



EDITORIALE

Nuove linee guida AHA/ACC 2017 sull'ipertensione arteriosa: una lettura critica.

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO
dal 11 Novembre 2017 al 10 Marzo 2018

FORUM CLINICO

Le nuove Linee Guida (e soglie) sull'ipertensione

La gestione dei sintomi muscolari associati all'uso di Statine

ATTUALITA' IN TERAPIA

Lurasidone (LATUDA®)

Insulina degludec_liraglutide (XULTOPHY®)

Enoxaparina biosimilare (INHIXA®)

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

Disturbi della sessualità con Donezepil

Olmesartan e rischio di enteropatia "sprue-like"

Sacubitril-Valsartan ed Ipotensione

Nuove entità terapeutiche (NET)

dal 1 Dicembre 2017 al 28 Febbraio 2018

DALLA REDAZIONE

Policy d'InfoFarma sul conflitto di interessi

NUOVE LINEE GUIDA AHA/ACC 2017 SULL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: UNA LETTURA CRITICA.

G. Santostasi
Cardiologo
ULSS 6 Euganea
Padova

In novembre 2017 sono state presentate le nuove linee guida congiunte di American Heart Association e American College of Cardiology (AHA/ACC) per la prevenzione, diagnosi e cura dell'ipertensione arteriosa sistemica¹. In questo numero di InfoFarma, pagina 2, pubblichiamo una revisione critica di queste linee guida, analizzandone alcuni aspetti controversi.

In particolare, viene sottolineato come diverse società scientifiche abbiano interpretato le evidenze disponibili in maniera difforme. Ad esempio, le recenti linee guida ACP/AAFP² (commentate nel numero 2 di InfoFarma 2017), pur basandosi su dati sostanzialmente analoghi, differiscono in maniera sostanziale dalle linee guida AHA/ACC.

Un punto che ha sollevato numerose perplessità e critiche, riguarda i livelli di soglia per la diagnosi e la cura dell'ipertensione, ulteriormente ridotti rispetto alle precedenti linee-guida. Tali raccomandazioni derivano dai risultati dello studio SPRINT³, che tuttavia è stato interrotto prematuramente e che pertanto può aver sovrastimato il beneficio della terapia antipertensiva più intensa (con un obiettivo di pressione arteriosa sistolica inferiore a 120).

Inoltre, numerose fra le principali raccomandazioni delle linee guida ACC/AHA 2017 si basano su evidenze non solide, di livello B o C (ad es.: definizione e diagnosi di ipertensione arteriosa; valori soglia di pressione diastolica per iniziare la terapia farmacologica in pazienti ad alto rischio; valori soglia di pressione sistolica e diastolica in pazienti con rischio non elevato).

Si aggiunga che l'equazione di rischio adottata dalle linee guida nord-americane (ACC/AHA pooled cohort equation) è stata criticata perché sovrastima il rischio, particolarmente nei giovani. Questo può indurre un trattamento farmacologico aggressivo nei pazienti a basso rischio.

Peraltro, il punteggio di rischio ACC/AHA pooled cohort equation non è applicabile a popolazioni europee, per le quali è stato creato e validato il punteggio di rischio SCORE, basato soltanto sugli eventi cardiovascolari fatali

Un altro aspetto controverso è costituito dalla prevedibile difficoltà con cui le linee guida ACC/AHA 2017 potranno venire applicate nella pratica clinica. In primo luogo, le metodiche per la misurazione della pressione arteriosa utilizzate dagli studi sperimentali (ad es., lo studio SPRINT³) e raccomandate dalle linee guida sono difficilmente realizzabili nella pratica clinica.

È infatti impensabile che, con le strutture, il personale ed i tempi del sistema sanitario (sia esso statunitense o italiano) si possano addestrare e controllare milioni di pazienti ai fini di una corretta misurazione della pressione arteriosa.

Ne deriva che l'applicazione dei criteri ACC/AHA 2017 nella pratica clinica può condurre ad un considerevole numero di diagnosi improprie e non verificabili di ipertensione arteriosa⁴.

Inoltre, ottenere una riduzione pressoria ai livelli raccomandati è spesso impossibile, poiché gran parte dei pazienti presenta meccanismi di compenso pressorio difettosi, che possono causare ipotensione ortostatica, vertigini, astenia e difficoltà cognitive quando si cerca di ridurre la pressione sistolica a 140 mmHg o meno⁵.

Si aggiunga che le nuove linee guida non considerano l'ipertensione sistolica isolata, che costituisce un problema clinico frequente nei pazienti di 70 o più anni d'età. In questi casi, il tentativo di ridurre la pressione sistolica a determinati livelli può determinare una concomitante riduzione della pressione diastolica, con effetti potenzialmente avversi.

Si sospetta infatti che livelli di pressione diastolica al di sotto di 60 mmHg possano far aumentare gli eventi coronarici e la sofferenza renale⁶.

Per tutti questi motivi, è molto probabile che l'applicazione acritica delle linee guida ACC/AHA 2017 farà aumentare l'incidenza di eventi avversi, con un discutibile rapporto fra benefici e rischi⁴.

Vedi Riferimenti Bibliografici pag. 16

LE NUOVE LINEE GUIDA AHC/AAC PER L'IPERTENSIONE

L. Bozzini
Farmacista
Verona

GLI ARGOMENTI DELLE NUOVE LINEE GUIDA USA

La Linea Guida (LG) prende in esame un nutrito numero di problemi, tra cui la misurazione della pressione arteriosa (PA), l'ipertensione secondaria e la gestione dell'ipertensione in pazienti con comorbidità⁵. Ma le principali modifiche o integrazioni rispetto alla JNC 7 sono quelle di seguito riportate:

◆ **Nuova classificazione della PA**, distinta in normale, elevata, ipertensione di stadio 1 e ipertensione di stadio 2 (Tabella 1).

◆ **Modifica dello stile di vita (SdV)** per le persone con PA elevata (ma non ipertensione).

◆ **Modifica dello SdV e farmaci** per le persone con ipertensione di stadio 1 con pregressi eventi di malattia CV o rischio CV a 10 anni $\geq 10\%$ (secondo il calcolatore ACC/AHA, utilizzato anche per la gestione della colesterolemia); per i soggetti con rischio $< 10\%$, solo modifica dello SdV.

◆ **Trattamento farmacoterapico** (in aggiunta alle modifiche dello SdV) per tutti gli ipertesi di stadio 2.

◆ **Obiettivo dei trattamenti antipertensivi valido per tutti:** valore della PA $< 130/80$ mmHg.

CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

La nuova classificazione della PA secondo la LG AHC/AAC è riportata in Tabella 1. Nella Tabella sono sintetizzate anche le modalità di trattamento della PA o il follow-up dei pazienti⁷.

In Tabella 2 sono riportati i confronti tra classi di PA 2017 rispetto a quelle del 2003.

ALCUNE DATE DI RIFERIMENTO

Maggio 2003: pubblicazione di The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, linea guida (LG) USA sull'ipertensione, nota come JNC 7, ad opera del **National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)** - **National Institutes of Health (NIH)**¹.

Giugno 2013: NHLBI-NIH affida ad American Heart Association (AHA) ad American College of Cardiology (ACC) la responsabilità di elaborare le future linee guida di pratica clinica per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, tra cui l'ipertensione². Qualche tempo prima si era però costituito negli USA un gruppo di scrittura per la predisposizione di una nuova LG per l'ipertensione, gruppo non affiliato ai NIH e che rifiutò la partnership con AHA/ACC, perseguendo la pubblicazione in modo autonomo del proprio elaborato.

Febbraio 2014 Con la denominazione JNC 8 è pubblicato su *Jama* il rapporto del gruppo autonomo sul trattamento della pressione arteriosa negli adulti³.

Inizio 2014: 21 esperti nominati da ACC/AHA incominciarono ad elaborare la nuova LG per l'ipertensione.

Gennaio 2017: American College of Physicians (ACP) e American Academy of Family Physicians (AAFP) pubblicano un aggiornamento di una LG sul trattamento dell'ipertensione in adulti di 60 anni o più⁴.

Novembre 2017: a distanza di 14 anni dalla precedente, vede la luce la nuova linea guida (LG) USA per la prevenzione, diagnosi e gestione dell'ipertensione arteriosa sistemica, composta da 481 pagine, 106 raccomandazioni, 23 tabelle e 11 figure⁵.

Tabella 1.
Classificazione della PA secondo la LG AHC/AAC⁶ e confronto con JNC 7¹
Trattamento e follow-up

Classi di PA	PAS		PAD	Trattamento o Follow-up	JNC7 2003 ¹
Normale	<120 mmHg	e	<80 mmHg	Valutare annualmente; incoraggiare modifiche dello SdV al fine di mantenere normale la PA	valori al di sotto di 120/80 mm Hg (uguale)
Elevata	120-129 mmHg	e	<80 mmHg	Raccomandare uno SdV sano ed eventuali modifiche e rivalutare ogni 3-6 mesi	Pre-ipertensione
Ipertensione di stadio 1	130-139 mmHg	o	80-89 mmHg	Valutare il rischio di cardiopatia e ictus a 10 anni utilizzando il calcolatore del rischio di patologia CV aterosclerotica (ASCVD) <ul style="list-style-type: none"> • Se il rischio è <10%, iniziare con raccomandazioni su uno SdV sano e rivalutare a 3-6 mesi • Se il rischio è >10% o se il paziente è affetto di malattia CV clinica, diabete mellito o malattia renale cronica, raccomandare cambiamenti dello SdV e farmaci antipertensivi (un solo farmaco); rivalutare a un mese l'efficacia della terapia farmacologica - Se l'obiettivo è raggiunto dopo 1 mese, rivalutare a 3-6 mesi - Se l'obiettivo non è raggiunto dopo un mese, prendere in considerazione farmaci differenti o rivedere il dosaggio - Continuare il follow-up mensile fino al raggiungimento del controllo 	≥140/90 mmHg
Ipertensione di stadio 2	>140 mmHg	o	≥90 mmHg	Raccomandare uno SdV sano ed eventuali modifiche e farmaci antipertensivi (2 farmaci di classi diverse); rivalutare l'efficacia a un mese <ul style="list-style-type: none"> • Se l'obiettivo viene raggiunto dopo 1 mese, rivalutare a 3-6 mesi • Se l'obiettivo non è raggiunto dopo 1 mese, prendere in considerazione farmaci differenti o rivedere il dosaggio • Continuare il follow-up mensile fino al raggiungimento del controllo 	160/100 mm Hg

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; SdV: Stile di vita

GIUSTIFICAZIONI A FAVORE DELLA NUOVA CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

In sintesi, sono di seguito riportate le principali motivazioni a giustificazione della nuova classificazione da parte AHA/ACC⁵.

- ◆ In tutto il mondo l'ipertensione è la principale causa di mortalità e di disabilità, in particolare nelle donne; negli USA essa determina un numero di morti cardiovascolari (CV) maggiore di qualsiasi altro fattore di rischio CV modificabile, ed è seconda solo al fumo di sigaretta come causa prevenibile di morte per qualsiasi causa⁸.
- ◆ In studi osservazionali è dimostrata una correlazione tra PAS e PAD gradualmente crescenti ed aumento del rischio di patologia CV⁹⁻¹⁰.
- In una metanalisi di 61 studi prospettici, è emerso che il rischio di malattia CV aumenta in modo log-lineare da valori di PAS <115 mmHg a valori >180 mmHg e di PAD da <75 mmHg a >105 mmHg. In tale studio, a partire da una PA di 115/75 mmHg, ogni incremento di 20/10 mmHg di PAS/PAD si associava a un raddoppio del rischio di morte per ictus, malattie cardiache o altre malattie vascolari⁹.
- ◆ In uno altro studio osservazionale su oltre un milione di soggetti di età ≥30 anni, una PAS e una PAD più elevate si sono mostrate associate ad aumento del rischio di malattia CV e, presi singolarmente, di angina, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, ictus, arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale¹⁰.
- ◆ Un aumentato rischio di patologia CV associata a valori più elevati PAS o PAD è stato evidenziato in un'ampia fascia di età, da 30 ad oltre 80 anni⁵.
- ◆ Per persone di 45 anni non ipertese, il rischio di sviluppare ipertensione nei successivi 40 anni si aggira intorno al 90%, con differenze di qualche punto in più o in meno tra gruppi etnici¹¹.
- ◆ I risultati dello studio SPRINT12, che aveva dimostrato come valori pressori più bassi di PAS (<120 mmHg) di quelli in precedenza raccomandati (140 mmHg) influissero positivamente sugli outcome di pazienti ad alto rischio CV (vedi Box 1), sono stati determinanti nell'indirizzare AHA/ACC a fissare nuovi target di PA più bassi per tutti, indipendentemente dall'età dei pazienti.

Box 1. Lo studio SPRINT in sintesi¹²

SPRINT (Systolic blood Pressure Intervention Trial) è uno studio di confronto fra una terapia intensiva dell'ipertensione (target PAS <120 mmHg) rispetto a una standard (PAS <140 mmHg), condotto in pazienti con fattori di rischio CV (idem). Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo un follow-up mediano di 3,3 anni (rispetto a 5 pianificati), in ragione di manifesta superiorità del trattamento intensivo rispetto al trattamento standard. I pazienti inclusi nello studio (n = 9361, >50 anni) erano ad alto rischio CV ($\geq 15\%$ Framingham); esclusi i diabetici.

Endpoint primario composito: infarto del miocardio, sindrome coronaria acuta, ictus, scompenso cardiaco acuto, morte per cause cardiovascolari;
Endpoint secondari: i singoli componenti dell'endpoint composito o morte per qualsiasi causa.

Dopo 3,3 anni, l'endpoint primario è risultato pari a 5,2% nel gruppo di trattamento intensivo e 6,8% in quello di trattamento standard. La riduzione dell'endpoint primario è stata rispettivamente dell'1,6% per il rischio assoluto (ARR) e del 24% per quello relativo (RRR), a favore dei trattati con terapia intensiva. Anche la mortalità per ogni causa è risultata minore nel gruppo di trattamento intensivo (3,3%) rispetto a quello del gruppo standard (4,5%), con ARR dell'1,2% e RRR del 26,6%.

Eventi avversi gravi: ipotensione, sincope, alterazioni degli elettroliti, danno renale acuto o insufficienza renale acuta statisticamente più numerosi nel gruppo in terapia intensiva rispetto al gruppo in trattamento standard: complessivamente 4,7% verso 2,5%, con un aumento del rischio relativo del 48% in 3,3 anni e del 2,2% di quello assoluto.

In conclusione, nei pazienti ad alto rischio CV non affetti da diabete, i valori target di PAS <120 mmHg risultano associati ad una incidenza più bassa di eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali e ad una minore mortalità per ogni causa rispetto ai target pressori <140 mmHg. Più numerosi sono risultati gli effetti avversi gravi nel gruppo di trattamento intensivo.

OSSERVAZIONI, CONSIDERAZIONI E CRITICHE ALLA LINEA GUIDA SULLA PRESSIONE ARTERIOSA DI AHA/ACC

La nuova LG ha dato rapidamente origine a forti discussioni e controversie. Le principali sono di seguito riportate.

Nuova classificazione della Pressione Arteriosa e target pressorio uguale per tutti. Il nuovo numero magico

La classificazione della PA (Tabella 1) è sicuramente il tema che ha attirato la maggiore attenzione, in particolare per la raccomandazione di puntare allo stesso target pressorio, $\leq 130/80$ mmHg, per tutti, e ciò indipendentemente dall'età e dalle specifiche condizioni cliniche del singolo.

Nella precedente LG, JNC 7, le soglie di PAS per la cosiddetta pre-ipertensione, ipertensione di stadio 1 e ipertensione di stadio 2 erano rispettivamente 120, 140 e 160 mmHg; quelle di PAD, per le stesse classi, erano 80, 90 e 100 mmHg. 130/80 dovrebbe diventare il nuovo numero magico della PA, in sostituzione del precedente 140/90 mmHg, in auge e di riferimento per oltre un decennio⁶.

Gli ipertesi di nuova etichettatura

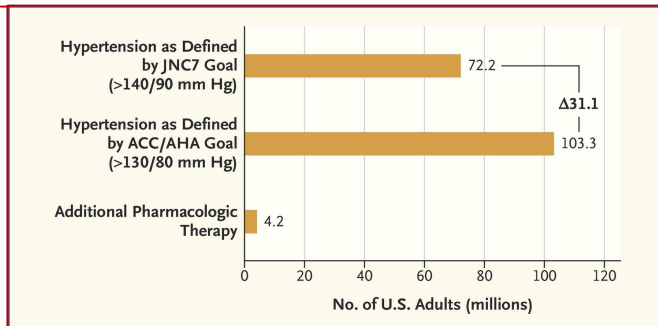
Incognite ed imprevedibili, ma non certo gradite, probabilmente sono le reazioni delle persone a cui si comunica che con una PAS compresa tra 120-129 mmHg presentano già una PA "elevata".

Ma sicuramente ancora più marcate sono quelle di coloro che, con una PA >130/80 mmHg, sono ora classificati come ipertesi di stadio 1, mentre in precedenza erano considerati solo affetti da pre-ipertensione.

In altri termini, con tale riclassificazione, si è venuta a creare una patologia in individui in precedenza esenti, con un aumento negli USA, dalla sera al mattino, di oltre 31 milioni di soggetti¹³ (Figura 1).

L'espansione della definizione di ipertensione finisce per etichettare milioni di persone in uno stato di non benessere, abbassando il target di PA per la diagnosi e il trattamento, senza prove a supporto in grado di bilanciare in modo ottimale i benefici, i danni e le preferenze dei pazienti sottoposti a intervento antipertensivo.

Figura 1. Adulti ipertesi USA secondo JNC 7 e la Linea Guida ACC/AAA e terapia farmacologica aggiuntiva¹³



Possibili costi della nuova classificazione della pressione arteriosa

Etichettare un individuo da sano a malato può determinare considerevoli costi psicosomatici oltre che economici, in quanto può originare nevrosi, ansia, sensazione di cattiva salute, deterioramento della vita matrimoniale e familiare¹⁴, aumentare ulteriormente la PA molto probabilmente a causa di una accresciuta attività simpatica¹⁵, creare aumento dell'assenteismo dal lavoro¹⁶.

