SERVIZIO
SANITARIO
NAZIONALE

REGIONE
ABRUZZO

EVENTO FORMATIVO RESIDENZIALE ANNO 2017.

CORSO DI AGGIORNAMENTO PER MEDICI DI MEDICINA GENERALE .

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA IN MATERIA FARMACEUTICA

A cura dell' Animatore di Formazione Sergio Ciancetta.

Docenti del corso :

Dott.ssa Scurti Veronica del centro Regionale Farmacovigilanza.

Dott.ssa Sorrentino Giacoma Carla del centro Regionale Farmacovigilanza

Pagina	Argomento
2	Argomenti che verranno trattati
2	Introduzione al corso e definizioni di appropriatezza
4	Legislazione correlata a modalità prescrittive
5	Il concetto della VARIABILITA' nella vita reale
9	Guida alla lettura dei report inviati ai Medici prescrittori
10	Dallo studio clinico alla pratica clinica quotidiana
12	Il concetto di farmaco innovativo (il caso ivabradina)
15	Prescrizioni a rischio di inappropriatezze (antipertensivi associati)
16	Prescrizioni a rischio di inappropriatezze (inibitori del DPPIV)
17	l'appropriatezza è anche posologica
19	il ruolo della informazione indipendente
22	bibliografia

ARGOMENTI CHE VERRANNO TRATTATI:

- **Metodi di analisi per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva**
  Flussi di dati amministrativi, indicatori e analisi dell'uso dei farmaci e valutazione della variabilità e dei comportamenti prescrittivi.
- **Guida alla lettura dei report inviati ai Medici prescrittori**
- **Analisi dell'appropriatezza prescrittiva per le principali categorie terapeutiche: i dati della Regione Abruzzo**
- **Dallo studio clinico alla pratica clinica quotidiana**
  I criteri di valutazione degli studi registrativi dei farmaci, l'uso degli studi osservazionali per la valutazione dell'effectiveness e il ruolo dell'informazione indipendente.

INTRODUZIONE AL CORSO:

L'argomento appropriatezza non è semplice da affrontare. Il primo compito di un animatore , quando ci si cimenta nella costruzione di un corso, è quello di rendere interessante l'argomento . Questo rappresenta nel caso specifico un problema piuttosto arduo. Vi sono, infatti, aspetti tecnici riguardanti le metodologie finalizzate alla valutazione della appropriatezza. Si va oltre la conoscenza tecnica e specifica del principio attivo, del suo meccanismo di azione, dell'uso nella pratica clinica quotidiana. Il problema si colora di aspetti burocratici, amministrativi, legali che impongono una vigile e continua accortezza nel prescrivere un nuovo presidio, nel sostituirlo, nel sospenderlo, nell'associarlo alle terapie in atto, ecc. L'aspetto che considero affascinante riguarda invece la valutazione degli studi registrativi dei farmaci, l'uso degli studi osservazionali e la impostazione critica della applicazione delle linee guida che derivano appunto dai trial clinici. Da questa impostazione critica deriva l'importanza del ruolo della informazione indipendente.

Questo dualismo (teniamo presente questo termine) che penso tutti i MMG abbiano colto nella professione ci accompagnerà come filo conduttore nel corso. Ovviamente la seconda parte dell'importante compito dell'animatore è rappresentato dalla scelta del docente di contenuto. Gli aspetti tecnici che verranno toccati e i dati complessi da analizzare richiedono delle competenze specifiche che ho trovato nella Dott.ssa Scurti Veronica e Dott.ssa Sorrentino Carla del Centro Regionale Farmacovigilanza. parleremo di come da uno studio clinico si passi alla pratica quotidiana attraverso una valutazione dell'iter registrativo del farmaco. In questo ambito si parlerà della importanza della informazione indipendente. Andremo poi ad analizzare la valutazione dell' appropriatezza prescrittiva con i flussi dei dati amministrativi con la variabilità dei comportamenti dei soggetti prescrittori nelle varie realtà della nostra regione. Presenteremo una guida alla

lettura dei report inviati a noi prescrittori. Individueremo classi di farmaci a rischio di inappropriatezze con i dati della Regione Abruzzo.

Con l'appropriatezza prescrittiva abbiamo a che fare tutti i giorni e in ciascuna prescrizione che inviamo al Servizio MEF . E' cambiata la routine. C'è un controllo attento delle prescrizioni, sia per la tipologia, sia per la durata, sia per la frequenza, sia per la posologia , sia per le interazioni, sia per la comparsa di effetti collaterali. Le competenze che abbiamo acquisito presuppongono aspetti tecnici derivanti dalla conoscenza del principio attivo, dalla posologia , dalla durata del trattamento. Esistono poi aspetti legislativi che attengono alla prescrivibilità del farmaco in base alle indicazioni previste in scheda tecnica ma non sempre alla indicazione si associa la rimborsabilità. Si inserisce in questo ambito il problema della rimborsabilità a carico del SSN. Spesso la rimborsabilità per determinate condizioni cliniche è prevista solo per una determinata posologia del presidio terapeutico. Questo espone a facili errori prescrittivi con la richiesta di chiarimenti da parte della ASL, attraverso il Servizio Farmaceutico. L'azienda è in grado (vedi riquadro alla pagina successiva per legislazione vigente a riguardo) di applicare sanzioni nei nostri confronti con la richiesta di rimborso a carico dei MMG.

Definizioni di appropriatezza:

Secondo l'OMS

Un trattamento è appropriato se il beneficio atteso è superiore ai possibili effetti negativi previsti con un margine sufficiente a giustificarne la scelta.

Una revisione di letteratura pubblicata nel 2008 e comprendente osservazioni tra il 1966 e il 2006 ha individuato quattordici articoli che proponevano una definizione di appropriatezza. Tutte queste definizioni tendevano a indicare come appropriata una procedura capace di evocare effetti positivi per il paziente . L' importante organizzazione americana RAND, con la introduzione dei concetti "rischi" e "benefici" ha proposto la definizione di appropriatezza più usata a livello internazionale (1).

Una procedura è appropriata se:

il beneficio atteso (ad es un aumento della aspettativa di vita, il sollievo da dolore , la riduzione dell'ansia, il miglioramento della capacità funzionale) supera le eventuali conseguenze negative (ad es. mortalità, morbosità, ansia, tempo lavorativo perso) con un margine sufficientemente ampio , tale da ritenere che valga la pena effettuarla

La legge numero 425 dell'8 Agosto 1996 all' articolo 1 comma 4 prevede :

"Le aziende sanitarie locali e le aziende ospedaliere curano l'informazione e l'aggiornamento del medico prescrittore nonché i controlli obbligatori , basati su appositi registri o altri idonei strumenti , necessari ad assicurare che la prescrizione dei medicinali rimborsabili a carico del SSN sia conforme alle condizioni e alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco e che gli appositi moduli del SSN non siano utilizzati per medicinali non ammessi al rimborso. .. Qualora dal controllo risulti che un medico abbia prescritto un medicinale senza osservare le condizioni e le limitazioni citate , l'azienda sanitari locale , dopo aver richiesto al medico stesso le ragioni della mancata osservanza , ove ritenga insoddisfacente la motivazioni addotte, informa del fatto l'Ordine al quale appartiene il sanitario, nonché il Ministero della Sanità , per i provvedimenti di rispettiva competenza…. Il medico è tenuto a rimborsare al SSN il farmaco indebitamente prescritto …. Le aziende sanitarie locali inviano alle regioni e al M. della Sanità relazioni trimestrali sui controlli effettuati e sulle misure adottate ai sensi del presente comma .

la legge 94 del 1998, ancora più in particolare , all'art. 3, sulla "osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate," prevede:

Il medico, nel prescrivere un medicinale deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'AIC rilasciata dal Ministero della Sanità. In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Il DL 229/99 (Decreto Bindi), art. 15 decies: "obbligo di appropriatezza," al comma 1:

"I medici ospedalieri e delle altre strutture di ricovero e cura del SSN, pubbliche o accreditate , quando prescrivono o consigliano medicinali o accertamenti diagnostici a pazienti all'atto della dimissione o in occasione di visite ambulatoriali, sono tenuti a specificare i farmaci e le prestazioni erogabili con onere a carico del SSN.

