 al 15 marzo 2023

A cura di: Federica Schievenin, Farmacista AULSS1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Somatropina con dosaggio a partire da 6 mg	Trattamento di pazienti con deficit staturale associato a un'alterata funzione del gene SHOX	Inserimento	30/12/22	Determina del 22/12/22 pubblicata in G.U. n. 303 del 29/12/22
		Modifica inserimento	03/03/23	Determina del 15/02/23 pubblicata in G.U. n. 52 del 02/03/23
Verde indocianina	Identificazione del linfonodo sentinella nei pazienti affetti da carcinoma dell'endometrio e della cervice uterina, stadio I FIGO.	Inserimento nell'Allegato 6 (Radiofarmaci e diagnostici)	05/03/23	Determina del 15/02/23 pubblicata in G.U. n. 54 del 04/03/23
Furosemide	Valutazione della funzionalità renale nella scintigrafia renale sequenziale	Inserimento nell'Allegato 6 (Radiofarmaci e diagnostici)	05/03/23	Determina del 15/02/23 pubblicata in G.U. n. 54 del 04/03/23
Tocilizumab	Trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica	Esclusione (indicazione terapeutica sovrapponibile con l'indicazione terapeutica autorizzata per lo stesso medicinale - Determina AIFA n. 2 del 13/01/2023)	05/03/23	Determina del 15/02/23 pubblicata in G.U. n. 54 del 04/03/23
Confidex®, Pronativ®, Proplex®	Trattamento di pazienti adulti trattati con anticoagulanti orali inibitori diretti del Fattore Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) nei casi in cui si renda necessaria l'inattivazione rapida dell'effetto anticoagulante: interventi chirurgici o manovre invasive ad alto rischio di sanguinamento da eseguire in urgenza, con tempistiche non compatibili con la sola sospensione dell'anticoagulante; sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.	Inserimento nell'Allegato 3 (Neoplasie e patologie ematologiche)	05/03/23	Determina del 15/02/23 pubblicata in G.U. n. 54 del 04/03/23

Anakinra®	Trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO ₂ /FiO ₂ >150 e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6ng/ml.	Esclusione (indicazione terapeutica sovrapponibile con l'indicazione terapeutica autorizzata per lo stesso medicinale - Determina AIFA n. 825 del 22/11/2022)	05/03/23	Determina del 15/02/23 pubblicata in G.U. n. 54 del 04/03/23
Lomitapide (Lojuxta®)	Trattamento della chilomicronemia familiare (iperlipoproteinemia di tipo I)	Inserimento	07/03/23	Determina del 01/03/23 pubblicata in G.U. n. 55 del 06/03/23
Sorafenib (originator ed equivalenti)	Trattamento di mantenimento post-trapianto allogenico di cellule staminali in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta ad alto rischio di recidiva	Inserimento	07/03/23	Determina del 01/03/23 pubblicata in G.U. n. 55 del 06/03/23
Regime BPaLM (pretomanid in combinazione con bedaquilina, linezolid e moxifloxacin)	Trattamento di pazienti, di età maggiore o uguale a quindici anni, affetti da tubercolosi polmonare multifarmacoresistente (MDR), che non hanno avuto una precedente esposizione a bedaquilina, pretomanid e linezolid (definita come esposizione maggiore di un mese)	Inserimento	07/03/23	Determina del 01/03/23 pubblicata in G.U. n. 55 del 06/03/23
Dabrafenib e Trametinib	Trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide	Inserimento	07/03/23	Determina del 01/03/23 pubblicata in G.U. n. 55 del 06/03/23

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

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

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ farmaceutico@aulss9.veneto.it

🌐 www.aulss9.veneto.it

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

Via Berchet, 10 📍
35131 Padova

049 8215101-049 8215119 ☎

serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it ✉

www.aulss6.veneto.it 🌐

U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 9 Scaligera
& U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea
ringraziano il Dott. Michele Caeran
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 30/03/2023