Ovviamente, per ora, almeno negli USA, ci sarà una maggiore richiesta di visite mediche e di farmaci, oltre ad una crescita dei costi delle assicurazioni per la copertura medica (più un soggetto è esposto ad una patologia, maggiore è il costo assicurativo) (vedi anche Box 2).

E' giustificato un target pressorio valido per tutti?

Da più esperti è considerato illogico un target valido per l'universo degli ipertesi, in quanto i pazienti sono geneticamente, fisiologicamente, metabolicamente, patologicamente, psicologicamente, culturalmente diversi tra di loro e, di conseguenza, non ci sarà mai un solo modo per diagnosticare e trattare molte condizioni cliniche, ipertensione compresa.

Per cui è erroneo ridurre uniformemente la PA di tutti i pazienti ipertesi al di sotto di 130/80 mmHg, ed è pertanto auspicabile che, nonostante la LG, i medici continuino a curare i pazienti e non soltanto i mmHg^{17,18}. I target di PAS più bassi (<130 mmHg), come suggeriti dalla LG ACC/AHA, possono essere ragionevoli per alcuni adulti più anziani, ma ciò che può essere valido per alcuni non lo è necessariamente per la maggior parte delle persone.

L'indicazione a target di PAS più bassi dovrebbe conseguire a una scelta basata sul profilo di rischio CV e, dopo approfondimento con il medico, sulla conoscenza da parte del paziente dei rischi e vantaggi del trattamento e delle sue preferenze.

Posizioni differenziate tra Linee Guida USA nel trattamento di pazienti anziani

Un problema del tutto particolare riguarda il trattamento antipertensivo dei soggetti più anziani. I punti principali più dibattuti su tale argomento sono di seguito riportati.

Per gli anziani (> 65 anni), la nuova LG ACC/AHA prevede lo stesso target di trattamento dei pazienti più giovani. Per questo gruppo di individui, è raccomandata una terapia farmacologica per raggiungere un target pressorio <130/80 mmHg in chi presenta storia di malattia CV o un rischio a 10 anni di eventi CV $\geq 10\%$, e, per la prevenzione primaria di malattie cardiovascolari in soggetti a basso rischio, un target <140/90 mmHg⁵.

Diversamente da ciò, la LG 2017 di American College of Physicians (ACP) e American Academy of Family Physicians (AAFP) raccomanda un trattamento farmacologico per perseguire un target <150 mmHg negli adulti di età ≥ 60 anni con una PAS persistentemente elevata (≥ 150 mmHg), e un target <140 mmHg in anziani selezionati ad alto rischio CV (storia di ictus, TIA, ecc)⁴.

Secondo ACP/AAFP, iniziare una terapia farmacologica in un'ampia popolazione di anziani con valori di PA $\geq 130/80$ mmHg per raggiungere un target <130/80 mmHg non è supportata da dimostrazioni convincenti e, per diverse ragioni, può sfociare in un'assistenza di scarsa utilità¹⁹. Da notare che entrambe le classificazioni, ACP/AAFP ed ACC/AHA, si sono basate su un identico corpo di dati, e nessuno studio di esito è stato pubblicato nei circa dieci mesi intercorsi tra la data di comparsa delle due LG.

A questo punto, una domanda quantomeno da porsi potrebbe essere la seguente: come mai due gruppi di esperti sono arrivati a definire e considerare "ipertensione" un valore di PAS differente di 20 mmHg? Nel mese di marzo 2017 è stata pubblicato un riesame sistematico di 21 studi controllati e randomizzati, e di 3 studi osservazionali al fine di confrontare outcome favorevoli e sfavorevoli di trattamenti antiipertensivi aggressivi o standard in pazienti anziani.²⁰

Secondo tale indagine, la diminuzione della PA in soggetti di età >60 anni riduce mortalità, ictus ed eventi cardiaci, con effetti più costanti e maggiori in pazienti con PAS basale ≥ 160 mmHg e con moderato controllo della PA (<150/90 mmHg). Obiettivi di trattamento inferiori (<140/85 mmHg) sono probabilmente utili per alcuni pazienti ad alto rischio CV, ma i risultati negli studi sono apparsi meno congruenti.

Target di trattamenti favorevoli per valori pressori più bassi sono ampiamente supportati dai risultati di un solo studio (SPRINT)¹² in cui è stata prevista una PAS <120 mmHg e la maggior parte dei trattati ha raggiunto un target <130 mmHg. Negli anziani, obiettivi troppo bassi di PA di frequente si associano ad un aumento di episodi sfavorevoli, come ipotensione e sincope.

American Diabetes Association, in un Consensus Report pubblicato nel settembre 2017, raccomanda che la maggior parte dei pazienti con diabete e ipertensione sia trattata in modo da conseguire un target di PAS <140 mmHg e di PAD <90 mmHg.

Obiettivi più bassi di PA, <130/80 mmHg, possono essere appropriati per soggetti ad alto rischio di patologia CV, e a condizione che possano essere conseguiti senza oneri eccessivi per il paziente²¹.

Modifica dello stile di vita (SdV) associato o meno ad impiego di farmaci.

Dalla LG ACC/AHA è raccomandato con particolare vigore uno SdV sano ed equilibrato (Tabella 1 e Box 2) sia come intervento singolo, sia associato a trattamento farmacoterapico, quest'ultimo in rapporto al grado pressorio e alle condizioni cliniche del paziente⁵.

Box 2. Alcune raccomandazioni delle nuove Linee Guida ACC/AHA sulla modifica dello SdV⁵

Oltre a promuovere la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), ricca di frutta, verdura, cereali integrali e latticini a basso contenuto di grassi, si raccomanda di ridurre l'assunzione di sodio (max 1,5 g/die) e di aumentare quella di potassio.

Tuttavia, alcuni pazienti possono essere danneggiati da un eccesso di potassio, come quelli con malattia renale o che assumono determinati farmaci.

Per ogni paziente, il peso corporeo ideale è l'obiettivo migliore: di regola, ci si può aspettare una riduzione pressoria di un mmHg per ogni kg di riduzione di peso corporeo.

Le raccomandazioni per l'attività fisica comprendono da 90 a 150 minuti di esercizi di resistenza aerobica e/o dinamica a settimana e/o 3 sessioni a settimana di esercizi di resistenza isometrica.

Per i pazienti che bevono alcolici, è suggerita l'assunzione di due o meno bicchieri al giorno per gli uomini e non più di uno per le donne.

In particolare in caso di **PRESSIONE ARTERIOSA "elevata"**: l'intervento esclusivo consigliato è la modifica dello SdV.

◆ **Ipertensione di stadio 1, valori pressori situati nella parte inferiore del range 130-139 mmHg, rischio CV a 10 anni <10%**: raccomandata la sola modifica dello SdV.

E' per tale motivo che, per gli oltre 31 milioni di soggetti americani con la nuova classificazione considerati ipertesi, non è previsto un aumento proporzionale del numero da trattare con farmaci antipertensivi, limitandosi la farmacoterapia solo ad un massimo di 4,2 milioni di persone⁴ (Figura 1).

E' stato calcolato che, nei soggetti ipertesi, un'alimentazione equilibrata e una vita non sedentaria possono ridurre la PAS di circa 4-11 mmHg, con i migliori risultati ottenibili combinando dieta ed esercizio fisico⁷.

Molti esperti ritengono tuttavia che i pazienti ipertesi finiranno in gran parte per assumere solo o prevalentemente farmaci: è noto infatti quanto le raccomandazioni sulla modifica dello SdV siano considerate difficili da attuare. Per altro verso, è sempre più facile e celere prescrivere e distribuire farmaci che addestrare e convincere i pazienti a correggere lo SdV.

◆ **Ipertensione di stadio 1, PA media ≥130/80 mmHg e con patologia CV clinica, oppure con storia di patologia CV e rischio di cardiopatia aterosclerotica a 10 anni ≥10%**: raccomandati l'impiego di un farmaco antipertensivo e la modifica dello SdV per la prevenzione secondaria di eventi CV ricorrenti; oppure per la prevenzione primaria in assenza di storia di patologia CV ma con rischio elevato di cardiopatia aterosclerotica⁵.

Appare evidente che, nella nuova LG, il trattamento dell'ipertensione si basa sia sulle soglie di PA sia sul rischio CV complessivo a 10 anni. Per la determinazione del rischio CV, le LG indicano il calcolatore ACC/AHA utilizzato anche per la gestione della colesterolemia: esso misura il rischio di cardiopatia o ictus a 10 anni secondo l'algoritmo ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*), pubblicato nel 2013 nelle apposite LG ACC/AHA²². Il logaritmo è facilmente accessibile nel sito <http://www.cvriskcalculator.com/>.

Anche questa indicazione ha generato qualche perplessità. E' molto probabile che le persone più giovani e di mezza età senza altri sostanziali fattori di rischio, classificate con ipertensione di stadio 1 (130-139/80-89 mmHg,) presentino, in generale, un rischio CV a 10 anni <10% e sarà loro raccomandata la sola modifica dello SdV; mentre quasi tutti gli anziani con PA in questi intervalli pressori saranno candidati anche alla farmacoterapia, dal momento che il calcolatore, in base alla sola età, darà un rischio CV a 10 anni > 10%²³.

Forti critiche a tale direttiva sono invece riportate da altri autori¹⁹, secondo i quali non è razionale raccomandare una terapia farmacologica per la prevenzione primaria di malattie CV in persone con una PA ≥140/90 mmHg e a basso rischio CV; e ciò diversamente da quanto previsto dalla LG ACP/AAFP¹⁸, secondo cui si raccomanda un trattamento farmacologico ad un target <150 mmHg in adulti di età ≥60 anni con una PAS persistente ≥150 mmHg, e <140 mmHg in persone selezionate ad alto rischio CV. Iniziare una terapia farmacologica in un'ampia popolazione di anziani con valori di PA ≥130/80 mmHg per target <130/80 mmHg non è supportato da dimostrazioni convincenti e può risultare, per diverse ragioni, in interventi di scarsa utilità¹⁹.

◆ **Ipertensione di stadio 2, PA media >140/90 mmHg:** raccomandati la modifica dello SdV e il trattamento farmacologico, indipendentemente dal rischio aterosclerotico⁵.

Secondo la nuova LG, la PA è sufficientemente elevata da giustificare l'impiego iniziale, nella maggioranza dei casi, di due prodotti di due classi farmaceutiche diverse, con valutazione dei valori pressori ripetuti a brevi intervalli⁵. In caso di PA media molto alta (ad es., $\geq 160/100$ mmHg), sono raccomandati una valutazione tempestiva e il trattamento farmacologico, seguiti da un attento monitoraggio ed eventuale aggiustamento al rialzo della posologia.

Nella consapevolezza del fatto che molti ipertesi di stadio 2 possono aver bisogno dell'associazione di due o più principi attivi per controllare adeguatamente i valori pressori, un giudizio positivo è dato alle associazioni di farmaci in un'unica pillola, e ciò per migliorare la compliance del paziente⁵.

I RISCHI DEL TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO

Secondo alcuni esperti, la LG ACC/AHA valuta in modo inadeguato i potenziali danni del trattamento antipertensivo. Al contrario, la linea guida ACP/AAFP raccomanda che medici e pazienti considerino attentamente anche i rischi nelle decisioni che si stanno prendendo. I danni della terapia farmacologica possono essere particolarmente rilevanti negli anziani.

Sebbene un trattamento più intensivo per una PAS vicina a 120 mmHg non abbia dimostrato di aumentare il rischio di declino cognitivo, di fratture o cadute in contesti di studi attentamente monitorati, ha invece aumentato l'ipotesione sintomatica e il rischio di sincope¹².

Inoltre, il carico del trattamento e il rischio di eventi avversi correlati alla polifarmacia possono essere sostanziali negli anziani con condizioni croniche, a cui si applicano molteplici linee guida specifiche di malattia^{19,24}.

I FARMACI CONSIGLIATI DALLE LINEE GUIDA

Quando è previsto l'impiego di farmaci accanto alla modifica dello SdV, la terapia iniziale di scelta dell'**ipertensione di stadio 1** prevede l'impiego di diuretici tiazidici, calcio-antagonisti e ACE inibitori o sartani.

In presenza di **ipertensione di stadio 2** e PA media 20/10 mmHg al di sopra del target pressorio normale, il trattamento iniziale raccomandato è di due farmaci di classi diverse⁵. I farmaci previsti per il trattamento antipertensivo con alcune loro caratteristiche sono riportati in Tabella 3.

Tabella 2. Farmaci utilizzabili nel trattamento antipertensivo e alcune loro caratteristiche⁵

Farmaci	Alcune caratteristiche
Clortalidone	Diuretico preferenziale a causa della sua lunga emivita e riduzione documentata del rischio di patologia CV.
Diuretici dell'ansa	Da preferirsi nell'insufficienza cardiaca e se la velocità di filtrazione glomerulare è <30 ml/min
ACE-inibitori, sartani (ARB), inibitori diretti della renina	Non devono essere utilizzati in associazione tra loro.
ACE-inibitori, sartani (ARB)	Aumentano il rischio di iperkaliemia in caso di malattia renale cronica e con i farmaci supplementari o risparmiatori di K. Vanno sospesi in gravidanza.
Ca-antagonisti diidropiridinici	Provocano edema.
Ca-antagonisti non-diidropirid.	Sono associati a bradicardia e blocco cardiaco, sono da evitarsi in caso di insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione.
Amiloride, Triamterene	Possono essere utilizzati con tiazidici negli adulti con kaliemia sierica bassa; da evitarsi se la velocità di filtrazione glomerulare è <45 ml/min.
Spironolattone, Eplerenone	Da preferirsi nel trattamento dell'aldosteronismo primario e della ipertensione resistente
Beta-bloccanti	Non sono la terapia di prima scelta, tranne che in caso di coronaropatia e di insufficienza cardiaca con riduzione della frazione di eiezione. Va evitata la loro cessazione brusca.
Beta-bloccanti con attività α - e B-recettoriale (es. carvedilolo)	Da preferirsi in presenza di insufficienza cardiaca con riduzione della frazione di eiezione.
Bisoprololo, Metoprololo succ.	Da preferirsi nell'ipertensione e insufficienza cardiaca con riduzione della frazione di eiezione; il bisoprololo come antipertensivo nel contesto della malattia broncospastica delle vie aeree.
Bloccanti α -1	Si associano ad ipotensione ortostatica; possono essere presi in considerazione in caso di iperplasia prostatica benigna.
Bloccanti α -1 ad azione centrale	Da evitarsi e riservare come ultima linea a causa degli effetti collaterali della necessità di evitare improvvise interruzioni
Vasodilatatori ad azione diretta	Si associano a ritenzione di sodio e acqua; da utilizzare associati ad un diuretico o un beta-bloccante

Riferimenti Bibliografici

1. Chobanian AV et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
2. Gibbons GH et al. The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention. *Circulation*. 2013;128:1716-7
3. James PA et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311: 507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
4. Qasen A et al Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 430-437. doi: 10.7326/M16-1785. Epub 2017 Jan 17
5. Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 (PMID 29133356) doi: 10.1161/HYP.0000000000000065
6. Dyer O. New guideline put 300 million more Americans in high BP group. *BMJ* 2017; 359: j5357
7. American Heart Association/American Stroke Association. Highlights from the 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. In http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_497445.pdf. Accesso Marzo 2018
8. Danaei G et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*. 2009; 6:e1000058.)
9. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13
10. Rapsomaniki E et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911
11. Carson AP et al. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2011;57:1101-7
12. Wright JT et al for The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116
13. Muntner F et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation*. 2018; 137: 109-118
14. Pickering TG. Now we are sick: labeling and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8 : 57-60
15. Rostrup M et al. Awareness of high blood pressure increases arterial plasma catecholamines, platelet noradrenaline and adrenergic responses to mental stress. *J Hypertens*. 1991; 9 : 159-66
16. Haynes RB et al. Increased absenteeism from work after detection and labeling of hypertensive patients. *N Engl J Med*. 1978; 299: 741-4
17. Messerli FH et al. Changing definition of hypertension in guidelines: how innocent a number game? *Eur Heart J*. 2017. 0: 1-2 doi: 10.1093/eurheartj/ehx806
18. Hughes S. New US hypertension guidelines: experts respond – Medscape 5 dic 2017 In <https://www.medscape.com/viewarticle/889644>
19. Wilt TJ et al . Hypertension limbo: balancing benefits, harms, and patient preferences before we lower the bar on blood pressure. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 23. doi: 10.7326/M17-3293
20. Weiss J et al. Benefits and harms of intensive blood pressure treatment in adults aged 60 years or older. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 419-429. doi:10.7326/M16-1754
21. de Boer IH et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 1273 – 1284 <https://doi.org/10.2337/dci17-0026>
22. Goff DC et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2):S49-73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
23. Brett AS. New multisociety hypertension guideline is released. *NEJM. Journal Watch*. November 16, 2017. In <https://www.jwatch.org/na45488/2017/11/16/new-multisociety-hypertension-guideline-released>
24. Gandhi TK et al Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*. 2003;348: 1556-64

LA GESTIONE DEI SINTOMI MUSCOLARI ASSOCIATI ALL'USO DI STATINE

U. Gallo, AM . Grion **ABSTRACT**

U.O.C.

Assist.Farmaceutica
Ulss 6 Euganea

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia delle statine nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità, soprattutto nei soggetti con elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia, nella pratica clinica, la terapia con statine può essere una frequente causa di effetti collaterali (c.d. "intolleranze") che si manifestano principalmente con disturbi muscolari, gastrointestinali e aumento degli enzimi epatici. Tali fenomeni rivestono un importante interesse clinico in quanto l'intolleranza alle statine, in particolare quella dovuta alla presenza di eventi avversi muscolari, rappresenta la principale causa di mancata aderenza o di sospensione della terapia. Ad oggi, tuttavia, non esistono in letteratura specifici questionari validati per la definizione dei sintomi muscolari e della relativa intensità né solide prove di efficacia per stabilire le corrette azioni da intraprendere. Il presente articolo si propone di offrire alcune strategie per la gestione dei sintomi muscolari associati alle statine attraverso un formato di "Domanda e Risposta". Come riferimento è stato utilizzato il documento di consenso elaborato dalla Società Europea dell'Aterosclerosi.