Lo stesso articolo al comma 2:

" In ogni caso , si applicano anche ai sanitari di cui al comma 1 il divieto di impiego del ricettario del SSN per la prescrizione di farmaci non rimborsabili dal SSN , nonché le disposizioni che vietano al medico di prescrivere, a carico del SSN, medicinali senza osservare le condizioni e le limitazioni previste dalla CUF , e si prevedono conseguenze in caso di infrazione".

E non poteva mancare il nostro ACN che all' Art 25 "programmazione e monitoraggio dell'attività" :

In particolare sono oggetto del monitoraggio:
l'appropriatezza prescrittiva anche in relazione ai rapporti tra medicina generale e medicina specialistica ambulatoriale e ospedaliera, in riferimento a linee-guida condivise, all'applicazione di percorsi diagnostico- terapeutici concordati, al rispetto delle note AIFA, anche al fine di prevenire e rimuovere comportamenti anomali

e all'art 27 – Appropriatezza delle cure e dell'uso delle risorse

3. Nell'applicazione delle norme relative alla Legge 425/96 si applicano le procedure e principi di cui ai successivi commi

5. Le Aziende che rilevano comportamenti prescrittivi del MMG ritenuti non conformi alle norme sopra evidenziate, sottopongono il caso ai soggetti individuati all'art. 25 (leggasi: direttore del distretto, un MMG membro di diritto dell'Ufficio di coordinamento delle attività distrettuali e due rappresentanti dei MMG) deputati a verificare l'appropriatezza prescrittiva nell'ambito delle attività distrettuali, integrati dal responsabile del servizio farmaceutico, o da un suo delegato, e da un medico individuato dal direttore sanitario dell'Azienda

Il concetto della VARIABILITA' NELLA VITA REALE

Intanto si rileva il concetto nebuloso del margine sufficiente , qualcosa che dalle stesse definizioni accreditate , appare come poco misurabile. Solo questo pone dei grossi dubbi sulla scelta di un intervento che comunque va valutato da caso a caso tenendo presente il contesto in cui viene effettuata la scelta di una terapia .L'appropriatezza in sanità è evidentemente un problema complesso perché assume la caratteristica del multidimensionale. Deve infatti integrare efficacia clinica, efficienza operativa, tempestività, equità distributiva e preferenze del paziente. L'appropriatezza dipende non solo dalla capacità organizzativa degli erogatori ma anche dalla pertinenza degli interventi di programmazione e controllo che regolano l'offerta di prestazioni e da fattori legati al contesto dove si svolge l'assistenza. In ogni caso, l'efficacia di un farmaco, dimostrata in sperimentazioni cliniche, seppure adeguate, rappresenta **solo uno** dei requisiti di una prescrizione appropriata la quale si riferisce all'applicazione corretta del farmaco, ovvero al suo impiego in una persona che presenti una condizione analoga a quella delle persone coinvolte nelle sperimentazioni. In questo passaggio, dalla ricerca alla pratica clinica, da uno studio clinico al singolo caso personale, si può commettere l'errore di un uso inappropriato. La scelta di una procedura diagnostica, riabilitativa, chirurgica, quindi anche farmacologica (in questa sede dobbiamo valutare soprattutto questo), si associa all'aspettativa di un beneficio netto, o comunque il beneficio atteso deve minimizzare il rischio che corre il paziente senza quella terapia prescelta. Qui si apre tutto il mondo degli studi clinici, della interpretazioni di questi attraverso le metanalisi, delle linee guida, dei PDTA, della sorveglianza sui farmaci sottoposti a prescrizione con piano terapeutico. Quando vi è un'evidenza scientifica disponibile, per verificare il livello di appropriatezza si opera un confronto fra pratica corrente e standard (linee guida) e lo scostamento da un comportamento considerato atteso consente di evidenziare un intervento potenzialmente inappropriato. Il confronto fra pratica prescrittiva corrente e comportamenti attesi può mettere in evidenza la prescrizione di farmaci non considerati di prima scelta nel trattamento di una condizione clinica, la prescrizione in eccesso nel trattamento di una condizione, e la mancata prescrizione di farmaci di dimostrata efficacia a pazienti che potrebbero beneficiarne. Se invece si tratta di casi in cui l'evidenza scientifica è assente o limitata (vedremo qualche esempio nel pacchetto) si ricorre ad un'analisi della variabilità. In questo caso, l'intento è quello di mettere in evidenza aree sulle quali concentrare l'attenzione e che richiedono approfondimenti successivi.
Al termine di una sperimentazione si può sapere, per esempio, che un farmaco ha prodotto il miglioramento di qualche indicatore di salute. Le sperimentazioni, tuttavia, riguardano forzatamente un contesto non del tutto rappresentativo della realtà: per esempio i pazienti sono più selezionati, tendono a essere presenti meno anziani e meno persone affette da patologie concomitanti di quanto non avvenga nella popolazione in generale e sono escluse persone che presentano qualche tipo di controindicazione. Inoltre bisogna ricordare che i pazienti tendono a essere seguiti con maggiore attenzione, fatto che da un lato favorisce l'adesione (compliance) alla terapia, dall'altro consente interventi più tempestivi nel caso in cui si verifichino eventi inattesi o decisamente negativi. Insomma l'aspetto multidimensionale è di fondamentale importanza per l'approccio al problema. Vi sono valutazioni come il livello di evidenza scientifica, il punto di vista del paziente visto globalmente, la legislazione vigente con gli aspetti economici e amministrativi. A questo proposito vorrei anticipare un problema che penso debba essere tenuto presente dai Colleghi di Medicina Generale soprattutto, ma in realtà da tutti gli operatori sanitari : l'attenzione alla storia naturale di qualsiasi condizione clinica e a qualunque trattamento venga intrapreso. In altri termini e in parole più esplicite penso che esista sempre un punto prima del quale un trattamento farmacologico sia da ritenere inappropriato ed esiste

sempre una condizione oltre la quale il trattamento diventa inappropriato. Si pensi all' età avanzata in stato di comorbilità, alla ipotensione che interviene in un iperteso che va incontro a scompenso cardiaco o a fibrillazione atriale , alla insorgenza di una insufficienza renale e ancora ai disturbi della memoria e della concentrazione in corso di politerapie, al relativo rischio di cadute con le conseguenze di una frattura. Qui siamo nel campo di una appropriatezza inesplorata che diventa l'applicazione di una procedura in "quel" paziente, in "quel" preciso momento della sua vita, in "quel " contesto assistenziale (gli anglosassoni direbbero setting) . Siamo in un ambito molto influenzato , differente dalle condizioni che si verificano in uno studio clinico in cui si inserisce la condizione di VARIABILITA' . In terminologia anglosassone si rende questa condizione con il termine "effectiveness" che si distingue dal termine "efficacy" . In Italiano la traduzione potrebbe essere efficacia nei due casi. Nella pratica clinica il termine "effectiveness" porta con se il concetto della complessità.