INTRODUZIONE

Le statine rappresentano una terapia fondamentale per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti ipercolesterolemici, con un buon profilo di sicurezza dimostrato nella maggior parte degli studi clinici. Tuttavia, questi farmaci presentano uno spettro di reazioni avverse, definite "non gravi", che si manifestano principalmente con **disturbi a carico della muscolatura scheletrica**.

Questi sintomi, indicati in letteratura con il termine di **SAMS** (*statin-associated muscle symptoms*), rappresentano oltre il 70% di tutti gli eventi avversi indotti da statine¹. A questo proposito, è curioso evidenziare che la frequenza di SAMS registrata negli studi clinici (simile al placebo) si discosta notevolmente da quanto osservato invece nella "real life", dove la prevalenza stimata è pari all'11-29%².

Tale discrepanza è probabilmente da imputarsi al fatto che, rispetto agli studi clinici, gli utilizzatori di statine nella pratica medica quotidiana sono soprattutto soggetti anziani in politerapia, maggiormente predisposti a manifestare sintomi muscolari e più esposti a fenomeni di SAMS correlati ad interazioni farmacologiche.

I dati di letteratura concordano nell'affermare che i sintomi muscolari rappresentano il **principale ostacolo alla corretta assunzione di statine**; specifici studi di popolazione rilevano, infatti, che la comparsa di SAMS è correlata sia ad una riduzione della persistenza alla terapia a due anni (-75%) sia dell'aderenza (-46%)^{3,4}. Inoltre, è interessante rilevare come questi dati rispecchino i valori registrati anche nella Regione Veneto dove il 52% degli utilizzatori di statine sembra non essere aderente⁵.

A questo proposito, è importante sottolineare come la mancata aderenza/persistenza alla terapia ipocolesterolemizzante sia associata ad un significativo incremento di eventi cardiovascolari. In particolare, una recente metanalisi rileva che i pazienti non aderenti alla terapie con statine presentano una frequenza di eventi cardiovascolari superiore del 15% rispetto ai soggetti aderenti⁴.

Alla luce dei dati sopraindicati risulta pertanto fondamentale, soprattutto nella Medicina Generale, effettuare una puntuale diagnosi di SAMS nei pazienti in terapia con statine al fine di intraprendere le azioni più opportune per migliorare l'aderenza terapeutica. Pur essendo presenti in letteratura diversi algoritmi per la diagnosi e il trattamento dei SAMS, in questo articolo si farà soprattutto riferimento al documento di consenso pubblicato nel 2015 dall'*European Atherosclerosis Society* (EAS)⁶.

QUALI SONO I SINTOMI MUSCOLARI ASSOCIATI ALLE STATINE E QUAL È LA LORO FREQUENZA?

In assenza di una classificazione standardizzata il documento EAS, pur evitando di utilizzare il termine di "intolleranza", suggerisce di classificare i SAMS sulla base dei sintomi e dei livelli plasmatici di creatinichinasi, CK (*Tabella 1*).

Nella maggior parte dei casi questi sintomi compaiono in assenza di alterazioni dei livelli plasmatici di CK (**mialgie**) con una frequenza, riportata dagli studi osservazionali, pari al 10-15%⁷. Aumenti modesti di CK possono, tuttavia, essere osservati anche in assenza di mialgia.

Per i casi di SAMS con livelli di CK >10x LSN si utilizza il termine di **miopatia** (o miosite), la cui incidenza si attesta approssimativamente in 1 caso su 10.000/anno (per le dosi di statine normalmente utilizzate). Infine, la **rabdomiolisi** rappresenta la forma più grave di SAMS che si manifesta clinicamente con elevati valori di CK (>40x LSN), mioglobinememia e/o mioglobinuria e insufficienza renale. La rabdomiolisi indotta da statine è un evento piuttosto raro con un'incidenza, rilevata dagli studi clinici, di 1 caso su 100.000/anno. La fisiopatologia dei SAMS rimane a tutt'oggi piuttosto elusiva sebbene siano stati proposti diversi meccanismi in proposito (*Box 1*).

Tabella 1. Definizione e frequenza dei sintomi muscolari associati alla terapia con statine⁶

Sintomi ^(*)	Biomarcatore ^(#)	Commento	Frequenza
Sintomi muscolari	Valori CK normali	Comunemente definita "mialgia"; rapporto causale con statine non sempre certo ed evidente	
Sintomi muscolari	CK < 4x LSN oppure CK 4-10x LSN	La comparsa di sintomi associati ad un modesto aumento di CK è generalmente riconducibile ad attività fisica o a un aumento della stessa ma può essere correlato alla statina. In alcuni casi può indicare un aumentato rischio di problemi muscolari più significativi	10-15%
Sintomi muscolari	CK >10x LSN	Definita "miopatia" o "miosite". Dolore muscolare intenso, prossimale con perdita di forza. Può essere presente una patologia muscolare preesistente	1:10.000/anno
Sintomi muscolari	CK >40x LSN	Definita "rabdomiolisi" se accompagnata da riduzione della funzionalità renale e/o mioglobinuria	1:100.000/anno
Assenti	CK <4x LSN	Rilievo accidentale di aumento di CK in corso di terapia con statina	-
Assenti	CK >4x LSN	Quadro di incerto significato clinico	-

Legenda:
 (*) Sintomi muscolari = dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi
 (#) CK = creatininasasi; LSN = limite superiore alla norma

Box 1. Statine & SAMS: possibili meccanismi⁸

Attualmente, il meccanismo attraverso cui le statine possono indurre danno muscolare rimane ancora da chiarire sebbene siano stati proposti diversi meccanismi fisiopatologici. Una delle principali ipotesi suggerisce che l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, indotta dalla statine, determini una diminuzione dei livelli di mevalonato con conseguente riduzione nella produzione sia del colesterolo endogeno (effetto terapeutico) sia di altri prodotti intermedi necessari per la corretta funzionalità della cellula muscolare (es. proteine prenilate, coenzima Q10). In particolare, tale inibizione sarebbe responsabile di alterazioni a carico dei mitocondri (riduzione dell'attività della catena respiratoria), del reticolo sarcoplasmatico (aumento dei livelli intracellulari di Ca²⁺), del sarcolemma (lisi della membrana) e, infine, modificazioni dell'espressione genica e induzione di apoptosi.

COME EFFETTUARE UNA DIAGNOSI DI SAMS NELLA PRATICA CLINICA?

Nella pratica clinica è difficile stabilire una diagnosi certa di SAMS a causa della soggettività dei sintomi e dell'assenza di test diagnostici validati. Il documento della Società Europea dell'Aterosclerosi sottolinea che una diagnosi di SAMS dovrebbe considerare i seguenti aspetti:

1. Tipologia dei sintomi muscolari: nella maggior parte dei casi, la presenza di SAMS viene percepita dal paziente come una sostanziale impossibilità a proseguire la terapia per la comparsa di sintomi invalidanti in quanto interferisce in modo inaccettabile con le normali attività quotidiane (es. comparsa di dolore e/o debolezza muscolare e/o presenza di crampi).

In particolare, i pazienti possono presentare sintomatologia dolorosa muscolare persistente, simmetrica, con tipico interessamento della muscolatura prossimale degli arti, spesso associata a rigidità e astenia. La presentazione clinica di questi sintomi ha intensità molto variabile e, **nella gran parte dei casi, si verifica in assenza di qualsiasi alterazione a carico dei livelli plasmatici di CK.**

2. Associazione temporale: la manifestazione di SAMS avviene e più frequentemente all'inizio del trattamento (4-6 settimane) ma, in un ristretto numero di pazienti, può comparire anche dopo alcuni anni. La correlazione tra statine e SAMS può essere confermata dall'interruzione temporanea della terapia (scomparsa dei sintomi) e dal successivo "re-challenge" o riavvio del trattamento (ricomparsa dei sintomi). Generalmente, i sintomi si manifestano più rapidamente quando il re-challenge viene effettuato con la medesima statina.

3. Aumento della dose di statina o introduzione nella terapia di farmaci interagenti: benché tutte le statine possano determinare la comparsa di SAMS, la manifestazione di questi sintomi è più frequentemente associata con un aumento del dosaggio della statina o con l'introduzione nella terapia di farmaci interagenti. Poiché le statine possono presentare un diverso profilo farmacocinetico, le interazioni sono più frequenti in caso di contemporaneo impiego di farmaci in grado di aumentare i livelli plasmatici delle stesse. In particolare, le statine con estensivo metabolismo da parte degli enzimi citocromiali (CYP-450), quali lovastatina e simvastatina, sono maggiormente coinvolte nelle interazioni in caso di concomitante uso di inibitori citocromiali. Altri tipi di interazioni possono invece interessare i trasportatori anionici (OATP1B1) o la P-glicoproteina.

Tabella 2. Principali farmaci che interagiscono con le statine^{9,10}

Farmaco interagente	Consiglio
Fibrati (fenofibrato, gemfibrozil)	Fenofibrato: possibile terapia con statine ma consigliato periodico controllo di CK. Gemfibrozil: non utilizzare statine.
Immunosoppressori (es. ciclosporina)	Preferibile non utilizzare statine
Antifungini azolici (es. fluconazolo, itraconazolo)	Preferibile non utilizzare statine in corso di terapia
Antibiotici macrolidi (es. eritromicina, claritromicina)	Preferibile non utilizzare statine in corso di terapia
Inibitori della proteasi (es. ritonavir, atazanavir, tipranavir)	Possibile terapia con pravastatina
Amiodarone	Preferibile non utilizzare simvastatina o lovastatina
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem, amlodipina)	Preferibile non utilizzare simvastatina
Ranolazina	Preferibile non utilizzare simvastatina

QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI A SAMS?

Diversi fattori di rischio possono contribuire alla comparsa di SAMS (Tabella 3) e sono riconducibili principalmente alle seguenti variabili:

- 1. Dose impiegata:** gli effetti indesiderati da statine sono dose dipendenti e sono riscontrabili soprattutto in occasione di un "trattamento intensivo" (ad alte dosi).
- 2. Fattori endogeni:** es. basso indice di massa corporea, età avanzata, presenza di deficit genetici o patologie concomitanti.
- 3. Fattori esogeni:** es. incremento dello sforzo fisico, abuso di alcool, presenza di interazioni farmacologiche dovuti a nuovi farmaci introdotti nella terapia, utilizzo di succo di pompelmo o mirtillo.

Tabella 3. Fattori di rischio associati alla comparsa di SAMS

Fattori antropometrici	Età > 80 anni Sesso femminile Ridotto indice di massa corporea Etnia asiatica
Patologie concomitanti	Infezioni acute o trauma severo Ipotiroidismo (non trattato o non correttamente trattato) Insufficienza renale moderata-grave (eGFR < 60 ml/min) Insufficienza epatica o ostruzione biliare Trapianto d'organo HIV Diabete mellito Deficienza di vitamina D
Interventi chirurgici	Interventi chirurgici maggiori (raccomandata una sospensione della statina)
Fattori anamnestici	Anamnesi di SAMS indotta da statine o da altri agenti ipolipemizzanti Anamnesi di aumenti di CK > 10x LSN in assenza di cause specifiche Progresso dolore muscolare/tendineo in assenza di cause specifiche
Fattori genetici	Malattie muscolari metaboliche congenite (es. miopatie congenite, deficit di carnitina) Polimorfismi a carico dei citocromi P-450 o dei trasportatori OATP1B1
Altri fattori	Aumento significativo dell'attività fisica Presenza di interazioni farmacologiche (v. Tabella 2) Eccessivo utilizzo di succo di pompelmo o mirtillo Abuso di alcool o di sostanze stupefacenti (es. cocaina, eroina)

QUALI AZIONI INTRAPRENDERE IN PRESENZA DI ELEVAZIONE DI CK E/O SAMS?

In caso di comparsa di SAMS, il documento della Società Europea dell'Aterosclerosi suggerisce il percorso schematizzato nella Figura 1, declinando le modalità di gestione del paziente sulla base dei livelli di CK e del rischio cardiovascolare globale del paziente (Box 2).

Box 2. Valutazione del rischio CV di un paziente e valori di LDL desiderabili¹²

Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi modelli per la stima del rischio CV totale. Il modello **Systematic CO**ronary Risk Evaluation (SCORE), utilizzato dalle linee guida ESC/EAS, stima il "rischio di sviluppare un evento CV fatale in un arco temporale di 10 anni". Anche se il rischio CV fa parte di un continuum il modello SCORE, associato ad una puntuale anamnesi clinica, permette una stratificazione del livello del rischio di ogni soggetto nelle seguenti 4 quattro classi:

Rischio BASSO. Questi pazienti presentano un rischio <1% di incorrere nei successivi 10 anni in un evento CV.

Rischio MODERATO. Sono i soggetti che presentano uno score compreso tra l'1-4%: valore desiderato di LDL <115 mg/dl.

Rischio ELEVATO. In questa categoria rientrano i seguenti soggetti: pazienti con punteggio all'algoritmo SCORE $\geq 5\%$ e <10%; pazienti con forme di dislipidemia familiari e quelli con severa ipertensione: valore desiderato di LDL <100 mg/dl.

Rischio MOLTO ELEVATO. In questa categoria, oltre ai pazienti con punteggio all'algoritmo SCORE $\geq 10\%$, rientrano anche i soggetti con: patologia CV, bypass aorto-coronarico, pregresso stroke ischemico, arteriopatia periferica degli arti inferiori, diabete, insufficienza renale cronica (eGFR <60 ml/min/1,73 m³): valore desiderato di LDL <70 mg/dl.

In ogni caso è importante considerare anche quanto segue:

- ◆ La maggior parte dei pazienti presenta sintomi muscolari in assenza di alterazioni dei parametri di laboratorio o con lievi/moderati aumenti di CK.
- ◆ Prima di intraprendere una sospensione/modificazione della terapia con statine è sempre necessario escludere fattori modificabili associati ad un aumento del rischio di SAMS (Tabella 3).
- ◆ In caso di sospetta SAMS, è sempre consigliabile una temporanea sospensione della terapia con la statina ("washout") seguita da una ripresa ("re-challenge") allo scopo di definire con certezza l'associazione causale dei sintomi muscolari con il farmaco.
- ◆ Circa il 90% dei pazienti che manifestano SAMS ad una statina sono successivamente in grado di tollerare una statina alternativa.

1. Cosa fare in pazienti senza sintomi muscolari con elevazione di CK:

In assenza di sintomi, un aumento temporaneo di CK potrebbe essere attribuibile ad un rilievo accidentale. È necessario ripetere l'esame ed escludere eventuali fattori di rischio correlati, quali la presenza di ipotiroidismo, di interazioni farmacologiche (Tabella 2) o un aumento dell'attività fisica.

Anche in assenza di sintomi muscolari, se i valori di CK sono $\geq 4x$ LSN occorre sospendere per almeno 6 settimane la statina (o comunque fino a normalizzazione della CK) e valutare la necessità di proseguire la terapia. Se necessario, provvedere all'eventuale somministrazione di un'altra statina a basse dosi.

2. Cosa fare in pazienti con sintomi muscolari e valori di CK <4x LSN

◆ **Pazienti con basso rischio CV:** riconsiderare l'effettiva necessità di continuare la terapia con statine al fine di valutare se i target terapeutici desiderati possono essere raggiunti attraverso l'implementazione di corretti stili di vita (es. cessazione dal fumo, controllo pressorio, adozione di una dieta mediterranea). Se la statina è necessaria, sospendere la terapia per **2-4 settimane** e, alla risoluzione dei sintomi/anomalie della CK, **riprendere l'impiego** con la stessa statina a basse dosi oppure con un'altra statina seguendo lo schema riportato nella Figura 1.

◆ **Pazienti con elevato rischio CV:** la terapia con statine è sempre raccomandata in quanto i benefici superano i rischi correlati a SAMS. È consigliabile la sospensione della terapia per **2-4 settimane** seguita da un **re-challenge** con una statina alternativa oppure con la stessa utilizzata a basse dosi o a dosaggio normale con schema di somministrazione a giorni alterni oppure 1-2 volte la settimana. Infine, qualora non si raggiunga il target terapeutico desiderato utilizzando la massima dose di statina tollerata dal paziente, può essere utile ricorrere al ricorso ad altri farmaci ipolipemizzanti.

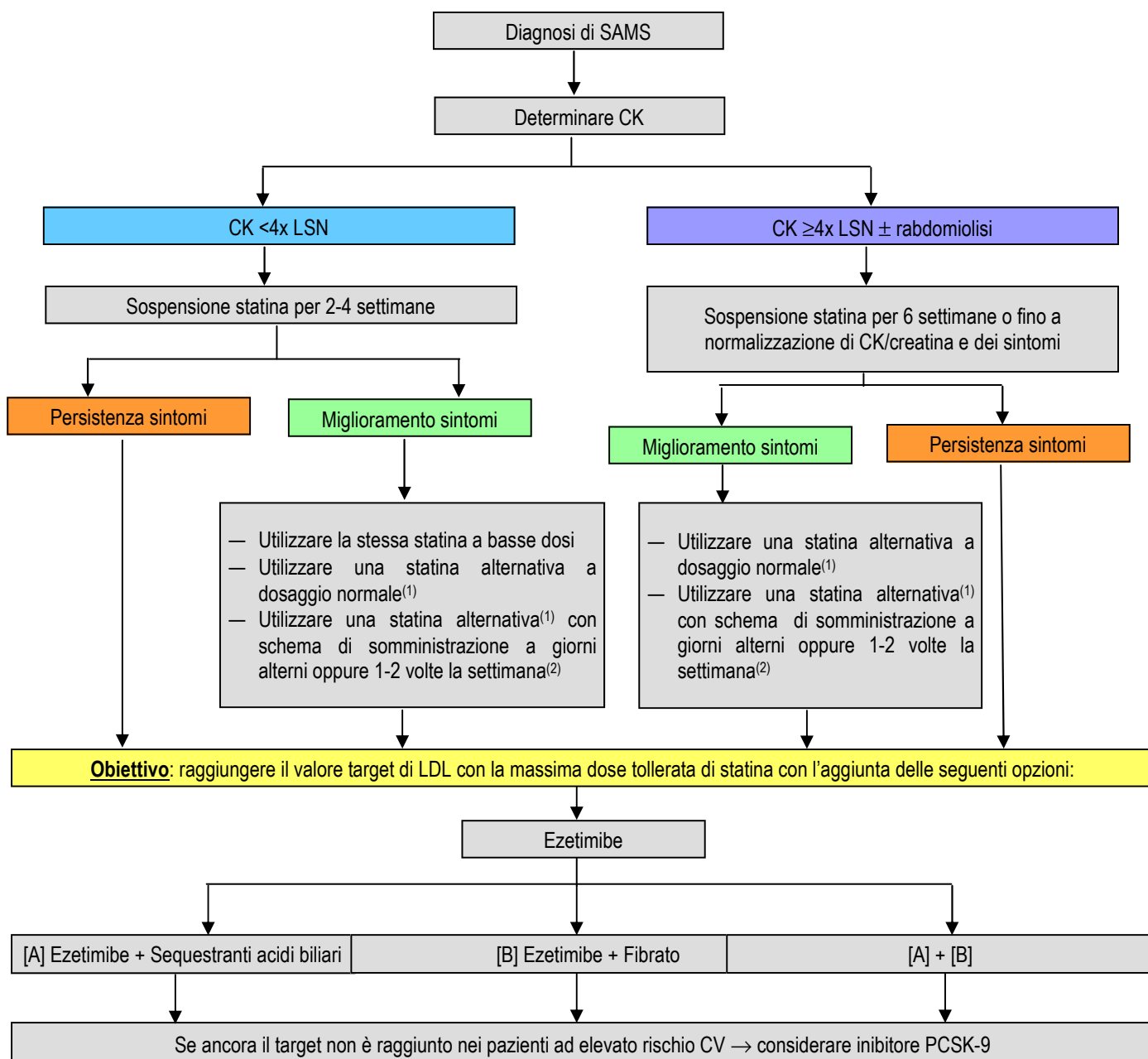
3. Pazienti con sintomi muscolari e valori di CK $\geq 4x$ LSN

◆ **Pazienti con basso rischio CV:** riconsiderare l'opportunità di continuare la terapia. Se la statina è necessaria, sospendere la terapia per **6 settimane** e, alla risoluzione dei sintomi/anomalie della CK, riprendere ad utilizzare un'altra statina seguendo lo schema riportato nella Figura 1.

◆ **Pazienti con elevato rischio CV:**

la **terapia con statine è sempre raccomandata** in quanto i benefici superano i rischi correlati a SAMS. È consigliabile la sospensione della terapia per almeno **6 settimane**, o comunque fino a normalizzazione dei valori di CK e dei sintomi, seguita da un **re-challenge** con una statina a lunga emivita (atorvastatina o rosuvastatina) utilizzata a basse dosi oppure a dosaggio normale con schema di somministrazione a giorni alterni oppure 1-2 volte la settimana. Infine, qualora non si raggiunga il target terapeutico desiderato utilizzando la massima dose di statina tollerata dal paziente, può essere utile il ricorso ad altri farmaci ipolipemizzanti.

Figura 1. Percorso seguito per la gestione di SAMS (modificato da Stroes ES e coll.)



Legenda:

- (1) Preferibili statine a lunga emivita quali atorvastatina o rosuvastatina.
- (2) Nonostante le limitate evidenze a disposizione, alcuni studi evidenziano che una terapia a giorni alterni oppure con schema 1-2 volte la settimana è in grado di ridurre i valori di LDL del 12-38%. Questo trattamento risulta tollerato in circa il 70% dei soggetti con SAMS¹¹

QUALI SONO LE POSSIBILI ALTERNATIVE NEI PAZIENTI CON SAMS?

In caso di pazienti ad **alto rischio CV** che presentano un target di LDL superiore rispetto a quelli desiderati nonostante una terapia con statina alla massima dose tollerata, dovrebbero essere considerati, in aggiunta o in alternativa, gli agenti ipolipemizzanti di seguito riportati.

Ezetimibe: questo farmaco, attraverso l'inibizione di una specifica proteina di trasporto localizzata nell'orletto a spazzola degli enterociti, è in grado di inibire l'assorbimento del colesterolo introdotto con la dieta. L'ezetimibe riduce i livelli di LDL del 15-20% ed è, generalmente, ben tollerata.

Fibrati (es. fenofibrato, clofibrato): i fibrati sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di LDL del 15-20% nei soggetti con elevati livelli basali e senza ipertrigliceridemia. Non è consigliata la somministrazione di gemfibrozil in associazione a statine.

Sequestranti degli acidi biliari (es. colestiramina, colestipolo): questi farmaci sono in grado di ridurre i livelli di LDL del 15-25% a seconda del dosaggio utilizzato.

Acido nicotinico (o vitamina PP): ad elevate dosi (grammi) questa vitamina presenta un'azione ipolipemizzante attraverso l'inibizione della secrezione epatica di VLDL e conseguente riduzione dei livelli delle LDL di circa il 15-20%. I numerosi effetti collaterali (es. arrossamenti, palpazioni, disturbi gastrointestinali) ne limitano l'impiego nella pratica clinica.

Nutraceutici: in aggiunta ad una dieta a basso contenuto di acidi grassi saturi, il consumo di fibre viscosi (soprattutto *psyllum* alla dose di 10 gr/die) e alimenti ricchi di fitosteroli (2 gr/die) hanno dimostrato di ridurre i livelli di LDL rispettivamente del 7% e del 10%.

Terapie complementari: supplementi a base di coenzima Q10 o vitamina D **non** hanno dimostrato di ridurre i sintomi muscolari in pazienti con SAMS. Il riso rosso fermentato (*Monascus purpureus*) ha dimostrato di ridurre i livelli di LDL del 20-30%. Il suo effetto è in parte dovuto alla presenza di monocolina K, una sostanza simile alla lovastatina in grado di inibire la produzione di colesterolo endogeno anche se, potenzialmente, può determinare la comparsa di SAMS.

Inibitori di PCSK-9: evolocumab e alirocumab sono anticorpi monoclonali in grado di legare la proteina PCSK-9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) responsabile della degradazione dei recettori LDL a livello degli epatociti. Questi farmaci, pertanto, attraverso un aumento del turnover dei suindicati recettori sono in grado di ridurre i livelli delle LDL di circa il 40-70%. La rimborsabilità a carico del SSN degli inibitori di PCSK-9 è stabilita da AIFA limitatamente a particolari categorie di pazienti con elevato rischio CV solo su prescrizione di Centri autorizzati.

CONCETTI CHIAVE

- ◆ I sintomi muscolari associati all'uso di statine rappresentano il **principale ostacolo all'aderenza alla terapia** che, nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare, si correla ad un **aumento di eventi coronarici e della mortalità**.
- ◆ Nei pazienti in terapia con statine è necessario **monitorare periodicamente l'eventuale presenza di SAMS** valutando la natura dei sintomi, i valori di CK e l'associazione temporale con l'inizio della terapia, la modificazione del dosaggio o la presenza di eventuali interazioni farmacologiche.
- ◆ Nei pazienti con **basso rischio cardiovascolare** che manifestano SAMS è necessario riconsiderare l'effettiva necessità di continuare la terapia con statine e, nel caso, valutare se i target terapeutici desiderati possono essere raggiunti attraverso la sola implementazione di corretti stili di vita.
- ◆ Nei pazienti con **elevato rischio cardiovascolare** che manifestano SAMS è necessario provvedere ad un wash-out e riprendere la terapia con la massima dose di statina tollerata dal paziente utilizzando, nel caso, altri farmaci ipolipemizzanti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Hovingh GK, Gandra SR, McKendrick J et al. Identification and management of patients with statin-associated symptoms in clinical practice: a clinical survey. *Atherosclerosis* 2016; 245: 111-17.
2. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Exper P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8:S58-71.
3. Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al. Long-term persistence with statin treatment in a not for profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30:2167-79.
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2940-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv295.
5. Regione Veneto. Indicatori di appropriatezza prescrittiva ad elevato impatto di spesa (Obiettivo A.3.3 -ambito territoriale): gennaio-giugno 2017.
6. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on assessment, aetiology and management. *Eur Hearth J* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37:2999-3058; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
8. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscol Disord* 2014; 24:4-15.
9. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M et al. Position paper ANMCO: percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine. *G Ital Cardiol* 2016; 17(6):447-55.
10. Kellick KA, Botorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol* 2014; 8:S30-S46.
11. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacoter* 2013; 47:398-404.
12. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DELL' EDITORIALE PAG.1

1. Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 (PMID 29133356) doi: 10.1161/HYP.0000000000000065
2. Qaseem A et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: A clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 430-7
3. SPRINT Research Group: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16
4. Ioannidis JPA. Diagnosis and treatment of hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the real world. *JAMA* 2018, 319: 115-6
5. Bakris G., Sorrentino M. Redefining Hypertension — Assessing the New Blood-Pressure Guidelines. *New Engl J Med* 2018, 378: 497-9.
6. De Boer IH et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017, 40: 1273-84

DISTURBI DELLA SESSUALITÀ CON DONEPEZIL

P. Maimone
Farmacista
Verona

DONEPEZIL

A PHT RRL diagnosi e PT da centri specialistici; nota 85

Tutte le specialità e gli equivalenti

Tratto da **“Arznei-telegramm: Hypersexuality with Donepezil (ARICEPT®, generics); Dec. 2017”**

Disordini nel controllo degli impulsi come l'ipersessualità, la dipendenza da gioco o lo shopping compulsivo sono effetti avversi noti dei farmaci dopaminergici utilizzati per il trattamento della malattia di Parkinson come il pramipexolo. Questi disordini sono stati osservati anche con neurolettici atipici, in particolare con aripiprazolo. Medici francesi hanno recentemente segnalato ipersessualità in un uomo di 71 anni che assumeva l'inibitore della colinesterasi donepezil per il trattamento dell' Alzheimer.

Pochi giorni dopo l'inizio del trattamento la moglie ha osservato una libido insolita, frequente e inappropriata. Il comportamento dell'uomo si è normalizzato dopo l'interruzione del farmaco anti demenza¹⁻². L'ipersessualità nei pazienti trattati con donepezil è stata riportata più volte in letteratura: i pazienti, alcuni dei quali hanno più di 80 anni e la maggior parte dei quali sono donne, hanno sviluppato un aumento della libido, pensieri sessuali ossessivi e/o masturbazione compulsiva, tutti vissuti come estenuanti.

I sintomi sono comparsi nell'arco di pochi anni dall' assunzione dei farmaci, in un caso anche dopo l'aumento del dosaggio dell'inibitore della colinesterasi da 5 mg a 10 mg al giorno, e sono rapidamente scomparsi alla sospensione³⁻⁵. In due pazienti, i disturbi del comportamento sessuale si sono verificati di nuovo quando è stato fatto un nuovo tentativo di trattamento con donepezil^{3,5}.

Un paziente è stato successivamente trattato con una bassa dose di galantamina (8 mg / die) senza che si sia verificato questo evento avverso, ma ha interrotto il trattamento a causa di perdita dell' appetito³. Altre due segnalazioni di disturbi della sessualità indotti da donepezil , sono state registrate nel sistema di segnalazione spontanea francese nella primavera 2017. In entrambi i casi i sintomi si sono interrotti a seguito della sospensione del farmaco e si sono ripresentati quando il farmaco è stato ripreso¹.

Il database dell'OMS documenta 27 segnalazioni di aumento della libido, nove casi d'ipersessualità e nove di comportamenti sessuali inappropriati legati al farmaco anti demenza⁶.

Per quanto ne sappiamo, non sono stati pubblicati report corrispondenti per gli altri due inibitori della colinesterasi, galantamina e rivastigmina. Il database dell'OMS comprende, tuttavia, sette segnalazioni di aumento della libido e quattro di ipersessualità per la rivastigmina⁶.

Entrambi i farmaci anti demenza sembrano essere usati meno frequentemente del donepezil. Il meccanismo dei disturbi sessuali indotti da donepezil non è chiaro.

Si ipotizza che vi sia una stimolazione diretta del desiderio sessuale da parte dell'acetilcolina ed un aumento del rilascio di dopamina in certe regioni dell'encefalo causata dagli inibitori della colinesterasi¹.

Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei tre farmaci anti-demenza attualmente non si fa menzione di questo effetto avverso.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. RIQUET, L. et al.: *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2017; 31 (Suppl. 1): 58 (abstract PS1 - 033)
2. *La Revue . Precrire* 2017; 37: 830
3. SEGREC, N. et al.: *Psychogeriatrics* 2016; 16: 70-2
4. CHEMALI, Z.: *Prim. Psychiatry* as at 1 July 2003
5. LO COCO, D. et al.: *J. Clin Psychopharmacol.* 2010; 30: 221-2
6. WHO: *VigiAccess*, accessed Dec 2017; <http://www.vigiaccess.org>

OLMESARTAN E RISCHIO DI ENTEROPATIA “SPRUE-LIKE”

Tutte le specialità e gli equivalenti

Classe A RR

Tratto da: **Worst Pills, Best Pills News: Do Not Use Olmesartan for High Blood Pressure; January 2018** ◆ vol. 24, n. 1

Non utilizzare Olmesartan per trattare l'ipertensione

Olmesartan è uno degli otto principi attivi appartenenti alla classe degli antagonisti dell'angiotensina II, conosciuti anche come “sartani”; è stato commercializzato in Italia nel 2005 per il trattamento dell'ipertensione negli adulti. Nel 2007 è entrato in commercio l'associazione con idroclorotiazide e nel 2011 l'associazione con amlodipina. Recentemente è anche disponibile la triplice associazione di olmesartan, idroclorotiazide ed amlodipina, non rimborsabile. Tutti i prodotti a base di olmesartan sono approvati solo per il trattamento dell'ipertensione.

Il gruppo di ricerca sulla salute dell'associazione di consumatori americana Public Citizen ha definito tutti i prodotti a base di olmesartan **da non usare** in quanto è stato dimostrato che olmesartan ha causato gravi eventi avversi gastrointestinali. Poiché per il trattamento dell'ipertensione sono disponibili numerosi farmaci ugualmente efficaci, sia sartani che non, e visto che olmesartan non offre alcun particolare beneficio in termini cardiovascolari, anche il solo rischio di eventi gastrointestinali supera i suoi benefici.

Eventi avversi gastrointestinali

E' stato dimostrato che l'Olmesartan causa un serio disturbo gastrointestinale noto come enteropatia *sprue-like*. I pazienti con questo disturbo mostrano infiammazione e danni principalmente a livello dei villi dell'intestino tenue, che svolgono un ruolo chiave nella digestione e nell'assorbimento del cibo. Il danno può anche coinvolgere stomaco e colon. I pazienti che ne sono affetti, di solito presentano diarrea cronica grave, malnutrizione e perdita di peso.

Il disturbo è chiamato enteropatia *sprue-like*, a causa della sua somiglianza alla celiachia causata dall'ingestione di glutine in persone sensibili a questa proteina. Tuttavia, diversamente dai pazienti con enteropatia *sprue-like* indotta da olmesartan, i pazienti con malattia celiaca migliorano la loro sintomatologia con una dieta priva di glutine.

Nel 2012, i ricercatori della Mayo Clinic hanno pubblicato un primo studio, documentando l'associazione esistente tra l'uso di olmesartan e l'enteropatia *sprue-like*. Hanno descritto 22 casi di pazienti trattati con olmesartan che sviluppavano diarrea cronica inspiegabile e perdita di peso, dopo mesi o anni che avevano iniziato il trattamento con Olmesartan. Altri sintomi includevano nausea, vomito, dolore addominale, gonfiore e stanchezza. Due terzi dei pazienti sono stati ricoverati.

Le biopsie del rivestimento dell'intestino tenue, in tutti i casi, hanno rivelato un processo infiammatorio ed un danno simile a quello osservato nei pazienti con malattia celiaca. La sospensione del trattamento con olmesartan ha comportato la risoluzione o il miglioramento dei sintomi per tutti i 22 pazienti, suggerendo fortemente che il disturbo era indotto dal farmaco.

Nel 2013, la FDA ha emesso un avviso di sicurezza sul farmaco, concludendo che Olmesartan “può essere” causa di “enteropatia *sprue-like*”. Le evidenze per questa conclusione includono, oltre lo studio della Mayo Clinic, un secondo studio condotto dalla Columbia University Medical Center, che ha descritto altri 16 casi di enteropatia *sprue-like* collegata all'utilizzo di Olmesartan ed altri 23 casi gravi di enteropatia riportati dalla FDA in pazienti trattati con olmesartan, che provenivano dalla segnalazione del Database FAERS (FDA Adverse Event Reporting System).

Come per i pazienti della Mayo Clinic, anche quelli della Columbia University e i casi segnalati alla FDA, sono tutti migliorati dopo la sospensione dell'olmesartan. Tra i 23 casi riportati dal database FAERS, 10 pazienti hanno avuto una ricaduta dopo la riassunzione del farmaco. Tali ricadute forniscono le prove più forti per concludere che olmesartan causa l'enteropatia *sprue-like*.

L'FDA, analizzando i reclami delle assicurazioni sanitarie del 2013, ha mostrato che i pazienti che usavano Olmesartan da due o più anni presentavano un rischio significativamente più alto di avere una diagnosi di enteropatia *sprue-like* rispetto ai pazienti trattati con altri sartani oppure con 3 antiipertensivi di largo utilizzo.