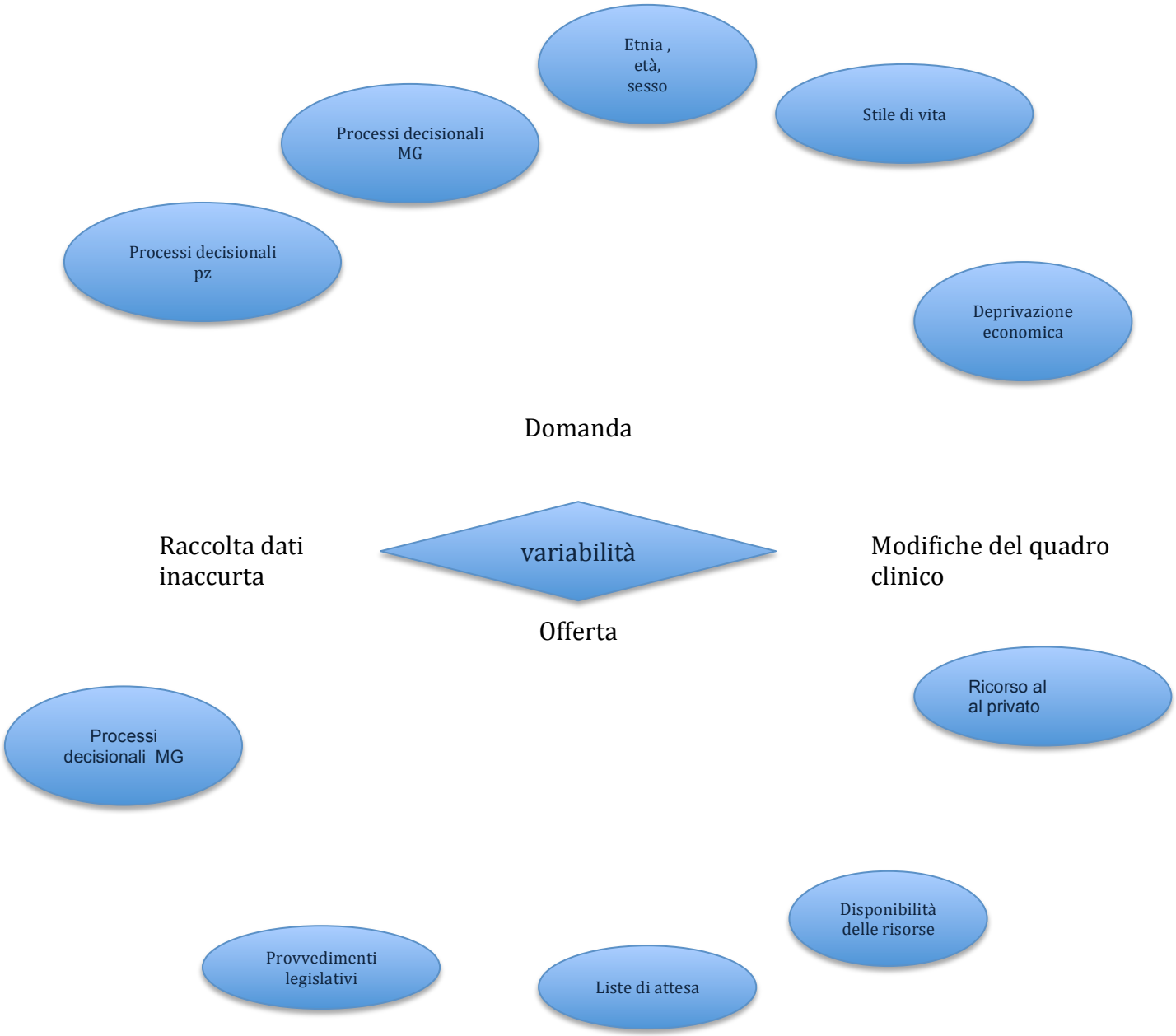
In pratica l'efficacia (efficacy) può essere considerata la capacità che ha un intervento terapeutico di produrre un effetto desiderato in circostanze selezionate come quello che si verifica in uno studio clinico randomizzato e controllato , un RCT. L'efficacia nel contesto clinico assistenziale complesso (effectiveness), valuta il funzionamento di un trattamento nella pratica di un paziente reale . (2)

Il nostro paziente reale:

Polipatologia
Politerapia
Labili compensi di organi
Sfera cognitiva
Sfera affettiva.
Sfera sociale.
Malnutrizione
osteoporosi

I TRIAL pragmatici (basati su studi di effectiveness) vengono disegnati per studiare la pratica clinica nel mondo reale e rappresentano pertanto un esperimento meno preciso rispetto ai RCT classici (basati sulla Efficacy). Essi sacrificano la validità interna per raggiungere un risultato positivo e generalizzabile sul campo. L'obiettivo è assumere un atteggiamento equilibrato in maniera da ottenere risultati presumibilmente corretti e applicabili alla pratica clinica quotidiana e alla produzione dei servizi offerti per la salute. (3)

La variabilità negli atteggiamenti prescrittivi viene influenzata da molteplici fattori che a loro volta influenzano la domanda di salute e l'offerta dei servizi.



Per il medico che prescrive un farmaco, le prime difficoltà consistono nello scegliere farmaci efficaci e assicurarsi che il vantaggio messo in evidenza dalla sperimentazione si verifichi ancora quando il farmaco è usato nella pratica clinica. Sembrerebbe anche troppo facile . basterebbe infatti attenersi alla medicina basata sulle evidenze e alle linee guida. In effetti esiste questo fenomeno della variabilità che non è facilmente spiegabile. Oltre a differenze tra Regioni esistono della differenze sostanziali tra le diverse AUSL di una stessa regione e questo dovunque nel nostro paese. L'obiettivo dell'analisi della variabilità è di identificare problemi relativi alla qualità dell'assistenza laddove le diverse condizioni di salute della popolazione non spiegano la variabilità della prescrizione.

Nei casi in cui mancano valutazioni di efficacia adeguate e di conseguenza, standard predefiniti, l'analisi della variabilità consente di mettere in evidenza aree sulle quali concentrare l'attenzione e che richiedono approfondimenti successivi . I principali determinanti dell'uso dei farmaci (ad es. età, sesso, reddito) spiegano in genere solo una parte della variabilità osservata (ad esempio nei nostri report è riportata la percentuale di