Quando la FDA ha emesso nel 2013 il suo avviso sulla sicurezza di olmesartan, ha richiesto anche di aggiungere l'avvertenza relativa al rischio di enteropatia *sprue-like* nell' RCP del farmaco (riassunto delle caratteristiche del prodotto).

L'avvertenza inserita non rende però esplicita la conclusione a cui era giunta l'FDA ovvero che olmesartan provoca enteropatia *sprue-like*. Inoltre, non dice che questo disturbo può avere complicazioni potenzialmente fatali dovute a grave disidratazione e malnutrizione, inclusa l'insufficienza renale acuta che può richiedere dialisi e comparsa di anomalie elettrolitiche che portano spesso al ricovero ospedaliero.

Dal 2012, sono stati segnalati in letteratura più di 180 casi di enteropatia tipo *sprue-like*, attribuita ad olmesartan. Il numero effettivo di pazienti con questo disturbo è probabilmente molto più elevato a causa della sottosegnalazione dei casi meno gravi e, per alcuni pazienti, di una errata diagnosi di celiachia associata all'impiego di olmesartan.

Rischio comparato con altri sartani

Anche se sono stati segnalati alcuni casi di enteropatia *sprue-like* con altri sartani, le attuali evidenze indicano che il rischio di enteropatia è significativamente più alto con Olmesartan rispetto a tutti gli altri sartani.

La migliore evidenza viene dalla menzionata indagine del FDA sulle assicurazioni sanitarie nel 2013 e da un ampio studio osservazionale condotto in Francia e pubblicato nel 2016.

I ricercatori hanno analizzato le polizze assicurative dal 2007 al 2012 per 4,5 milioni di pazienti adulti residenti in Francia e che avevano iniziato il trattamento con un sartano o con un ACE inibitore e che non avevano pregressi disturbi di malattia celiaca o di malassorbimento intestinale. I ricercatori hanno valutato il rischio di ospedalizzazione per malassorbimento intestinale.

I risultati hanno mostrato che:

- ◆ Il rischio di ricovero per malassorbimento intestinale era più di tre volte maggiore per i pazienti che utilizzavano Olmesartan rispetto a quelli che utilizzavano altri sartani;
- ◆ Il rischio di ricovero per malassorbimento intestinale era 2,5 volte maggiore nei pazienti che utilizzavano olmesartan rispetto a quelli che utilizzavano ACE inibitori; il rischio non era aumentato nei pazienti che utilizzavano altri sartani rispetto ai pazienti che utilizzavano ACE inibitori;
- ◆ Il rischio di ricovero per malassorbimento intestinale aumentava in funzione della durata del trattamento con olmesartan. Rispetto ai pazienti che utilizzavano ACE inibitori, i pazienti che avevano utilizzato Olmesartan per meno di un anno non mostravano un aumento del rischio, mentre quelli che usavano Olmesartan per uno e due anni avevano un rischio quasi quadruplicato. Il rischio risultava essere più di 10 volte maggiore per chi usava il farmaco da più di due anni.

Cosa può fare il paziente:

- ◆ Se non stai assumendo Olmesartan, evita d'iniziare il trattamento con questo farmaco.
- ◆ Se attualmente stai assumendo olmesartan, consulta il tuo medico prima di interrompere il farmaco per valutare se passare ad un altro sartano o ad un altro farmaco per il trattamento dell'ipertensione.
- ◆ Mentre assumi altri sartani se si manifestano persistenti e gravi sintomi gastrointestinali, quali diarrea, perdita di peso e dolore addominale dovresti contattare il tuo medico. Qualora non vi siano altre cause per questi sintomi dovrebbe essere presa in considerazione una sospensione del farmaco.

SACUBITRIL-VALSARTAN E IPOTENSIONE

Entresto® A-PHT RRL Diagnosi e PT

Tratto da: **Quarter Watch. Safety signals for two novel drugs. Hypotension with sacubitril-valsartan (ENTRESTO) for heart failure. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). November 1, 2017. in www.ismp.org/quarterwatch/**

Quando la FDA nel luglio 2015 ha approvato la combinazione sacubitril-valsartan (ENTRESTO®), prodotta da Novartis (AIC in Italia Aprile 2016), costituiva una novità. Era il primo farmaco per il controllo della pressione sanguigna che agiva, per la parte relativa all'azione del sacubitril, inibendo la neprilisina, un enzima che regola processi biochimici nel rene, nei polmoni e nel cervello.

Quando al sacubitril viene aggiunto il valsartan, un antipertensivo con differente meccanismo d'azione il prodotto di questa combinazione ha prodotto esiti migliori, anche in termini di riduzione della mortalità, in una popolazione difficile da trattare come quella con insufficienza cardiaca cronica.

Tuttavia, il profilo di sicurezza di questo farmaco richiede un'attenta valutazione perché molti pazienti che hanno iniziato il trattamento con questa nuova associazione, hanno segnalato la comparsa di ipotensione, vertigini ed altre conseguenze abbastanza gravi da richiedere il ricovero ospedaliero.

Ulteriori indagini hanno mostrato che l'ipotensione era già un evento avverso noto, probabilmente sottostimato riscontrato nell'unico studio clinico registrativo che aveva coinvolto 8.442 pazienti ed aveva determinato l'approvazione del farmaco da parte di FDA.

Un secondo rischio potenziale, che non era stato considerato nello studio eseguito per la registrazione del farmaco, è legato al meccanismo d'azione di sacubitril, che essendo un inibitore dell'enzima neprilisina, potrebbe almeno su un piano teorico, aumentare il rischio di comparsa di malattia di Alzheimer, in quanto provoca un accumulo di proteina β -amiloide a livello cerebrale.

Sottostima degli eventi avversi

L'ampio studio sacubitril-valsartan aveva un'aspetto del disegno che limitava una accurata misurazione degli effetti avversi del farmaco sulla popolazione con scompenso cardiaco. Erano stati selezionati i pazienti che avevano le migliori possibilità di beneficiare del trattamento.

Prima di essere inclusi nello studio, i pazienti erano sottoposti ad una fase di run-in della durata di 6 settimane in cui erano trattati con entrambi i farmaci in studio (Entresto® vs Enalapril®) per valutare la tollerabilità del trattamento. Durante questa fase il 20% dei pazienti ha abbandonato lo studio a causa di problemi con uno o entrambi i farmaci, la maggiore parte degli abbandoni era dovuta ad eventi avversi correlati al trattamento.

Secondo i revisori della FDA, questi eventi avversi, potenzialmente sottostimati, includevano ipotensione, angioedema, elevati livelli di calcio e disfunzione renale.

Tasso di Eventi ipotensivi da sacubitril-valsartan

Dai dati pubblicati, emerge che il 14% dei pazienti trattati aveva manifestato ipotensione "sintomatica". Nel supplemento dello studio pubblicato on-line, che includeva tutti gli altri eventi ipotensivi, il tasso aumentava fino al 17,6%.

Quando il revisore FDA include tutti i sintomi correlati all'ipotensione, la percentuale sale al 24,4%. Per avere il valore complessivo occorre aggiungere anche il 5,1% dei pazienti che hanno manifestato ipotensione correlata al trattamento nella fase di run-in, raggiungendo così un tasso complessivo di eventi avversi del 29,5% (vedi tabella 1).

Adottando un'altra modalità di conteggio, risulterebbe che il 31,7% dei pazienti inclusi nel trial aveva avuto durante il periodo di trattamento un forte calo della pressione sistolica (≥ 30 millimetri Hg).

Tabella 1

Eventi e sintomi correlati all'ipotensione negli studi clinici di sacubutril/valsartan	%
Eventi avversi sintomatici	14.0
Altri eventi avversi ipotensivi	17.6
Con sintomi correlati all'ipotensione	24.4
Con gli eventi ipotensivi della fase "run-in"	29.5

I Dati FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)

Nei dodici mesi che hanno preceduto marzo 2017 sono state rilevate 6.770 segnalazioni di eventi avversi per sacubutril-valsartan, compresi 681 (10%) decessi e 4.131 (61%) casi senza gravi conseguenze cliniche.

Anche se le reazioni avverse clinicamente importanti osservate anche nel trial registrativo includevano insufficienza renale (n= 317; PRR = 3.19), angioedema (n = 152 PRR = 5.63) e iperkaliemia (n = 87; PRR = 11.51) gli eventi avversi più frequenti erano quelli correlati all'ipotensione (n = 1.684 PRR = 4.8). Si tratta del maggior numero di eventi ipotensivi rispetto a qualsiasi altro farmaco cardiovascolare valutato nello stesso periodo.

La numerosità delle segnalazioni relative agli eventi ipotensivi conferma le preoccupazioni dei revisori della FDA sul fatto che i risultati dello studio clinico, ottenuti su una popolazione accuratamente selezionata di pazienti, abbiano sottostimato il rischio d'ipotensione nella pratica clinica. Il rischio è così rilevante da stimare che 1 su 4 pazienti trattati con il farmaco potrebbe avere un evento ipotensivo.

NDR: Nel RCP italiano¹ (riassunto delle caratteristiche del prodotto), l'ipotensione risulta un effetto avverso molto comune, con una incidenza >1/10 trattati, ovvero >10%. Nelle avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego è riportato: "il trattamento non deve essere iniziato a meno che il valore della PAS sia ≥ 100 mmHg.

I pazienti con PAS <100 mmHg non sono stati studiati. Quando si inizia la terapia o durante la titolazione della dose di Entresto, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine.

Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di Entresto. Si deve considerare un aggiustamento del dosaggio dei diuretici, degli antipertensivi concomitanti e il trattamento di altre cause di ipotensione (es. ipovolemia).

E' più probabile che l'ipotensione sintomatica insorga se il paziente è stato volume depleto, es. da terapia diuretica, restrizioni saline dietetiche, diarrea o vomito.

La deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Entresto, tuttavia, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico di volume".

Legenda

PRR: Proportional reporting ratio è il rapporto tra la frequenza con cui viene segnalato un evento avverso specifico per il farmaco di interesse e la frequenza con cui lo stesso evento avverso è riportato per tutti i farmaci nel gruppo di confronto.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. ENTRESTO® Riassunto delle caratteristiche del prodotto (rcp) in https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001534_044558_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113

G.U. E NORMATIVA REGIONALE DAL 11.12.2017 al 10.03.2018

F. Schievenin
Farmacista
ULSS 1
Dolomiti

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

Sono stati individuati/aggiornati i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni farmaci.

● **Cabozantinib (Cabometix®)** indicato per il trattamento del carcinoma renale (RCC) avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Sono centri autorizzati i centri I livello HUB e i centri di II livello SPOKE.

Le UO individuate sono le UOC Oncologia di ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia), ULSS 5 Polesana (ex ULSS 18 Rovigo), ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza), Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar, AOUI Verona, IOV.

● **Acido Obeticolico (Ocaliva®)** indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva in combinazione con l'acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA.

Le UO individuate sono: ULSS 1 Dolomiti (UOC Gastroenterologia Feltre), ULSS 3 Serenissima (UOC Gastroenterologia Mestre), ULSS 4 Veneto Orientale (UOC Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva San Donà), ULSS 5 Polesana (UOC Gastroenterologia Rovigo), ULSS 6 Euganea (UOC Gastroenterologia Padova), ULSS 7 Pedemontana (S.C. Gastroenterologia Bassano del Grappa), ULSS 8 Berica (UOC Gastroenterologia Vicenza), ULSS 9 Scaligera (UOC Gastroenterologia San Bonifacio), AOUI di Verona (UOC Gastroenterologia A e USD Liver Unit), AO di Padova (UOC Gastroenterologia), Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar (UOC Gastroenterologia), Ospedale P. Pederzoli (UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva).

● **Sapropterina (Kuvan®)**: indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilketonuria (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento e per il trattamento dell'iperfenilalaninemia in pazienti adulti e pediatrici di qualsiasi età con carenza di tetraidropterina (BH4) che hanno mostrato una risposta al trattamento.

Le UO individuate sono: AOUI di Verona (UOC Pediatria, UOC Pediatria ad indirizzo diabetologico e malattie del metabolismo, UOC Pediatria ad indirizzo critico, UOC Endocrinologia, diabetologia e malattie del metabolismo) e AO di Padova (UOC Pediatria, UOC Malattie Metaboliche ereditarie).

● **Romiplostim (Nplate®)**: indicato in pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica che sono refrattari ad altri trattamenti (es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Le UO individuate sono: ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Medicina generale I Treviso), ULSS 8 Berica (UOC Ematologia Vicenza), AOUI Verona (Medicina generale a indirizzo immunoematologico ed emocoagulativo, UOC Ematologia), AO di Padova (UOC Medicina Generale a indirizzo Osservazione Rapida e Intensiva, UOC Medicina Generale a indirizzo Epatologico, UOC Ematologia).

● **Eletrombopag (Revolade®)**: indicato in pazienti di età superiore ad un anno affetti da porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica che sono refrattari ad altri trattamenti (es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Le UO individuate sono: ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Medicina Generale I Treviso), ULSS 8 Berica (UOC Ematologia Vicenza), AOUI di Verona (Medicina generale a indirizzo immunoematologico ed emocoagulativo, UOC Ematologia, UOC Pediatria), AO di Padova (UOC Pediatria, UOC Medicina Generale a indirizzo Osservazione Rapida e Intensiva, UOC Medicina Generale a indirizzo Epatologico, UOC Ematologia, UOC Clinica Pediatrica).

● **Trifluridina/Tipiracil (Lonsurf®)**: indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR.

Le UO individuate sono tutti i centri di I livello HUB e tutti i centri di II livello SPOKE.

● **Baricitrinib (Olumiant®)**: indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia. Olumiant può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Le UO individuate sono le UO di area reumatologica già individuate con decreto n. 105 del 08.08. 2017 – Allegato A.

● **Idobenone (Raxone®)**: indicato per il trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON).

Le UO individuate sono: ULSS 6 Euganea (UOC Oculistica Camposampiero), AO di Padova (UO Clinica Neurologica), AOUI Verona (UOC Neurologia A, UOC Neurologia B, UOC Oculistica).

● **Opicapone (Ongentys®)**: indicato come terapia aggiuntiva alle combinazioni di levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi in pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni.

Le UO individuate sono: ULSS1 Dolomiti (Neurologia Feltre e Belluno), ULSS2 Marca Trevigiana (Neurologia Castelfranco Veneto, Conegliano e Treviso), ULSS3 Serenissima (Ambulatori Neurologia, Neurologia Mestre e Venezia, SSD Malattia di Parkinson IRCCS San Camillo di Venezia, Neurologia Mirano, Ambulatorio Neurologia Chioggia), ULSS5 Polesana (Neurologia Rovigo, Ambulatorio Neurologia Adria), ULSS 6 Euganea (Neurologia Cittadella e Camposampiero, SSD Neurologia Piove di Sacco, SC Neurologia Padova, SS Neuropsicogeriatrica territoriale del Centro di Salute Mentale 1 Padova, Neurologia Conselve, Este, Monselice, Montagnana), ULSS 7 Pedemontana (UO Neurologia Bassano del Grappa, Ambulatorio Neurologia Asiago, Neurologia Santorso), ULSS 8 Berica (Neurologia Arziagnano, Neurologia Vicenza, Neurologia Casa di cura Villa Margherita di Arcugnano), ULSS 9 Scaligera (Neurologia San Bonifacio, Legnago, Bussolengo, Ambulatorio malattia di Parkinson e sindromi extrapiramidali Verona, Ospedale P. Pederzoli di Peschiera Del Garda (Neurologia), Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negar (Neurologia), AO di Padova (UOC Clinica Neurologica, Centro Regionale Invecchiamento Cerebrale c/o Clinica Medica 1), AOUI di Verona (Neurologia A).

● **Carfilzomib (Kyprolis®)**: in associazione o con lenalidomide e desametasone o con solo desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Le UO individuate sono: i Centri di I, II e III livello.

I centri di I livello sono: UOC Ematologia Treviso (ULSS2 Marca Trevigiana), Vicenza (ULSS8 Berica), Mestre (ULSS3 Serenissima), AO di Padova e AOUI di Verona.

I centri di II livello sono: UOSD Ematologia Belluno (ULSS1 Dolomiti) e Camposampiero (ULSS6 Euganea), UOC Ematologia Asolo (ULSS2 Marca Trevigiana), UOC Oncologia e Ematologia Oncologica Mirano (ULSS3 Serenissima), UOC Oncologia con ematologo presente IOV, UOSD Oncoematologia Rovigo (ULSS5 Polesana).

I centri di III Livello sono: UOC Oncologia Vittorio Veneto (ULSS 2 Marca Trevigiana), Chioggia (ULSS 3 Serenissima), Padova, Este (ULSS 6 Euganea), Legnago (ULSS9 Scaligera), Oncologia Medica Bassano del Grappa (ULSS 7 Pedemontana), Montecchio Maggiore e Valdagno (ULSS 8 Berica), UOC Medicina Interna/Amb Ematologia Thiene (ULSS 7 Pedemontana) e Mirano (ULSS3 Serenissima), UOSD Oncologia Bussolengo (ULSS9 Scaligera).

● **Ruxolitinib (Jakavi®)** indicato per il trattamento di pazienti adulti con policitemia vera che sono resistenti o intolleranti a idrossiurea. Sono autorizzate le UO dei centri di I e II livello (per l'elenco vedi farmaco carfilzomib - Kyprolis®).

Decreti n.142 e n.143 del 13.12.2017

Decreti n.146, n.148 e n.149 del 21.12.2017

Decreto n. 11 del 30.01.2018

Decreti n. 13, n.14, n.15 e n.24 del 02.02.2018

Legge 648/96

A partire dal 30.12.2017 è aggiornato l'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 con l'estensione al biosimilare delle indicazioni relative al medicinale rituximab.

A partire dal 06.03.2018 il medicinale pegasparginasi (Oncaspar) è escluso dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento in prima linea di pazienti pediatrici/giovani/adulti affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA).

Determina del 20.12.2017 in G.U. n. 302 del 29.12.2017

Determina del 23.02.2018 in G.U. n. 53 del 05.03.2018

Erogazione Farmaci Extra L.E.A. – Carezza Cannabis uso medico

Si riscontra la carezza di infiorescenze di cannabis ad uso medico. Il Ministero della Salute ha comunicato che sarà autorizzata l'importazione in Italia di quote di cannabis da conferire allo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ai fini della trasformazione e distribuzione presso le farmacie.

È stata avviata una procedura di gara per la fornitura a livello nazionale di 100kg di infiorescenze di cannabis ad uso medico di grado farmaceutico per soddisfare le esigenze del suddetto stabilimento. È necessario che i Servizi Farmaceutici e le Farmacie Ospedaliere diano opportune informazioni ai pazienti che si mettono in contatto con tali strutture.

Nota regionale prot. n. 432 del 02.01.2018

Erogazione farmaci extra LEA: www.regione.veneto.it/web/sanita/erogazione-farmaci-extra-lea

Scheda di prescrizione cartacea dei farmaci biologici per la Spondiloartrite Assiale non radiografica

La determina AIFA del 22.11.2017 introduce la **scheda di prescrizione cartacea** per l'utilizzo delle specialità medicinali a base di **adalimumab (Humira®)**, **certolizumab (Cimzia®)**, **entanercept (Benpali®, Enbrel®)**, **golimumab (Simponi®)** per l'indicazione Spondiloartrite Assiale non radiografica.

A partire dalla data di entrata in vigore del provvedimento, gli eventuali registri di monitoraggio AIFA si intendono chiusi e pertanto non più validi se utilizzati per la prescrizione a nuovi pazienti. Per i pazienti già in trattamento la nuova scheda di prescrizione verrà applicata solo a seguito della rivalutazione del medico.

Determina 22.11.2017 in G.U. n. 53 del 05.03.2017

Scheda di prescrizione cartacea dei farmaci biologici per la Colite Ulcerosa

La determina AIFA del 19.02.2018 introduce la **scheda di prescrizione cartacea** per l'utilizzo delle specialità medicinali a base di **adalimumab (Humira®)**, **golimumab (Simponi®)**, **infliximab (Flixabi®)**, **Inflixtra®**, **Remicade®**, **Remsima®** e **vedolizumab (Entyvio®)** indicate per il trattamento della Colite Ulcerosa.

A partire dalla data di entrata in vigore del provvedimento, gli eventuali registri di monitoraggio AIFA si intendono chiusi e pertanto non più validi se utilizzati per la prescrizione a nuovi pazienti.

Per i pazienti già in trattamento la nuova scheda di prescrizione verrà applicata solo a seguito della rivalutazione del medico.

Determina del 19.02.2018 in G.U. n. 53 del 05.03.2018

Modifica Nota AIFA 65

La determina AIFA del 02.03.2018, in vigore dal 09.03.2018, modifica la Nota AIFA 65 per la prescrizione a carico del SSN dei farmaci per la sclerosi multipla.

I farmaci della Nota risultano ora inseriti nel PHT – Prontuario della distribuzione diretta e potranno essere quindi dispensati in distribuzione diretta/distribuzione per conto in base alle disposizioni delle singole regioni.

Determina AIFA del 02.03.2018 in G.U. n. 56 del 08.03.2018

Aggiornamento Piano Terapeutico Incretine

Il Piano Terapeutico dei farmaci "incretino-mimetici" per il trattamento del diabete tipo 2, è stato aggiornato per Dulaglutide (Trulicity®) a seguito della nuova indicazione rimborsata dal SSN.

Tale provvedimento prevede l'associazione di Dulaglutide con insulina basale, sia nella duplice che nella triplice terapia.

L' insulina basale si aggiunge ai trattamenti già in essere quali: metformina, pioglitazone, sulfanilurea, per la duplice terapia e metformina in associazione a sulfanilurea o a pioglitazone, per la triplice terapia.

Determina AIFA 2037/2017

Determina 13.12. 2017 in GU n.6 del 9.01.2018

LURASIDONE CLORIDRATO

N05AE05, psicolettici, antipsicotici

LATUDA® SUNOVION

28 CPR 18,5 mg – prezzo al pubblico: 72.57 €

28 CPR 37 mg – prezzo al pubblico: 72.57 €

28 CPR 74 mg – prezzo al pubblico: 72.57 €

Classe A, Ricetta ripetibile 10 volte in 6 mesi - RR

Data dell'autorizzazione europea: 21/03/2014

Data AIC: 29/11/2017

Indicazioni: Latuda® è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti a partire dai 18 anni di età.

Posologia e modalità di somministrazione

Latuda® è efficace in un intervallo di dose compreso tra 37 e 148 mg una volta al giorno. La dose iniziale raccomandata è pari a 37 mg una volta al giorno, senza alcun aumento graduale della dose iniziale; la dose giornaliera massima non deve superare i 148 mg. Le compresse devono essere assunte una volta al giorno contestualmente ad un pasto, ogni giorno alla stessa ora per agevolare l'aderenza alla terapia. Gli aumenti della dose devono basarsi sul giudizio del medico e sulla risposta clinica osservata.

PUNTI CHIAVE

◆ Lurasidone è un antipsicotico di seconda generazione che blocca selettivamente gli effetti di dopamina e monoamina: si lega fortemente, bloccandoli, ai recettori dopaminergici D2 e ai recettori serotoninergici 5-HT_{2A} e 5-HT₇; blocca inoltre anche i recettori adrenergici α_{2c} e α_{2a}. Mostra inoltre un agonismo parziale al recettore serotoninergico 5HT-1A, mentre non si lega a recettori istaminergici né muscarinici¹.

◆ L'efficacia clinica di lurasidone è stata valutata attraverso 6 studi clinici multicentrici di fase III che hanno previsto la somministrazione di dosaggi variabili di lurasidone in pazienti adulti con diagnosi di schizofrenia che avevano in atto un episodio di esacerbazione acuto della malattia; i primi tre studi nel trattamento a breve termine degli episodi acuti; gli altri tre, con una durata dai 7-12 mesi, nel trattamento di mantenimento della schizofrenia.

◆ I primi tre trial (PEARL 1², PEARL 2³, PEARL 3⁴), avevano un disegno comune. Dopo un iniziale periodo di wash-out con placebo della durata di 3-7 giorni, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con lurasidone, a vari dosaggi, o con placebo per una durata complessiva di trattamento di 6 settimane. Due degli studi avevano anche un comparatore attivo (olanzapina 15 mg-PEARL 2 e quetiapina XR 600 mg-PEARL 3).

◆ L'endpoint primario di efficacia era stato definito, al termine della sesta settimana di trattamento, dalla variazione rispetto al valore basale dei punteggi totali della scala PANSS*. Sono stati definiti pazienti responders al trattamento quelli che avevano raggiunto una riduzione ≥ 20% del punteggio PANSS alla sesta settimana rispetto al valore basale.

◆ Il trattamento con lurasidone, al termine delle 6 settimane di studio, ha evidenziato rispetto al placebo un generale miglioramento della scala PANSS, tuttavia nel primo studio solo il dosaggio di 74 mg/die ha mostrato una differenza significativa rispetto al placebo (a differenza di quelli di 37 mg/die e 111 mg/die). Negli studi con controllo attivo (PEARL 2 e 3), anche i gruppi trattati con quetiapina e olanzapina hanno migliorato in maniera significativa il punteggio della scala totale PANSS. In termini di percentuale di pazienti responders, solamente nello studio PEARL 3 è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo. Non sembra evidenziarsi una chiara correlazione dose-risposta con il trattamento con lurasidone.

◆ I tre trial di lunga durata (D1050234⁵, D1050237⁶, D1050238⁷), hanno valutato l'efficacia di lurasidone a lungo termine nella prevenzione delle recidive, oppure la sicurezza (D1050237).

◆ Lo studio **D1050234**, estensione del PEARL 3, è uno studio di non inferiorità in doppio cieco rispetto a quetiapina XR (a lento rilascio). 292 pazienti hanno proseguito la terapia a cui erano stati precedentemente assegnati (151 con dosaggio flessibile di lurasidone compreso fra 37 e 148 mg/die, 85 con quetiapina a rilascio prolungato in un range di dosaggio tra 200 e 800 mg/die); i pazienti che erano stati inizialmente randomizzati a placebo nello studio PEARL 3 sono stati assegnati al trattamento con lurasidone (n=56). L'endpoint primario era il tempo di recidiva dei sintomi psicotici a 12 mesi. La probabilità di recidiva nel gruppo trattato con lurasidone è stata del 23.7% e del 33.6% tra quelli trattati con quetiapina XR⁵.

◆ Lo studio **D1050237** è uno studio in doppio cieco di non inferiorità rispetto a risperidone dove 629 pazienti con schizofrenia stabile da almeno 8 settimane, dopo un periodo di wash-out di 7 giorni, sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere lurasidone (range di dosaggio tra i 37 e i 111 mg/die, n=427) o risperidone (dai 2 ai 6 mg/die, n=202). L'endpoint primario dello studio era costituito dal numero di pazienti con eventi avversi, l'endpoint di efficacia invece era il tempo alla prima recidiva nei 12 mesi. La percentuale di pazienti con effetti avversi nel gruppo trattato con lurasidone è stato del 92.5% rispetto al 93.5% con risperidone.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Dalle evidenze disponibili lurasidone non apporta un beneficio aggiuntivo sia in termini di efficacia che di sicurezza rispetto alle terapie antipsicotiche già disponibili per il trattamento della schizofrenia nel paziente adulto. Il rapporto costo/beneficio rimane non favorevole rispetto alla maggior parte degli antipsicotici di utilizzo consolidato.

Per quanto riguarda gli effetti avversi gravi, hanno interessato il 10.98% con lurasidone dei pazienti e il 9.90% con risperidone. La probabilità di recidiva ai 12 mesi è stata del 26.5% con lurasidone e del 21% con risperidone (HR 1.31, 95%CI 0.87-1.97, $p=0.194$). Dal momento che il limite superiore del 95%CI è risultato superiore del margine prestabilito (1.6), la non inferiorità di lurasidone rispetto a risperidone non sembra essere dimostrata; tuttavia gli autori dello studio riportano che tale risultato non può essere interpretato, alla luce di un tasso di ricadute inferiore a quello previsto per entrambi i trattamenti nei 12 mesi di studio (35%)⁶.

◆ Lo studio **D1050238**, infine, è uno studio in doppio cieco controllato vs placebo della durata di 28 settimane per determinare l'efficacia di lurasidone nel trattamento di mantenimento in pazienti con schizofrenia. Dopo un periodo open-label per un massimo di 24 settimane dove tutti i pazienti in fase acuta venivano trattati con lurasidone (dose compresa tra 37 e 74 mg/die) fino a stabilizzazione della malattia e della dose del farmaco, i pazienti che avevano raggiunto la stabilità entravano in una fase in doppio cieco di sospensione della terapia della durata massima di 28 settimane dove i pazienti venivano randomizzati a lurasidone, alla stessa dose della fase open-label, oppure a placebo. L'endpoint primario era costituito dalla valutazione dell'efficacia di lurasidone nel mantenimento del controllo della malattia, definita dalla probabilità di ricaduta durante le 28 settimane che hanno costituito la fase in doppio cieco dello studio. La probabilità di recidiva è stata del 42.2% con lurasidone e del 51.2% con placebo ($p=0.039$)⁷.

◆ In termini di sicurezza, i dati degli studi a breve termine mostrano una percentuale di effetti avversi con lurasidone del 76.3% rispetto al 71% con placebo. Tra gli eventi avversi più frequenti con lurasidone risultano mal di testa (14.5%), acatisia (12.9%), nausea (10.1%), sedazione e sonnolenza rispettivamente nell'8.5% e 8.6%⁸.

◆ Dai dati provenienti dagli studi **a lungo termine** con controlli attivi, su un totale di 624 pazienti trattati con lurasidone, la percentuale di pazienti che ha riportato almeno un effetto avverso durante il trattamento è stata pari al 77.9% per lurasidone, al 70.6% per quetiapina XR e all'85.9% per risperidone⁸.

◆ Gli eventi avversi maggiormente frequenti associati al trattamento con lurasidone sono stati acatisia (13.6% vs 2.4% di quetiapina a lento rilascio e vs 8% di risperidone), nausea (13.3% vs 2.4% quetiapina a lento rilascio vs 11.1% risperidone) e insonnia (12.8% vs 9.4% quetiapina a lento rilascio vs 13.6% risperidone). Nel 10.1% dei pazienti trattati con lurasidone, nel 4.7% dei trattati con quetiapina a lento rilascio e nel 18.1% dei trattati con risperidone è stata riportata sonnolenza, mentre nel 9.9%, 1.2% e 14.1% dei pazienti trattati rispettivamente con lurasidone, quetiapina a lento rilascio e risperidone è stata riportata sedazione⁹.

◆ Una recente metanalisi¹⁰, che ha confrontato il profilo di efficacia e sicurezza di 15 diversi farmaci antipsicotici ha evidenziato che lurasidone è tra quelli con maggior rischio di effetti avversi di tipo extrapiramidale. Negli studi di fase 2 e 3 l'incidenza di almeno un sintomo extrapiramidale nei pazienti trattati con lurasidone è stata del 25.6%: tra questi, acatisia, parkinsonismo, tremore, distonia e irrequietezza. Nell'ambito della farmacovigilanza post-commercializzazione di lurasidone sono stati riportati 5 casi di ipersensibilizzazione, 26 casi spontanei di sindrome neurolettica maligna e 239 eventi di discinesia tardiva, 19 dei quali gravi.

◆ Negli studi a breve termine il 4.2% dei pazienti trattati con lurasidone ha avuto aumento di peso. Questa percentuale è aumentata al 7.4% negli studi a lungo termine. Percentuale comunque inferiore a quelle osservate nei pazienti trattati con i comparators attivi⁸.

◆ Lurasidone viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4; per questo la cosomministrazione di lurasidone con forti inibitori (quali ritonavir, ketoconazolo, boceprevir, claritromicina) e con forti induttori (quali iperico, carbamazepina, fenobarbitale) del CYP3A4 è controindicata. La co-somministrazione con medicinali che inibiscono moderatamente il CYP3A4 potrebbe aumentare l'esposizione a lurasidone, con un aumento stimato dell'esposizione di 2-5 volte; per questo motivo il succo di pompelmo deve essere evitato durante il trattamento con lurasidone. Quando co-somministrato con induttori lievi o moderati del CYP3A4, l'efficacia di lurasidone deve essere attentamente monitorata e può essere necessario un aggiustamento della dose¹.

Tabella 1: Prezzi mensili (per 30 giorni di terapia) per intervalli di dosaggio minimo e massimo di antipsicotico.

Farmaco	Posologia (intervallo minimo e massimo di dosaggio)	Prezzo mensile (30 giorni)
Lurasidone	37 - 148 mg/die	€ 52,2 – 104,4 ⁸
Olanzapina	5 – 20 mg/die	€ 0,4 – 0,8
Risperidone	2 - 6 mg/die	€ 0,66
Quetiapina	150 – 750 mg/die	€ 1,65 - 2,23
Aripirazolo	10 – 30 mg/die	€ 2,1 – 4,6
Clozapina	200 – 450 mg/die*	€ 5,9 – 13,4
Ziprasidone	80 - 160 mg/die	€ 37,7 – 75,4
Paliperidone	3 - 12 mg/die	€ 90,5 – 181,1

VISTO DAGLI ALTRI

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH¹¹:

Il trattamento con lurasidone viene raccomandato quando vengono soddisfatti i seguenti criteri:

- ◆ il paziente possiede controindicazioni al trattamento con un antipsicotico meno costoso
- ◆ oppure il paziente ha fallito al trattamento con un altro antipsicotico meno costoso per intolleranza o mancanza di risposta.

HAS FRANCE⁹:

Nel trattamento della schizofrenia nell'adulto, Latuda non apporta alcun vantaggio clinico rispetto agli antipsicotici attualmente disponibili.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE¹²:

Non sussistono prove di un beneficio aggiuntivo apportato da Latuda rispetto alle altre terapie disponibili (amisulpride, aripiprazolo, olanzapina, paliperidone, risperidone, quetiapina e ziprasidone) nei pazienti affetti da schizofrenia.

Legenda

*PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), una scala di valutazione validata composta da 30 parametri, suddivisi nelle tre sottoscale positiva, negativa e psicopatologica generale. Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio che va da assente (1) ad estremamente grave (7): il range totale della scala PANSS risulta di conseguenza compreso tra i 30 e 210 punti.

§ prezzo *ex-factory*

* range di dosaggio usuale di mantenimento

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Latuda – AIFA (08/01/2018)
2. Nasrallah HA et al., Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* 2013 May;47(5):670-7
3. Meltzer HY et al., Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2011;168(9):957-67
4. Loebel A et al., Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res.* 2013 Apr;145(1-3):101-9
5. Loebel A et al., Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res.* 2013 Jun;147(1):95-102
6. Citrome L et al., Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012 May;27(3):165-76
7. Tandon R et al., A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2016 Jan;30(1):69-77.
8. EPAR—Public Assessment Report. Latuda. In: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002713/WC500164684.pdf
9. HAS-France Transparency Committee – Latuda – Novembre 2014. In: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13782_LATUDA_PIC_INS_avis2_CT13782.pdf
10. Leucht S et al., Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
11. Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health – Common drug review: Lurasidone – Dicembre 2013 . In: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0331_complete_Latuda_Dec-24-13.pdf
12. Institute for Quality and Efficiency in Health Care – Lurasidone – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V – 2015. In: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a14-42-lurasidone-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6455.html>

ASSOCIAZIONE INSULINA DEGLUDEC E LIRAGLUTIDE

A10AE56, Insuline e analoghi per iniezione, ad azione prolungata

XULTOPHY® NOVO NORDISK

5 Penne 100 unità/ml + 3,6 mg/ml, soluzione iniettabile. € 224,78*
*prezzo ex factory iva esclusa

Classe A-PHT RRL, Diagnosi e piano terapeutico (Centri ospedalieri o specialisti internista, endocrinologo o geriatra).