persone anziane e lo scostamento del dato rispetto alla categoria tanto che l'età influenza la pesatura del paziente nella attività assistenziale).
La quota di variabilità non spiegata dall'influenza di altri determinanti dell'uso di farmaci (morbilità, età, sesso, reddito, ricorso ad altri servizi sanitari) può quindi essere considerata come l'effetto di diversa appropriatezza prescrittiva.
L'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza alle terapie da parte dei pazienti sono aspetti di grande rilevanza sia per l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici sia per l'efficiente allocazione delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale. Per tale ragione l'Aifa, nell'ambito del monitoraggio dei consumi e della spesa dei farmaci, ha da tempo individuato alcuni indicatori in grado di sintetizzare le scelte prescrittive del medico e le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente. Per comprendere il significato degli indicatori proposti da AIFA , con i quali siamo valutati e monitorati cercheremo , con l'aiuto di questo corso di capire i meccanismi che sono alla base del del calcolo di tali indicatori e i flussi di dati da cui derivano.
Le ASL sono gli enti pubblici responsabili dell'erogazione dell'assistenza farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel territorio di propria competenza. Le ASL, al fine di rispondere alle diverse esigenze amministrative, si dotano di flussi informativi, i cosiddetti flussi amministrativi correnti (database amministrativi), i quali rappresentano anche una fonte di informazioni di rilevanza sanitaria, funzionale, per esempio, all'individuazione e alla descrizione dei profili di utilizzazione dei medicinali nella pratica clinica quotidiana. Infatti, nei database amministrativi le informazioni sono registrate con l'indicazione del paziente beneficiario e della data di riferimento della prestazione, per cui è, quindi, possibile riportare l'insieme delle prestazioni sul paziente e tracciare, in modo individuale, per ogni assistibile, un profilo analitico e cronologico delle prestazioni erogate. Tali flussi, proprio per gli scopi per cui sono stati sviluppati, risultano rappresentativi dell'intera popolazione. Ovviamente, i flussi amministrativi correnti includono esclusivamente informazioni sulle prestazioni effettuate a carico del SSN.
I principali flussi amministrativi correnti sono l'anagrafe degli assistibili, l'archivio dei decessi, il flusso della farmaceutica convenzionata, il flusso relativo all'erogazione dei medicinali in distribuzione diretta e per conto, la nosologica ospedaliera, il flusso relativo alle prestazioni relative all'assistenza specialistica ambulatoriale, il flusso delle prestazioni di riabilitazione ex art. 26 e, infine, il flusso di assistenza domiciliare integrata.
Le pubbliche amministrazioni utilizzano i propri dati per diversi scopi: nel caso di studi di farmacoutilizzazione i dati vengono spesso collegati tra loro per produrre degli indicatori che tengono conto di diversi flussi.

- **Guida alla lettura dei report inviati ai Medici prescrittori**

Uno degli utilizzi dei dati sanitari amministrativi è quello di produrre una reportistica da inviare periodicamente ai medici prescrittori.
In Regione Abruzzo con DGR n. 661 del 09 luglio 2007 avente ad oggetto " Progettazione ed attivazione di un sistema di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche mediante reportistica regionale standardizzata destinata i medici prescrittori" – sono state fissate precise disposizioni inerenti il monitoraggio prescrizioni, trasmissioni dati spesa farmaceutica e la trasmissione dei flussi delle prescrizioni farmaceutiche a carico delle A.S.L. Le principali caratteristiche della reportistica in vigore ai sensi della citata DGR 661/2007 sono tre: gli indicatori, la classificazione dei farmaci e la standardizzazione dei dati di consumo.
a) Gli indicatori. L'attività prescrittiva di ogni MMG, gruppo di medici, Azienda USL, Regione, è descritta da tre indicatori standardizzati per età e sesso dei pazienti assistiti: la spesa per 1000 assistiti assistibile, al lordo di eventuali sconti e ticket sostenuti dai

pazienti, le DDD per 1000 assistiti die e il costo medio DDD. Per riferire i consumi alla popolazione effettivamente trattata dal medico, vengono aggiunti altri due indicatori: incidenza % dei trattati sugli assistibili, spesa per trattato. Per i report del singolo MMG e dei gruppi di medici, questi indicatori sono confrontati con la media della ASL di appartenenza e rispetto alla media regionale. Tutti gli indicatori sono confrontati con gli indicatori del medesimo periodo dell'anno precedente tramite il calcolo di variazioni percentuali (confronto temporale/trend prescrittivo).
b) La classificazione dei farmaci. Viene utilizzata la classificazione ATC (Classificazione Anatomica, Terapeutica, Chimica), utilizzata a livello internazionale per rendere confrontabili le analisi sull'uso dei farmaci.
c) Standardizzazione dei dati. Il sistema di pesi per sesso ed età utilizzato dall'Osservatorio nazionale sul consumo dei medicinali (OsMed) verrà applicato alla popolazione degli assistibili per medico per effettuare una standardizzazione degli indicatori di consumo e spesa in modo da eliminare la distorsione indotta dai differenti carichi assistenziali propri di ogni medico in quanto 'amplificati/alleggeriti' da maggiori quote di anziani/giovani.

La reportistica, uniforme per tutti i Medici di Medicina Generale , conterrà le seguenti informazioni:

- caratteristiche demografiche della popolazione assistita;
- spesa e consumo medi (Spesa x assistibile; DDDx1000 assistibili/die; incidenza % dei trattati sugli assistibili, costo medio DDD, spesa per trattato) pesati per sesso e età, calcolati per diversi livelli di aggregazione (Medico, Distretto, ASL) e confrontati sia con quelli della ASL di riferimento, sia con quelli regionali (confronto spaziale) e confrontati con gli indicatori del medesimo periodo dell'anno precedente tramite il calcolo di variazioni percentuali (confronto temporale); indicatori del ricorso ai farmaci generici e del rispetto degli obiettivi assegnati in merito a particolari classi di farmaci;
- grafici di spesa e consumo medi standardizzati che agevolino un confronto visivo fra gli indicatori del singolo MMG e i parametri di riferimento aziendali e regionali.

DALLO STUDIO CLINICO ALLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA. I CRITERI DI VALUTAZIONE DEGLI STUDI REGISTRATIVI DEI FARMACI, ITER LEGISLATIVO E BUROCRATICO DI UN NUOVO FARMACO. IL RUOLO DELLA INFORMAZIONE INDIPENDENTE.

Quando si parla di innovazione terapeutica siamo di fronte ad un nuovo farmaco o ad una nuova tecnologia. Vi sono vari aspetti da considerare : L'AIFA in una pubblicazione ha stabilito i criteri utili a considerare innovativo un farmaco (4)

- Innovazione terapeutica: farmaco che offre ai pazienti benefici aggiuntivi rispetto ai medicinali fino a quel momento disponibili con la stessa indicazione.

- Innovazione farmacologica: farmaco con un nuovo meccanismo d'azione ma di cui non è documentato il vantaggio terapeutico rispetto ad altri medicinali con la stessa indicazione.
- Innovazione tecnologica: molecole già disponibili, ma ottenute o mediante tecniche biotecnologiche o che presentano , ad esempio , un nuovo sistema di rilascio del principio attivo.

Di seguito si riporta l'esempio della ivabradina (5) e come sia nato un progetto di monitoraggio e valutazione di un nuovo principio attivo. Il progetto prevede la collaborazione di gruppi di medici di MG collegati con un centro cardiologico di riferimento. A parte il caso specifico del farmaco in questione, si riporta un riassunto del progetto che dovrebbe essere un sistema generale di controllo e monitoraggio delle prescrizioni. Gli studi osservazionali che dovrebbero nascere in queste occasioni sarebbero un ottimo strumento per la verifica sul campo della efficacia nella complessità e per la informazione indipendente che ne deriverebbe.

L'AIFA ha individuato il problema fissando i criteri per la determinazione del grado di innovazione terapeutica ed accettando per l'ammissione alla rimborsabilità i farmaci che, attraverso un monitoraggio d'uso, dimostrano un profilo di sicurezza ed efficacia potenzialmente innovativo. Un esempio di questo meccanismo può essere rappresentato dal recente introduzione della ivabradina nella pratica clinica. L'Ivabradina è chimicamente un derivato del vecchio verapamile . Questo farmaco appartiene alla classe degli inibitori della corrente IF "funny" , in pratica, la corrente pace maker del miocardio , a livello seno atriale . Ha il potere di ridurre la frequenza cardiaca nei soggetti con angina, senza presentare gli effetti collaterali di altri antianginosi, come broncospasmo o bradicardia. L'ivabradina è stata approvata dall'EMEA per il trattamento dei pazienti con angina stabile in ritmo sinusale che presentino intolleranze ai beta-bloccanti (recenti studi clinici hanno comunque dimostrato la possibile associazione con i beta bloccanti). Tuttavia, fino alla verifica di tali premesse nella pratica clinica, l'innovatività terapeutica del farmaco può considerarsi solo potenziale.