Data dell'autorizzazione europea: 18.09.2014

Data AIC 27.09.2017

Indicazioni

Xultophy® è indicato per il trattamento di adulti affetti da **diabete mellito di tipo 2**, per migliorare il controllo glicemico in associazione con ipoglicemizzanti orali quando questi, in monoterapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP-1 [(glucagon-like peptide 1) estensione dell' indicazione EMA_ 2015] o con insulina basale, non permettano un controllo glicemico adeguato¹.

Posologia e modalità di somministrazione

Xultophy® si somministra **una volta al giorno per via sottocutanea**. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose del valore della glicemia a digiuno. Xultophy® si somministra a dosi unitarie (una dose unitaria contiene una unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide); la penna preriempita può erogare da 1 a 50 dosi unitarie in un'unica iniezione, con incrementi di una dose unitaria.

La dose massima giornaliera è di 50 dosi unitarie. In associazione a ipoglicemizzanti orali, la dose iniziale raccomandata di Xultophy® è di 10 dosi unitarie, considerando inoltre una riduzione della dose se aggiunto a sulfanilurea. La terapia con agonisti del recettore del GLP-1 deve essere interrotta prima di iniziare il trattamento con Xultophy®. Nel passaggio dalla terapia con insulina basale o GLP-1 a lunga durata di azione, la dose iniziale raccomandata di Xultophy® è di 16 dosi unitarie, con un attento monitoraggio del paziente¹⁻².

Popolazioni speciali

In pazienti anziani (≥65 anni) ed in pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o epatica, lieve o moderata Xultophy® può essere utilizzato, occorre però intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale. L'uso di Xultophy® non è raccomandato in pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o epatica severa. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Xultophy® nella popolazione pediatrica¹.

Modalità di somministrazione Xultophy® è somministrato esclusivamente per via sottocutanea¹.

PUNTI CHIAVE

Xultophy® è un'associazione a dose fissa costituita da insulina degludec e liraglutide; tale associazione possiede meccanismi di azione complementari nel migliorare il controllo glicemico. L'insulina degludec è un'insulina basale a lunga durata di azione, che forma multi-esameri solubili portando ad un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile; si lega specificamente al recettore dell'insulina umana inducendone gli stessi effetti farmacologici. Liraglutide è un analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), si lega al recettore del GLP-1 (GLP-1R) attivandolo, riducendo sia la glicemia a digiuno che nella fase post prandiale¹⁻².

◆ **L'efficacia clinica** dell'associazione insulina degludec_liraglutide è stata valutata attraverso 7 studi clinici³⁻¹⁰ di fase III che fanno parte dell'esteso "programma_dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes"(DUAL VIII si concluderà nel 2018). Alcuni di questi studi sono stati condotti in aperto, altri in doppio cieco. La durata degli studi è stata di 26 settimane, ad eccezione di DUAL VI/VII¹⁰ con una durata di 32 settimane.

◆ **L'outcome primario** per tutti gli studi era la variazione, rispetto al valore basale, dell'emoglobina glicata; gli **outcome secondari** includevano: la percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di emoglobina glicata ≤7%, la misurazione della glicemia a digiuno (FPG) e la riduzione di peso associata al trattamento. Nessuno degli studi ha valutato l'efficacia del farmaco nel prevenire le complicanze micro e macrovascolari del diabete.

IL NOSTRO GIUDIZIO

L'associazione insulina degludec_liraglutide non ha dimostrato vantaggi aggiuntivi rispetto ai trattamenti usati negli studi comparativi. Gli studi disponibili sono di breve durata e l'efficacia è stata dimostrata solo attraverso outcome surrogati. La sicurezza inoltre non è stata valutata in maniera adeguata negli anziani, che rappresentano la popolazione più sensibile agli effetti indesiderati quali l'ipoglicemia grave e/o sintomatica. L'incidenza di eventi avversi potrebbe risultare quindi più rilevante di quanto emerso negli studi registrativi. Il rapporto costo/beneficio risulta a nostro parere sfavorevole

◆ **La popolazione trattata** nei 7 trials³⁻¹⁰ (più di 4.500 pazienti) era relativamente giovane (50-60 anni), affetta da diabete mellito di tipo 2, già in trattamento con ipoglicemizzanti orali in monoterapia o in associazione; i pazienti al basale, presentavano un valore di emoglobina glicata compresa tra il 7-10% ed un valore di glicemia a digiuno FPG compreso tra 8-10 mmoli/litro ed un indice di massa corporea nel range di 37-40 kg/m².

Negli studi DUAL I/III/IV/VI³⁻⁷, i pazienti erano naive all'insulina, in DUAL II/V/VII⁸⁻¹⁰ i pazienti invece erano già in trattamento con insulina. Nel DUAL V⁹ la popolazione arruolata presentava inoltre comorbidità quali ipertensione ed iperlipidemie.

◆ Xultophy® è stato confrontato a monoterapie diverse: insulina degludec, insulina glargine, liraglutide e addirittura verso placebo (DUAL IV)⁶; nello studio DUAL VII il comparator è stato l'associazione d'insulina glargine con insulina aspart in bolo endovenoso¹⁰.

Nel trial DUAL VI⁷ è stato inoltre valutato e confrontato il profilo di sicurezza e di efficacia dell'associazione titolata una volta alla settimana, basata sulla media di due glicemie a digiuno versus 2 titolazioni settimanali basate sulla media di 3 glicemie a digiuno.

◆ **Efficacia:** I risultati relativi all'outcome primario hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa nel valore di emoglobina glicata rispetto ai vari comparators. Nel trial DUAL VI⁷ che coinvolgeva pazienti naive all'insulina, i quali erano trattati con Xultophy® si è osservato una riduzione nel valore di emoglobina glicata sovrapponibile in entrambi i gruppi (**tabella 1**).

Per gli outcome secondari, il valore della glicemia a digiuno (FPG) risultava diminuito significativamente nel gruppo trattato con Xultophy® rispetto al gruppo di confronto placebo, liraglutide e liraglutide/exenatide. In tutti i trials si è osservata una riduzione del peso corporeo attribuibile agli inibitori del GLP-1 (glucacon-like peptide 1). (**tabella 1**).

◆ **Sicurezza: le reazioni avverse totali** per Xultophy® erano minori rispetto a liraglutide (63% vs 73%) e leggermente maggiori se comparate con insulina degludec (63% vs 60%), con gli agonisti del GLP-1 (65.6% vs 63.4%), con insulina glargine [343.30(anno/pz) vs 286.40(anno/pz)] e con insulina glargine+ insulina aspart (33.33% vs 31.23%).

◆ **Le reazioni avverse gravi** per Xultophy® erano lievemente minori se comparate con liraglutide (2% vs 3%) e con insulina glargine (3.9% vs 6.7%); erano maggiori se comparate con gli agonisti del GLP-1 (3.1% vs 2.1%) e con l'associazione insulina glargine+ aspart (4.76% vs 3.95%).

Confrontando Xultophy® con insulina degludec in pazienti non naive all'insulina, le reazioni avverse gravi erano rispettivamente del 3.5% vs 5.5%.

◆ **I pazienti che hanno abbandonato lo studio** per reazioni avverse sono stati: 10 per Xultophy®, 2 per liraglutide e 2 per gli agonisti GLP-1. L'estensione del trattamento a 56 settimane⁴ raddoppia la frequenza di eventi avversi gravi; anche gli eventi avversi totali aumentano ma solo del 12%.

◆ **Gli eventi avversi comuni** erano di tipo gastrointestinale, quali nausea, vomito e diarrea, maggiormente occorsi nel gruppo liraglutide (41%) se confrontati con il gruppo Xultophy® (21%) o con i gruppi di altri comparators (5.38% glargine, 5.53% glargine+aspart).

◆ Nel gruppo trattato con Xultophy® si sono avuti 4 eventi di ipoglicemia grave vs 2 eventi nel gruppo degludec, 1 evento nel gruppo GLP-1, 1 evento nel gruppo glargine. Lo studio DUAL VII riporta il tasso di eventi di ipoglicemie gravi e/o sintomatiche confermate del 19.8% nel gruppo Xultophy® versus il 52.60% con l'associazione insulina glargine+aspart.

◆ Sono emersi in totale 2 casi di pancreatite nel gruppo Xultophy® ed 1 nel gruppo liraglutide.

◆ Si sono verificati 7 casi di neoplasia: 5 nel gruppo Xultophy®, 1 nel gruppo di GLP-1 ed 1 nel gruppo glargine+ aspart.

◆ Nel gruppo Xultophy® si sono avuti 9 eventi cardiovascolari maggiori; nei gruppi trattati con le varie insuline si è avuto 1 evento in ciascun gruppo.

◆ Nel gruppo trattato con insulina glargine + insulina aspart, si sono verificati eventi di retinopatia diabetica nella misura del 5.53% versus quelli osservati con Xultophy® nella misura del 3.57%.

◆ Esiste un potenziale rischio associato alla formulazione di Xultophy®: la formulazione in penna è graduata per la quantità di insulina e non per liraglutide con il possibile errore di una concomitante somministrazione di GLP1^{15,16}.

◆ A differenza dell'EMA, che ha approvato l'utilizzo del farmaco "per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali quando questi in monoterapia o in associazione con agonisti del recettore del GLP-1 o con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato", l'FDA ha approvato Xultophy®, in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico, per pazienti con diabete di tipo 2, non adeguatamente controllati con insulina basale o liraglutide¹⁶.

Tabella 1: Sinossi dell'efficacia

Pazienti naive all'insulina	Trattamento basale	Trattamento	Variazione Rispetto al basale				P (HbA1c)
			Riduzione HbA1c(%)	Riduzione FPG (mmoli/L)	Variazione Peso (Kg)	% pazienti (HbA1c <7%)	
Dual I ³	Metformina(80%) Metformina+Pioglitazone	Xultophy	1,9	3,60	-0,5	81	P<0,0001
		Ins.Degludec	1,4	3,60	+1,6	65	
		Liraglutide	1,3	1,70	-3,0	60	
Dual I estensione ⁴	Metformina Metformina+Pioglitazone	Xultophy	1,8	3,50	-0,4	78,2	P<0,0001
		Ins. Degludec	1,4	3,40	+2,3	62,5	
		Liraglutide	1,2	1,70	-3,0	56,5	
Dual III ⁵	Metformina(74%) Metformina+Pioglitazone+ Sulfanilurea	Xultophy Liraglutide o Exenatide	1,3 0,3	2,28 0,60	+2,0 -0,8	75 36	P<0,0001
Dual IV ⁶	Metformina; Metformina+Sulfaniurea (89%)	Xultophy Placebo	1,45 0,46	2,60 0,31	+0,5 -1,0	79,2 28,8	P<0,0001
Dual VI ⁷	Metformina(95%) Metformina+Pioglitazone	Xultophy (1sett)	2,01	5,80	+1	89,9	p=0,014
		Xultophy (2 sett)	2,02	5,50	+2	89,5	
Pazienti non naive all'insulina							
Dual II ⁸	Metformina Insulina+Metformina+SU/glinidi (52%)	Xultophy Ins. Degludec	1,9 0,9	3,50 2,60	-2,7 0	60 23	P<0,0001
Dual V ⁹	Metformina	Xultophy Ins. Glargine	1,8 1,13	2,83 2,75	-1,4 +1,8	72 47	P<0,0001
Dual VII ¹⁰	Metformina	Xultophy	1,48	-	-1,3	65,9	NS
		Ins.Glargine+Aspart	1,46	-	+2,5	66,9	

VISTO DAGLI ALTRI

HAS FRANCE ¹¹: L'Agenzia Francese ritiene che il vantaggio effettivo di XULTOPHY sia insufficiente nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2, non adeguatamente controllati con gli antidiabetici analoghi ed orali GLP-1.

IQWiG ¹²: l'associazione insulina degludec_liraglutide non ha dimostrato alcun beneficio aggiuntivo.

SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM ¹³: ha limitato l'utilizzo dell'associazione fissa per quei pazienti che non sono sufficientemente controllati con l'insulina basale (emoglobina glicosilata [HbA1c]> 7.5% [59mmol / mol]) e per i quali un agonista del recettore GLP-1 è appropriato come terapia aggiuntiva per ottenere il controllo della glicemia.

LA REVUE PRESCRIRE ¹⁴: L'associazione d'insulina degludec e liraglutide non ha mostrato avere vantaggi nella prevenzione delle complicanze cliniche del diabete. L'insuline degludec da sola non è commercializzata in Francia e non presenta vantaggi clinici rispetto ad altre insuline. Dal punto di vista della sicurezza, insulina degludec espone i pazienti ad eventi ipoglicemici, mentre gli analoghi della GLP-1 ad eventi quali nausea, insufficienza renale, pancreatite, cancro al pancreas ed alla tiroide. La siringa preriempita dell'associazione, inoltre, non permette di adattare la dose, soprattutto nella fase iniziale o comunque in presenza di eventi avversi. La formulazione in penna è graduata in quantità di insulina e non per liraglutide.

14 componenti su 32 del CHMP hanno votato contro l'immissione in commercio per questa nuova associazione. Alla base di tali divergenze vi era la considerazione che l'indicazione che consente di trattare i pazienti che non rispondono ad un ipoglicemizzante orale non è adeguatamente supportata. Inoltre l'introduzione di un singolo agente orale potrebbe essere sufficiente per ottenere un adeguato controllo glicemico, evitando soprattutto in pazienti naive all'insulina, un'esposizione precoce a fronte dei rischi associati alla sua somministrazione. Infine la dose fissa di questa associazione non sembra offrire flessibilità per titolare i singoli componenti e non consente al prescrittore di capire, all'inizio del trattamento se il paziente risponda al trattamento o tolleri ciascuno dei componenti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto AIFA (Aggiornamento Ottobre 2017) in <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
2. XULTOPHYEMA/383096/2015 in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002647/WC500177660.pdf
3. Gough SC et al., Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Nov;2(11):885-93.
4. Gough SC et al., One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Oct;17(10):965-73.
5. Linjawi S et al., The Efficacy of Xultophy (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther.* 2017 Feb;8(1):101-114.
6. Rodbard HW et al., Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med.* 2017 ;34:189-196.
7. Harris SB et al., Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:858-65.
8. Buse JB et al., Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy). *Diabetes Care.* 2014 ;37:2926-33
9. Lingvay I et al., Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 1;315(9):898-907
10. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes: DUAL VII trial in Clinical Trial NCT 02420262
11. XULTOPHY HAS FRANCE in https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15551_XULTOPHY_PIC_EI_Avis3_CT15551.pdf
12. XULTOPHY IQWIG in <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/insulin-degludec-plus-liraglutide-again-no-hint-of-added-benefit-in-type-2-diabetes.7055.html>
13. XULTOPHY NHS in https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_degludec_liraglutide__Xultophy_FINAL_Sept_2015_for_website.pdf
14. La Revue Prescrire XULTOPHY ; Dicembre 2016; 36, n.398; pag.29
15. ISMP Medication Safety Alert - Institute For Safe Medication Practices in <https://www.ismp.org/newsletters/.../ActionAgenda1701.doc>
16. XULTOPHY FDA in <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208583>

ENOXAPARINA SODICA BIOSIMILARE**B01AB05_Antitrombotici****INHIXA® Techdow pharma Italy****2 SIR 10.000 UI 1 ML****2 SIR 2.000 UI 0.2 ML****2 e 6 SIR 4.000 UI 0.4 ML****2 e 6 SIR 6.000 UI 0.6 ML****2 e 6 SIR 8.000 UI 0.8 ML**

Classe A PHT

Data dell'autorizzazione europea: 15/09/2016

Data AIC: 31/08/2017

Indicazioni

- ◆ Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.
- ◆ Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.
- ◆ Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.
- ◆ Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.
- ◆ Sindrome coronarica acuta:
 - Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
 - Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

Posologia e modalità di somministrazione sono i medesimi rispetto a quanto riportato sulla scheda tecnica dell'originator Clexane®^{1,2}

PUNTI CHIAVE

◆ Inhixa® è un biosimilare dell'enoxaparina, una eparina a basso peso molecolare, il cui peso medio è di circa 4.500 dalton. L'approvazione di Inhixa® da parte dell'Ema si è basata sull'esercizio di comparabilità versus l'originator Clexane®, secondo quanto previsto dalle Linee guida Ema per i biosimilari delle eparine a basso peso molecolare³, modificate a novembre 2016.

◆ In base a questo cambiamento, i requisiti per la dimostrazione della similarità nell'efficacia, si basano sul confronto fisico-chimico, funzionale e farmacodinamico, non essendo più richiesto uno studio clinico di efficacia/sicurezza per la dimostrazione della similarità tra entrambi i prodotti³.

◆ A supporto dell'AIC del farmaco, la ditta produttrice ha condotto uno solo studio cross-over su 20 volontari sani, per dimostrare la bioequivalenza in termini farmacocinetici e farmacodinamici versus l'originator (dose utilizzata 40 mg per via sc). Il cross over prevedeva due fasi della durata di 3 giorni ciascuna con un periodo di wash out di 8 gg tra una fase e l'altra¹.

◆ I risultati relativi all'endpoint primario hanno mostrato come Inhixa® sia bioequivalente rispetto al suo originator. I soggetti, come riportato dall'EPAR non hanno sperimentato né eventi avversi totali né gravi¹. Non sono al momento disponibili i dati relativi all'immunogenicità.

◆ Alcune società scientifiche contestano la modifica al ribasso dei criteri di biosimilarità per i biosimilari delle eparine chiedendo specifici studi clinici per stabilire efficacia e sicurezza dei nuovi biosimilari⁴.

◆ Oltre Inhixa, sono attualmente disponibili varie enoxeparine biosimilari: Thoriane e Neoparina (non in commercio in Italia), dalla stessa Techdow e enoxeparina Rovi. La materia prima per la maggior parte delle aziende che producono eparine a basso peso molecolare proviene dalla ditta cinese Hepalink, di cui Techdow forma parte⁵.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Inhixa rappresenta la prima eparina biosimilare registrata in Italia con gli stessi dosaggi e le medesime indicazioni dell'originator (Clexane®) ma con un prezzo al pubblico inferiore di circa il 26%. La biosimilarità verso l'originator è stata accertata, secondo i criteri previsti di EMA, sulla base del confronto di parametri farmacocinetici e farmacodinamici.

Costo

Formulazione	CLEXANE®		INHIXA®		Differenza %
	*Prezzo/confezione	Prezzo/UP	*Prezzo	Prezzo/UP	Prezzo/UP
10.000	18.7(2fiale)	9.35	13.83(2fiale)	6.92	-26%
2.000	17.24(6fiale)	2.87	4.47(2fiale)	2.3	-22%
4.000	32.7(6fiale)	5.45	8.07(2fiale)	4.035	-26%
6.000	13.97(2fiale)	6.99	10.34(2fiale)	5.17	-26%
8.000	15.86(2fiale)	7.93	11.73(2fiale)	5.86	-26%

*Prezzo al pubblico

Fonte Farmadati 2018

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Inhixa® EPAR_EMA in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004264/WC500215211.pdf
2. Inhixa® RCP_AIFA in https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004306_045104_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
3. Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins. guideline-EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001384.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
4. Imberti D, Marietta M, Friz HP, Cimminiello C: The introduction of biosimilars of low molecular weight heparins in Europe: a critical review and reappraisal endorsed by the Italian Society for Haemostasis and Trombosis (SISSET) and the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine (SIAPAV). *Thrombosis Journal* 2017; 15:13 DOI 10.1186/s12959-017-0136-2.
5. http://www.hepalink.com/en/partners/48_101.html

R.Zimol

Farmacista
ULSS 9 Scaligera**NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)**
Dal 1 dicembre 2017 al 28 febbraio 2018**NET NEL TERRITORIO**

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Amlodipina/ Valsartan	Cantensio® - Doc Generici 28 cpr riv 5 + 80 mg (€ 7,47) 28 cpr riv 5 + 160 mg (€ 8,80) 28 cpr riv 10 + 160 mg (€ 10,88) Classe: A Ricetta: RR Ndr: il costo per 28 giorni di terapia dell'altra associazione sartano/calci-antagonista presente in commercio (olmesartan/amlodipina) è circa il triplo	Trattamento dell'ipertensione essenziale. Cantensio® è indicato negli adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da amlodipina o valsartan in monoterapia.
Ezetimibe/ atorvastatina	Atozet® - Msd Italia Kexrolt® - Msd Italia Orvatez® - Msd Italia 30 cpr riv 10 + 40 mg (€ 86,04) Classe: C Ricetta: RR	Ipercolesterolemia Come terapia aggiuntiva alla dieta in adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione in <ul style="list-style-type: none"> • pazienti non adeguatamente controllati con una statina in monoterapia • pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe. Il farmaco contiene ezetimibe e atorvastatina. È stato dimostrato che atorvastatina riduce la frequenza degli eventi cardiovascolari. Non è stato ancora dimostrato un effetto benefico dell'associazione o di ezetimibe sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare. Ipercolesterolemia familiare omozigote (IF omozigote) Come terapia aggiuntiva alla dieta in adulti con IF omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche a ulteriori misure terapeutiche (ad es. l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]).
Olmesartan/ Amlodipina/ Idroclorotiazide	Sevitrex® - Daiichi Sankyo 28 cpr riv 20 + 5 + 12,5 mg (€ 26,84) Classe: C Ricetta: RR	Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. Terapia additiva Sevitrex® è indicato in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'associazione di olmesartan e amlodipina assunti come formulazione bicomponente. Terapia sostitutiva Sevitrex® è indicato come terapia sostitutiva in pazienti adulti la cui pressione arteriosa sia adeguatamente controllata dall'associazione di olmesartan, amlodipina e idroclorotiazide, assunti come una formulazione bicomponente (olmesartan e amlodipina o olmesartan e idroclorotiazide) e una formulazione monocomponente (idroclorotiazide o amlodipina).
Selexipag	Upravi® - Actelion Pharma Italia 60 cpr riv 200 mcg (€ 7.220) 140 cpr riv 200 mcg (€ 16.846,56) 60 cpr riv 400 mcg (€ 7.220) 60 cpr riv 600 mcg (€ 7.220) 60 cpr riv 800 mcg (€ 7.220) 60 cpr riv 1.000 mcg (€ 7.220) 60 cpr riv 1.200 mcg (€ 7.220) 60 cpr riv 1.400 mcg (€ 7.220) 60 cpr riv 1.600 mcg (€ 7.220) Classe: A PHT PT AIFA Ricetta: RRL (cardiologo, pneumologo, reumatologo)	Trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) in pazienti adulti in Classe Funzionale (FC) WHO II e III, sia come terapia di combinazione nei pazienti controllati in maniera insufficiente con un antagonista recettoriale dell'endotelina (ERA) e/o un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), che in monoterapia nei pazienti che non sono candidabili a tali terapie. L'efficacia è stata dimostrata in una popolazione di pazienti con IAP comprendente l'IAP idiopatica ed ereditaria, l'IAP associata a malattie del tessuto connettivo e l'IAP associata a cardiopatie congenite semplici corrette.

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Ceftazidima/Avibactam	<p>Zavicefta® - Pfizer Italia ev 10 fl 2 g + 500 mg (€ 1.000 ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Scheda di prescrizione cartacea La prescrivibilità è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO)</p>	<p>Trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infezione intra-addominale complicata (cIAI) • infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite • polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) <p>Zavicefta® è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti adulti nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate. Si devono considerare le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.</p>
Cenegermin	<p>Oxervate® - Dompè Farmaceutici collirio 7 fl 20 mcg/ml 1ml (€ 2.125 ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL (oculista) Registro AIFA</p> <p><i>Requisito di innovazione terapeutica</i></p>	<p>Trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti.</p>
Pegaspargasi	<p>Oncaspar® - Baxalta Italy ev 1fl 5ml 750 U/ml (€ 1.489,13 ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p>	<p>Oncaspar® è indicato come componente di una terapia di associazione antineoplastica per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) nei pazienti pediatrici dalla nascita a 18 anni e negli adulti</p>

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Asparaginasi	Spectrila® Medac pharma ev 1 flacone 10000 U (€ 572,00) Classe: CNN Ricetta: OSP	Spectrila è indicato come componente di una terapia di associazione antineoplastica, per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) nei pazienti pediatrici dalla nascita a 18 anni di età e negli adulti.
Alectinib	Alecensa® Roche Spa 224 cps 150 mg (€14.960) Classe: CNN Ricetta:RNRL (oncologo,pneumologo,internista)	Alecensa in monoterapia è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK). Alecensa in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib.
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabina/Tenofovir	Symtuza® Janssen Cilag 30 cpr riv 800 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg (€ 1.650,93) Classe: CNN Ricetta: RNRL (infettivologo)	Trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg). L'analisi del genotipo deve guidare l'utilizzo di SYMTUZA
Estradiolo/Dienogest	Paudien® Farmitalia 28 cpr 1 mg + 2 mg (€ 18,00) Classe: CNN Ricetta: RR	Terapia ormonale sostitutiva (TOS) per i sintomi da carenza estrogenica in donne in postmenopausa ad almeno 1 anno dalle ultime mestruazioni. L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore a 65 anni è limitata
Pivmecillinam	Xsysto® Leo Pharma 10 cpr riv 400 mg (€ 13,14) Classe: CNN Ricetta: RR	Trattamento negli adulti delle cistiti acute non complicate causate da batteri sensibili alla mecillina. Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.
Ribociclib	Kisqali® Novartis Farma 42 cpr riv 200 mg (€ 5.280,01) 63 cpr riv 200 mg (€ 7.920,01) Classe: CNN Ricetta: RNRL (oncologo)	In combinazione con un inibitore dell'aromatasi è indicato come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2)

NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
CLOFARABINA Citostatici- L01BB06	Clofarabina Ibisqus® ev 1fl 1mg/ml 20 ml	€ 2.494,91	C NN	OSP
	Clofarabina Medac® ev 4 fl 1mg/ml 20 ml	€ 4.595,53	H	OSP
DAPTOMICINA Antibatterici per uso sistemico - J01XX09	Daptocicina Accord®, ev polv 350 mg	€ 50,27	H	OSP
	Daptocicina Accord®, ev polv 500 mg	€ 71,80		
LABETALOLO Betabloccanti – C07AG01	Labetalolo S.A.L.F.®, ev 5 fl 5 mg/ml 20 ml	€ 55,00	C	OSP
ROSUVASTATINA Inibitori della HMG CoA reduttasi- C10AA07	Rosuvastatina ABC®, Accord®, Almus®, Alter®, Aristo®, Aurobindo®, Doc®, EG®, HCS®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, SUN®, Teva®, Zentiva® 28 cpr riv 5 mg	€ 5,35	A Nota Aifa 13	RR
	Rosuvastatina ABC®, Accord®, Almus®, Alter®, Aristo®, Aurobindo®, Doc®, EG®, HCS®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, SUN®, Teva®, Zentiva® 28 cpr riv 10 mg	€ 6,50		
	Rosuvastatina ABC®, Accord®, Almus®, Alter®, Aristo®, Aurobindo®, Doc®, EG®, HCS®, Mylan®, Pensa®, Sandoz®, SUN®, Teva®, Zentiva® 28 cpr riv 20 mg	€ 9,83		
	Rosuvastatina ABC®, Accord®, Aristo®, Aurobindo®, Doc®, EG®, HCS®, Mylan®, Sandoz®, SUN®, Teva®, Zentiva® 28 cpr riv 40 mg	€ 10,23		

NUOVI BIOSIMILARI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
INSULINA LISPRO Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida – A10AB04	Insulin Lispro Sanofi® sc fl 1000 UI 10 ml	24,84	A	RR
	Insulin Lispro Sanofi® sc 5 cartucce 300 UI 3 ml	37,30		
	Insulin Lispro Sanofi® sc 5 penne 300 UI 3 ml			
RITUXIMAB Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori-L01XC02	Rixathon ® Sandoz spa ev 2 fl 10ml 10mg/ml	400.84	H	OSP
	Rixathon ® Sandoz spa ev 1 fl 50ml 10mg/ml	1001.93		

NUOVE FORMULAZIONI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
BECLOMETASONE Glicocorticoidi – R03BA01	Beclometasone Teva®, soluz nebul 20 fl 800 mcg	€ 8,77	A	RR

NUOVO DOSAGGIO

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
COLISTIMETATO Cefalosporine di seconda generazione – J01XB01	Colistimetato Accord®, ev 10 f 2.000.000 UI	€ 512,40	C	RNRL (internista, infettivologo, pediatra, pneumologo)

RICLASSIFICAZIONI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe e Ricetta	Riclassificazione
COLECALCIFEROLO	Colecalciferolo DOC®, EG® os soluz 1 fl 50.000 UI	€ 6,90	CNN RR	Classe A RR
	Colecalciferolo DOC®, EG® os soluz 2 fl 50.000 UI	€ 12,00		
COLISTIMETATO	Colistimetato Hikma® ev inal 10 f 1 mUI	€ 280,50	CNN RRL (Internista, infettivologo, pneumologo, pediatra)	Classe C RNRL (Internista, infettivologo, pneumologo, pediatra)
EPIGALLOCATECHINA GALLATO	Veregen® Unguento 10% 15 g	€ 67,00	CNN RR	C RR
PALBOCICLIB	Ibrance® 21 cps 75 mg 21 cps 100 mg 21 cps 125 mg	€ 3.600	CNN RNRL (oncologo)	Classe H RNRL (oncologo) Registro AIFA

LA POLICY DI INFOFARMA SUL CONFLITTO DI INTERESSI

Il ruolo principale della Società Internazionale di Bollettini Indipendenti (ISDB) alla quale InfoFarma aderisce, è quello di preparare e divulgare informazione sui farmaci di alta qualità e non fuorviante. Questo richiede indipendenza dall'industria farmaceutica, quindi è essenziale che i bollettini ISDB riconoscano e gestiscano adeguatamente interesse in conflitto siano questi reali o percepiti.

Vari bollettini hanno già implementato politiche per gestire i conflitti d'interesse tuttavia, per supportare quelli che non le hanno ancora oppure per migliorare quelle politiche in atto, l'ISDB ha prodotto dei moduli per rilevare il conflitto d'interesse, adattate da quelle proposte dal Comitato Internazionale degli editori di Giornali Medici (ICMJE). Sono state disegnate per fornire ai lettori e alla stessa ISDB l'informazione necessaria per valutare fino a che punto i contenuti della pubblicazione possono essere considerati indipendenti da interessi commerciali o altre influenze. I moduli dovrebbero essere completati e salvati dal bollettino e dovrebbero essere considerati documenti pubblici.

L'editore di ciascun bollettino è responsabile di fornire informazione sul finanziamento del bollettino (modulo A) e deve anche raccogliere l'informazione riguardante i singoli componenti della redazione (modulo B) e dagli autori esterni e revisori (Modulo C). Il modulo B deve essere aggiornato ogni anno. Poiché gli interessi possono variare in funzione dell'argomento, il modulo C per gli autori esterni (e revisori) deve essere completato per ciascun articolo considerato per la sua pubblicazione.

MODULO A: DICHIARAZIONE DI CONFLITTO D'INTERESSE PER IL BOLLETTINO

Rapporti Istituzionali d'interesse e Supporto finanziario del bollettino

MODULO B: DICHIARAZIONE DI CONFLITTO D'INTERESSE PER I COLLABORATORI DEL BOLLETTINO

A meno che non esista una politica sul conflitto d'interessi come parte del contratto di impiego, ciascuno dei membri della redazione che contribuisce al bollettino deve dichiarare eventuali conflitti d'interesse ogni anno. L'editore è il responsabile di raccogliere questi moduli.

MODULO C: DICHIARAZIONE DI CONFLITTO D'INTERESSE PER AUTORI ESTERNI E REVISORI

Attività finanziarie rilevanti oltre all'articolo da pubblicare

Sezione relativa ai rapporti finanziari con entità nell'ambito biomedico che possono essere percepiti come influenti sull'argomento dell'articolo da pubblicare. Deve riportare i rapporti con qualsiasi entità che potrebbe essere considerata rilevante per questo lavoro in senso ampio. Riportare tutte le fonti di finanziamento dirette all'autore o alla sua Istituzione negli ultimi tre anni. Eventuali interazioni con il finanziatore del lavoro diverse da quelle dell'articolo da pubblicare dovrebbero essere anche dichiarate. Per le borse ricevute per attività diverse da quelle del lavoro da pubblicare, deve dichiarare il finanziamento solo da parte di entità che potrebbero avere delle ricadute economiche dalla pubblicazione del lavoro, quali industrie farmaceutiche, fondazioni supportate da entità che possono avere interessi sui risultati. Finanziamenti pubblici provenienti da istituzioni accademiche o da agenzie governative o fondazioni a scopo di carità, devono essere anche dichiarati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO D'INTERESSI RELATIVE A INFOFARMA

L'editore del bollettino è responsabile della compilazione di questo modulo, che deve essere fatto annualmente.

Nome del Bollettino: InfoFarma

Paese: Italia

E-mail:

Editore in capo:

Data di compilazione del modulo: ____/____/____

Borse (specificare fonte)

- Commerciale: _____
- Governativa: ULSS 9 Scaligera
- Istituzione accademica: _____
- ONG: _____
- Altra: _____

Sottoscrizioni

- Individuali
- Collettive
- Non esistono sottoscrizioni

Vendita

- Individuale
- Istituzionale
- Gratuita, pubblicamente accessibile

Altre fonti di finanziamento (specificare)

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO D'INTERESSE PER I COLLABORATORI DEL BOLLETTINO**Sezione 1. Informazione personale**

Nome: _____ Cognome: _____

Data di compilazione: ____/____/____

Ruolo nel bollettino: _____

Specificare se il lavoro è pagato o gratuito: _____

Sezione 2: Attività rilevanti fuori del bollettinoMembro di una commissione: NO SI Quale? _____Consulenze: NO SI Quale? _____

Impiego : _____

Esperto in un giudizio: NO SIBorse o finanziamenti: NO SI Quale? _____Pagamento per lezioni includendo servizio negli "speakers bureau" NO SI Quale?
_____Pagamenti per preparazione di manoscritti: NO SIBrevetti (in atto o pendenti) : NO SI Quale? _____Royalties: : NO SIPagamento per lo sviluppo di materiale a scopo formativo: : NO SIValori azionari: : NO SIViaggi/alloggio/spese per convegni non correlate alle attività elencate: : NO SI

Altro: _____

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO D'INTERESSE PER AUTORI ESTERNI E REVISORI

Sezione 1. Informazione personale

Nome: _____ Cognome: _____

Data di compilazione: ____/____/____

E' lei l'autore dell'articolo _____

Organizzazione per la quale lavora _____

Lei oppure l'Organizzazione per la quale lavora ha ricevuto pagamenti o servizi da una parte terza per alcuni degli aspetti correlati all'articolo?

NO

SI (specificare il tipo di pagamento ricevuto, da parte di quale entità, motivo e se questo era personale o Istituzionale)

Sezione 2. Attività finanziarie rilevanti oltre all'articolo da pubblicare

1. Membro di una commissione: : NO SI Quale? _____

2. Consulenze: NO SI Quale? _____

3. Impiego : NO SI Quale? _____

4. Esperto in un giudizio: NO SI

5. Borse o finanziamenti: NO SI Quale? _____

6. Pagamento per lezioni includendo servizio negli "speakers bureau": NO SI

7. Pagamenti per preparazione di manoscritti: NO SI

8. Brevetti (in atto o pendenti) : NO SI

9. Royalties: NO SI

10. Pagamento per lo sviluppo di materiale a scopo formativo: NO SI

11. Valori azionari: NO SI

12. Viaggi/alloggio/spese per convegni non correlate alle attività elencate: NO SI

Altri rapporti o attività che i lettori possono percepire possa influire o apparentemente influire su quanto ha scritto nell'articolo

NON ho altri rapporti, condizioni o circostanze che rappresentino un potenziale conflitto

SI, sussistono i seguenti rapporti o condizioni

1fF

<https://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>