La prescrivibilità secondo indicazione clinica e la rimborsabilità (due condizioni non necessariamente associate) a carico del SSN avverrà attraverso un monitoraggio d'uso per tutti i pazienti ai quali i cardiologi indicano il farmaco.

Il cardiologo compila, alla prima visita, sia il piano terapeutico sia una scheda contenente

le informazioni cliniche necessarie a valutare le motivazioni d'uso dell'ivabradina. Entro 30 giorni, viene effettuato un monitoraggio per valutare la sicurezza e per confermare la dose prescritta. In seguito, la terapia potrà essere gestita anche dal medico di medicina generale (MMG) per tutto il periodo del monitoraggio.

Sia il MMG, sia il cardiologo, in presenza di una sospetta reazione avversa , valuteranno l'interruzione della terapia e dovranno compilare la scheda di segnalazione adempiendo al compito di farmacovigilanza. La stessa articolazione sarà mantenuta per uno studio osservazionale, che arruolerà un campione di pazienti con angina stabile, indipendentemente dalla prescrizione di ivabradina da parte del centro cardiologico.

Contestualmente al programma di monitoraggio, è prevista l'implementazione di uno studio osservazionale per la valutazione del profilo epidemiologico e del trattamento farmacologico dei pazienti con angina stabile. Gli obiettivi del presente studio possono essere riassunti nei seguenti punti:
• descrivere il profilo epidemiologico e clinico dei pazienti con diagnosi di angina stabile;
• confermare il reale bisogno clinico di ivabradina e caratterizzare i pazienti con angina stabile in ritmo sinusale che, nell'ambito della pratica clinica, non possono essere trattati con beta-bloccanti; valutare la Effectiveness nella pratica clinica del mondo reale
-tollerabilità e sicurezza (reazioni avverse note ed eventuali nuove),
-numero di pazienti che necessitano la sospensione del trattamento e le cause di sospensione,
-frequenza ed intensità degli episodi anginosi nel corso del trattamento.
Articolazione dello studio osservazionale progettato
Entrano nel presente studio tutti i soggetti con angina stabile, indipendentemente dalla prescrizione di ivabradina da parte del centro cardiologico. I pazienti dovranno essere inclusi nello studio sia che la diagnosi venga posta per la prima volta in ambito cardiologico, sia che venga confermata in seguito a una specifica richiesta di consulenza da parte di un MMG partecipante al progetto.
È previsto che ogni cluster, caratterizzato da circa 10 MMG, afferisca ad un centro cardiologico di riferimento per la conferma diagnostica del paziente e per l'eventuale eleggibilità al trattamento con ivabradina. In caso di trattamento con ivabradina verranno applicate tutte le modalità previste nel programma di monitoraggio .
L'arruolamento dei pazienti avviene in un periodo di circa sei mesi, periodo durante il quale è previsto l'arruolamento di circa 30 pazienti per ogni cluster di MMG/centro cardiologico. Il centro cardiologico al momento dell'arruolamento compila, attraverso un sito dedicato, una scheda di raccolta dati simile a quella prevista nel programma di monitoraggio nel quale sono sinteticamente raccolte le informazioni demografiche, il profilo di rischio cardiovascolare, la comorbilità, la terapia corrente (con focus sull'eventuale uso di nitroglicerina), la frequenza di angina, e le ragioni dell'eventuale non utilizzo di beta-bloccanti.
E' previsto il diario paziente nel quale è richiesto di indicare la frequenza degli episodi anginosi. È prevista inoltre, la realizzazione di una base informatica .

La conclusione dell' AIFA: (5)

Il presente progetto di valutazione postmarketing dell'ivabradina nasce certamente come uno strumento di valutazione per l'ammissione alla rimborsabilità e per la negoziazione del prezzo di un nuovo farmaco. Va sottolineato tuttavia il presupposto culturale di questo nuovo approccio che, per la prima volta in Europa, si propone di creare un osservatorio sul profilo di appropriatezza e di effectiveness di un nuovo farmaco, che viene prescritto nel

cosiddetto mondo reale. Monitoraggio dell'uso di ivabradina nei pazienti con angina stabile.
L'ivabradina è stata introdotta nel mercato con classificazione "A-PT/PHT". Il protocollo per il monitoraggio d'uso del farmaco è stato definito da un gruppo di lavoro indipendente dall'AIFA e dall'Azienda produttrice del medicinale. Tale gruppo è supervisionato da un panel di esperti anch'esso indipendente e che funge da garante della qualità del dato, del monitoraggio e dell'analisi dei risultati. Questi ultimi verranno periodicamente trasmessi all'AIFA per eventuali decisioni regolatorie.

A proposito di informazione indipendente e di uso nel mondo reale , cioè di quanto importante sia il momento e la condizione clinica per la scelta di un trattamento si riporta quanto pubblicato dal New England Journal of medicine (6) in un editoriale che tradotto suona in questa maniera: il voltafaccia dei TRIAL. Un articolo dal titolo : l'esito primario fallisce , cosa fare dopo? (7) . L'editoriale si pone dodici domande e per ognuna di esse, cerca una risposta. Uno dei dodici problemi, in caso di fallimento di un esito primario è di verificare se è stata sbagliata la selezione della popolazione arruolata per condurre lo studio. L'esempio riportato riguarda proprio il caso ivabradina : due grandi trial che coivolgono l'uso di questo farmaco, BEAUTIFUL e SIGNIFY, hanno fallito nel dimostrare benefici. In uno studio successivo, SHIFT, trial che ha arruolato pazienti con insufficienza cardiaca cronica, la incidenza dell'Outcome primario, morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco era ridotto del 26 % con ivabradina rispetto al placebo. In pratica, la selezione di una popolazione appropriata sulla base di effetti e studi preliminari, è essenziale per la riuscita dello studio. Quindi sono necessarie nuove acquisizioni e il beneficio del farmaco, come dice L'AIFA, è da considerare solo potenziale fino a nuove valutazioni in sede di sorveglianza post marketing, soprattutto per la indicazione che riporta in scheda tecnica.

PRESCRIZIONI A RISCHIO DI INAPPROPRIATEZZA

Ma rimaniamo in campo cardiocircolatorio, parliamo dei "nuovi" antipertensivi .

E' frequente la prescrizione , soprattutto da parte di colleghi specialisti , di farmaci di nuovo brevetto, costituiti dalla associazione di vecchi e consolidati principi attivi. Mi riferisco alle nuove associazioni di farmaci antipertensivi soprattutto. Anche gli informatori scientifici che visitano i nostri studi premono molto su questa nuova categoria. Due sarebbero i loro punti di forza:

il primo sarebbe legato alla praticità di uso e quindi una più facile aderenza alla terapia da parte del paziente. La monosomministrazione giornaliera di un "kit" preallestito.

Inoltre ci sarebbe un altro vantaggio innegabile : il nuovo brevetto proteggerebbe dall'uso del farmaco equivalente garantendo la qualità di un prodotto tecnologicamente avanzato e garantito. Il nuovo brevetto protegge inoltre dalla sostituzione da parte del farmacista.

Ora, nelle schede tecniche di questi nuovi presidi terapeutici si legge a chiare lettere che il loro uso è riservato ai casi in cui il cittadino utente provenga da una terapia combinata e collaudata dei due principi separati. La voce "indicazioni terapeutiche" evoca non poche perplessità se viene letta con attenzione . Proviamo a leggerne una . Basta una poiché sono tutte uguali. " trattamento della ipertensione arteriosa essenziale in pazienti con ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata con enalapril 20 (quindi ramipril o perindopril no ?) ; e continua "l'associazione fissa ……. NON deve essere utilizzata per il trattamento iniziale dell'ipertensione. I pazienti con ipertensione arteriosa non

adeguatamente controllata con una monoterapia con" (.. ACE inibitore da 20 milligrammi) "hanno la possibilità di assumere una dose maggiore di enalapril 20 in monoterapia o passare alla associazione fissa" e la scheda tecnica continua : "si raccomanda la titolazione individuale dei componenti . Se clinicamente appropriato può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa " . Altre schede tecniche della stessa tipologia riportano indicazione di uso della associazione solo quando i due principi attivi sono stati testati e titolati in associazione separata. In tutti i casi l'associazione fissa NON è idonea per la terapia iniziale della ipertensione arteriosa. Tutti i medici, per primi quelli di assistenza primaria , sanno che le terapie croniche sono spesso instabili per posologia e durata (Siamo nel campo della Variabilità. Concetto che vedremo bene durante il corso). Sappiamo che nel soggetto giovane , intendo anche il sessantenne, l'ipertensione arteriosa è "labile", esistono periodi di remissione dei sintomi, anche in relazione ai cambiamenti di stile di vita (dieta, attività fisica, stato d'animo, ecc.); la temperatura esterna legata al ciclo delle stagioni modifica l'andamento delle patologie; le terapie intercorrenti (i FANS , i glucocorticoidi!); le condizioni metaboliche (gotta, diabete obesità). Insomma , credo vi siano molte perplessità sulle associazioni fisse anche se si comprende che in alcuni casi possono risultare comode soprattutto quando, come dice appunto la scheda tecnica, si riesce a prescriverle alla popolazione attiva che magari trascorre tutto il giorno fuori casa per lavoro. Tutto questo non solo per disquisire sulla variabilità clinica , ma per richiamare l'attenzione ad una delle delibere pervenute sui nostri tavoli dalla Regione Abruzzo. Per la verità la delibera in questione non ha radici nella nostra regione ma ha come fonte autorevole e nazionale il nostro ente regolatore. L'AIFA . I colleghi avranno compreso che mi riferisco alla delibera dove si parla di GOVERNO CLINICO 2017 avente per oggetto:

"Trasmissione documenti relativi agli obiettivi di Governo Clinico per la medicina generale, anno 2017".

Essa è indirizzata ai sigg. Direttori Generali Aziendali, ai Responsabili Aziendali, Amministrativi, ai Rappresentanti Sindacali e presenta la firma di queste componenti. La prima parte della delibera richiama il Medico di MG sulla necessità di Counseling riguardo alla aderenza dei cittadini agli screening oncologici. La parte numero 2 , la più corposa, è quella che si riferisce all'argomento di questo corso. Si parla di implementazione di Audit per la verifica della appropriatezza prescrittiva e partecipazione al

"progetto di analisi dei profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento promosso da AIFA" .

La manovra riguarda due terzi delle somme del Governo Clinico.

I medici di Assistenza Primaria sono invitati alla partecipazione al progetto come previsto da un intervento contemplato nel Piano di riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale 2016-2018 e l'intento è di "potenziare a livello regionale il governo della spesa farmaceutica territoriale attraverso l'utilizzo della Banca Dati Assistito come strumento di politica sanitaria". In pratica il sistema progettato è in grado di accedere ad informazioni che derivano dai flussi amministrativi (riguardanti quindi la farmaceutica, i ricoveri, la diagnostica e la specialistica). L'obiettivo di questo progetto è il "monitoraggio della aderenza delle modalità prescrittive agli standard terapeutici predefiniti e di valutazione degli effetti delle azioni finalizzate alla riduzione dello scostamento tra modalità prescrittive e standard terapeutici".

Detto in parole povere e al di fuori del gergo burocratico le prescrizioni verranno monitorate e valutate con degli indicatori in grado di verificare lo scostamento delle nostre prescrizioni rispetto a standard terapeutici (leggi linee guida o PDTA). Inoltre il sistema sarà in grado, grazie alla rilevazione dei consumi , le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente (leggi aderenza al trattamento).

l'adesione a questo progetto prevede lo svolgimento di incontri con i medici prescrittori che verranno organizzati autonomamente da ogni AUSL e la corresponsione della quota per il Governo Clinico per l'anno corrente 2017, pari a 2.06 Euro assistito/anno , è subordinata alla adesione (presenza ad almeno tre sui quattro audit previsti) al progetto in questione.

La mancata aderenza al trattamento crea non pochi danni :

1. il mancato beneficio in termini di salute.
2. La comparsa o l'aggravamento della patologia che il farmaco doveva contrastare.
3. Il costo della assistenza in seguito alla patologia dovuta al mancato trattamento
4. Il costo delle complicanze e degli eventi successivi.
5. Il costo inutile del farmaco assunto in maniera inappropriata.

In pratica , chiarita la utilità di un trattamento (quel dualismo che si affaccia e che richiama alla importanza di una informazione indipendente) , una condotta omissiva, sia per mancata prescrizione da parte del professionista, sia per scarsa aderenza da parte del paziente crea scostamenti tra le prestazioni correnti e quelle considerate standard (linee guida)

Per concludere e richiamare l'uso della associazione fissa : si può essere più o meno d'accordo sul trascriverla o prescriverla . Di fatto la delibera prevede indicatori destinati a rilevare scostamenti rispetto a comportamenti prescrittivi ritenuti appropriati, con il rischio di incorrere in sanzioni di carattere amministrativo sia riguardanti il singolo principio attivo , sia per la mancata adesione al progetto che condiziona la corresponsione della quota di Governo Clinico. Ovviamente evito di riportare la delibera che è patrimonio pubblico e che tutti i colleghi hanno ricevuto. Basti ricordare che la prima patologia in monitoraggio è proprio l'ipertensione arteriosa e che tra gli indicatori presi in considerazione per la valutazione della appropriatezza compaiono proprio i flussi riguardanti l'uso dei farmaci costituiti dalle appropriazioni fisse con la determinazione della

H-DB 1.5 "percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dalla associazione estemporanea degli stessi principi attivi".

E all'inverso:

H-DB 1.6 "Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonisti che non sono passati alla associazione fissa ".

Si valuta anche l'aderenza al trattamento con i seguenti indicatori:

H-DB 1.3 "Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi aderenti al trattamento".

E all'inverso:

H-DB 1.4 “percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi occasionali al trattamento”.

Alla luce di questi indicatori, sia riguardo alla percentuale dei trattati, sia riguardo al numero dei non aderenti, mi viene il dubbio atroce che ci sia un collegamento tra i due elementi e che questo collegamento rappresenti la chiave di volta del problema.
La domanda è: **quanti medici segnalano le reazioni avverse per**
tosse da ace-inibitori ?
tosse (meno importante) da sartani?
Tosse (meno incidente) da sartani?
edema da calcio-antagonisti.?
ipopotassiemia da diuretici ?
L’altra domanda che si collega alla prima:
La mancata aderenza si collega alla comparsa di effetti collaterali?
Tosse incoercibile; senso di pesantezza agli arti inferiori con comparsa di edema; aggravamento della disuria , nicturia e pollachiuria in concomitanza di ipertrofia prostatica per la terapia diuretica; Disturbi del ritmo cardiaco; disfunzione erettile.
Se tutte queste segnalazioni ci fossero state probabilmente la percentuale degli effetti avversi attribuiti ai farmaci sarebbe diversa e ciò avrebbe potuto indirizzare diversamente la ricerca scientifica e anche i criteri di valutazione e monitoraggio degli andamenti prescrittivi. Forse sto peccando un po’ troppo di fantasia ma facciamo mente locale alla delibera regionale che imponeva la limitazione dell’uso dei sartani rispetto agli ACE-inibitori, delibera di alcuni anni fa e pensiamo a quante volte , nel mancato rispetto delle linee guida , attuali e trascorse , è stato scelto un sartano come primo farmaco per trattare l’ipertensione saltando il gradino dell’ACE inibitore o del diuretico. Sia la prescrizione indotta, sia motivi di marketing, sia l’idea di evitare il generico, sia l’idea di evitare l’effetto collaterale tosse hanno portato ad un uso eccessivo e alla relativa proliferazione di farmaci della classe dei sartani, tanto che alcuni indicatori dei nostri report valutano negativamente questo comportamento prescrittivo

Per la verità, i nostri report inviati regolarmente dalla Regione , valutano già la nostra appropriatezza e di questo, ripeto, avremo modo di parlare al corso cui si riferisce questo breve pacchetto di autoapprendimento . parleremo della metodologia che è alla base della individuazione degli indicatori e di come questi siano collegati con i criteri di appropriatezza delle scelte terapeutiche. Avremo modo di analizzare flussi differenti derivanti da stesse prescrizioni in relazione a differenti realtà locali svelando differenze a volte sconcertanti . Con le nostre docenti di contenuto, Farmacista e statistico del centro di vigilanza della Nostra Regione avremo modo di discutere su questo problema di cui vi anticipo un esempio tratto dal sito AIFA e che , guarda caso, è contemplato nel terzo punto della verifica in progetto sopra esposto riguardante i farmaci per il trattamento del diabete mellito: gli indicatori previsti sono i seguenti:

ALTRI ESEMPI DI RISCHIO INAPPROPRIATEZZA.

H-DB 3.2 “percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori”.

H-DB 3.3 “percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori.

In Italia il 63,4% dei pazienti è risultato aderente ai trattamenti ipoglicemizzanti nel 2016 (escluso le insuline), sostanzialmente stabile rispetto all’anno precedente (8)

(H-DB 3.1; pazienti con una proporzione di giorni coperti dal trattamento uguale o superiore all’80%).

Relativamente all’analisi dell’appropriatezza d’uso dei farmaci nel diabete mellito, gli indicatori hanno mostrato che il 10,5% dei pazienti trattati con i DPP-IV non è in possesso dei requisiti stabiliti dalle limitazioni generali alla rimborsabilità, in riduzione rispetto agli anni precedenti; (8) **mentre non** è risultato in trattamento il 67,2% dei pazienti pur essendo rispondente ai criteri di rimborsabilita , sebbene la tendenza sia nella direzione del miglioramento dell’appropriatezza d’uso (H-DB 3.2 e 3.3 i due indicatori appena riportati).

Criteri di rimborsabilità inibitori DPP IV (9): In merito alle limitazioni generali alla rimborsabilità e alle indicazioni terapeutiche sulle incretine/inibitori DPP-4 per il trattamento del diabete di tipo 2, le schede disponibili sul Portale AIFA precisano che:

- Limitatamente ai principi attivi per cui è autorizzata la relativa indicazione, non è rimborsata la prescrizione in monoterapia (ad eccezione di Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin nei pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa) e l’associazione ad insulina, ovvero indicazioni la cui analisi “costi-efficacia” a lungo termine non è ancora ben definita.

- La rimborsabilità a carico del SSN nel rispetto delle avvertenze dei Riassunti delle Caratteristiche dei singoli prodotti è pertanto limitata alle sole indicazioni riportate nel piano terapeutico. La rimborsabilità delle incretine/inibitori DPP-4 a carico del SSN è quindi possibile solo se prescritti in associazione con altri antidiabetici orali (come metformina, sulfanilurea o pioglitazione) in duplice e triplice terapia;

- La prescrizione in monoterapia di Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin è a carico del SSN solo nei pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa;
- La prescrizione delle incretine/inibitori DPP-4 in associazione con insulina rimane possibile, ma non a carico del SSN (non rimborsabile).(9)

La situazione nel 2013 con la curiosa variabilità regionale (9)
La prevalenza di utilizzo nell'uso dei farmaci per il diabete in Italia è cresciuta nel 2013 del +3,8% rispetto al 2012. Inoltre, dagli indicatori la percentuale di pazienti che sono in trattamento con inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV) pur **non rientrando** nei criteri previsti dalle precisazioni AIFA sulle limitazioni generali alla rimborsabilità di questi farmaci è del 31,2% (nel rapporto 2016 siamo passati al 10 %)sebbene in calo rispetto al 2012 del -20,4%. Dall'altro lato, la percentuale dei pazienti che non vengono trattati con DPP-IV, pur possedendo i criteri previsti dalle precisazioni AIFA sulle limitazioni generali alla rimborsabilità di questi farmaci, è risultata del 63,2% (la percentuale dei non trattati , pur con i criteri, è leggermente aumentata nel 2016 registrando un 67 %)
L'analisi della variabilità regionale evidenzia che nelle Regioni del Nord si prescrive un numero inferiore di farmaci antidiabetici rispetto alle Regioni del Sud. Si oscilla dal minimo registrato nella Provincia Autonoma di Bolzano (42,5 DDD/1000 abitanti) al massimo di 81,4 DDD/1000 abitanti della Sicilia, seguita dalla Calabria (79,1 DDD/1000 abitanti), dalla Puglia (73,9 DDD/1000 abitanti), dalla Campania (69,8 DDD/1000 abitanti) e dalla Basilicata (69,1 DDD/1000 abitanti).

Il 47,7% dei pazienti che ha assunto nel 2016 gli inibitori della pompa acida non è in possesso dei criteri definiti per la rimborsabilità dalle Note AIFA 1 e 48. Sebbene l'indicatore mostri un trend verso l'appropriatezza, negli ultimi anni il livello appare stabilizzato (H-DB 7.1). (8).

La classe di farmaci inibitori della pompa protonica rappresentano il classico esempio di discrepanza tra indicazione clinica e rimborsabilità . E' il caso specifico dell'esomeprazolo: nella scheda tecnica del farmaco, alla voce indicazioni cliniche

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
  - in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
  - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
  - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
  - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
  - età avanzata.

Il campo posologia dell'esomeprazolo prevede, per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale durante il trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), una dose di 20 mg al giorno per cui la dose da 40 mg , pur avendo tale indicazione non è rimborsabile dal SSN.

Esempio analogo costituisce il FANS etoricoxib dove la rimborsabilità SSN è prevista per dosaggi diversi in base alle patologie indicate. La dose raccomandata, quindi rimborsabile , per l'osteoartrosi è di 30 mg (Mai commercializzata anche se presente in scheda tecnica) al giorno

oppure, in casi particolari , si può arrivare a 60 mg. Il dosaggio da 90 mg viene riservato ad artrite reumatoide e spondilite anchilosante.

Riguardo alla prescrizione dei FANS c'è una tendenza della nostra ASL 02 alla riduzione delle prescrizioni in nota 66 con un relativo aumento di prescrizioni di analgesici e di adiuvanti in nota 4. Questo dimostra sicuramente una sensibilità cambiata di noi Medici di Assistenza Primaria nei confronti dell'approccio al problema dolore con relativo miglioramento della appropriatezza.

Riporto i dati delle nostre prescrizioni dal 2011 al 2015 che sono stati gentilmente concessi dal Servizio Farmaceutico della nostra ASL al mio tirocinante del 2016 Giuseppe Andrisani , in occasione dello svolgimento della sua tesi sui FANS (10)

Dall'analisi effettuata a livello aziendale, si evince l'andamento delle prescrizioni per le singole classi di farmaci:
per i FANS in nota 66 si è passati dai 186658 pezzi prescritti nel 2011 ai 153439 del 2015 (vedi tabella 1), i pazienti trattati sono stati 84557 nel 2011 e 71052 nel 2015).
•

Tabella 1: andamento negli anni del numero di pazienti trattati con FANS in nota 66 e numero totale di confezioni prescritte ASL 02 Abruzzo

Anno	N. Pz trattati	N.confezioni prescritte
2011	84557	186658
2012	77341	166080
2013	74305	162375
2014	73467	160162
2015	71052	153439

Per gli analgesici classe ATC N02 (paracetamolo e oppiacei singoli o in associazione) si è passati dalle 83626 confezioni prescritte nel 2011 alle 84124 del 2015, con un picco massimo di prescrizioni nel 2013 con 89217 , mentre i pazienti trattati sono stati 17134 nel 2011 e 16496 nel 2015 (vedi **Tabella 2**).
•

Tabella 2: andamento negli anni del numero di pazienti trattati con analgesici N02 e numero totale di confezioni prescritte ASL 02 Abruzzo

Anno	N. Pz trattati	N.confezioni prescritte
2011	17134	83626
2012	17934	84799
2013	18296	89217
2014	17463	85041
2015	16496	84124

•

- **Tabella 3:** andamento negli anni del numero di pazienti trattati con adiuvanti in nota 4 e numero totale di confezioni prescritte ASL 02 Abruzzo

Anno	N. Pz trattati	N.confezioni prescritte
2011	4646	24198
2012	4217	23074
2013	4124	23957
2014	4214	26153
2015	4521	29607

C'è da rilevare in questa ultima tabella un numero stazionario di pazienti trattati a fronte di un aumento dei pezzi di farmaci adiuvanti in nota 4 . E' molto probabile che i pazienti siano stati da noi avviati a terapia analgesica con paracetamolo e il dato sfugge alla rilevazione per mancata prescrizione materiale da parte nostra.

IL RUOLO DELLA INFORMAZIONE INDIPENDENTE.

A titolo di esempio. Senza intenzione di polemica, l'esempio dell'Empaglifozina.

I dati clinici sulla Empoglifozina, disponibili fino agli inizi del 2016, sono basati su un TRIAL in cui la mortalità e la morbilità (esito composito) , costituiscono gli esiti primari. Altri sei TRIAL, controllati con placebo ed un altro, comparato con placebo , focalizzano l'attenzione sulla potenza dell'antidiabetico nel ridurre la glicemia. EMPA REG è uno studio in doppio cieco che ha studiato l'uso di empaglifozina in 7.020 pazienti con diabete di tipo 2 affetti da almeno una delle seguenti condizioni di rischio cardiovascolare :

1. Storia di IMA o di stroke (almeno due mesi prima dell'arruolamento).
2. coronaropatia (malattia coronarica).
3. arteriopatia obliterante arti inferiori.

Ogni paziente assumeva ipoglicemizzanti di vario tipo (insulina, sulfaniluree, glitazoni , inibitori del DPP IV, ecc), antipertensivi, antitrombotici.

Alla randomizzazione i pazienti ricevevano, al trattamento già in atto tre diverse opzioni:

1. empaglifozina 10mg
2. empaglifozina 25 mg
3. placebo.

Dopo tre anni di studio la mortalità totale risulta più bassa nel gruppo empaglifozina

rispetto al braccio placebo (5.7 % rispetto a 8.3%).
Questi benefici si sono avuti soprattutto nei seguenti esiti (outcome):

- morti improvvise.
- Altre morti cardiovascolari
- Morti per progressione dello scompenso cardiaco.
- Ospedalizzazione per scompenso cardiaco

Non c'erano differenze nei due bracci (empaglifozine e placebo) riguardo alla incidenza dell'IMA e dello Stroke.
La differenza tra il braccio placebo e quello di studio è emerso nei primi mesi di trattamento (13)

Allora:

a) La comparsa precoce dei vantaggi cardiovascolari (v. considerazioni di seguito)
b) La scarsa differenza di riduzione dei valori di emoglobina glicata nei due gruppi (7.8 % di media nel gruppo delle empaglifozine e 8.1 % in quello del placebo). (v.considerazioni di seguito)
c) La mancata riduzione di IMA e Stroke nel braccio empaglifozine rispetto al gruppo placebo (v.considerazioni di seguito),

depongono per un effetto diverso da quello legato alla attività antidiabetica del farmaco in studio, ma correlato piuttosto all'effetto diuretico osmotico, caratteristica derivante dal meccanismo d'azione delle glifozine (13)

Considerazioni:
a) La comparsa di vantaggi dal punto di vista vascolare , se dovuto al miglioramento metabolico del diabete a merito del farmaco dovrebbe essere progressivamente in miglioramento nel corso dei mesi e degli anni , non presente ed evidente solo o soprattutto nei primi mesi . Questo insospettisce per la presenza di altri meccanismi che esulano dal controllo metabolico del diabete. b) Il miglioramento metabolico della malattia diabetica dovrebbe correlarsi ad una riduzione più importante della emoglobina glicata ma questo non succede nello studio in questione. c) Se migliora una condizione metabolica della malattia diabetica dovrei avere meno eventi acuti. In realtà sono migliorati altri parametri correlati alla progressione della insufficienza cardiaca e alle ospedalizzazioni.
Tre anni di studio sono tanti ma non abbastanza per valutare esiti che si sviluppano in archi temporali decisamente più ampi. Sicuramente questi farmaci sono innovativi ma necessitano di valutazioni e studi successivi.

Molto diverso come umore appaiono le molte pubblicazioni sull'empaglifozin.

Molta stampa su quotidiani saluta questo farmaco come rivoluzionario e potenzialmente in grado di influenzare fortemente le successive linee guida di trattamento del diabete successive "per la prima volta un farmaco anti-iperglicemizzante dimostra un beneficio sulla mortalità cardiovascolare nei malati di diabete …… I risultati presentati dagli autori al congresso di diabetologi e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of medicine" . L'articolo porta il seguente titolo : *"Diabete e malattie cardiovascolari. Empaglifozin, il farmaco che abbatte la mortalità del 38 %" (11).*
Anche il Notiziario Chimico Farmaceutico, ad esempio, (12) , in fine anno 2016 intitola: "empaglifozina riduce il rischio di mortalità cardiovascolare nel diabete tipo 2 indipendente mente dal tipo di malattia cardiovascolare al basale ".
Chi ha ragione? E sicuramente presto per esprimere giudizi definitivi su farmaci innovativi. Inoltre le glifozine sono solo un esempio di come la letteratura sia spesso contraddittoria. Lo stesso problema si riscontra con estrema frequenza per molti farmaci super costosi e super prescritti. Spesso la stampa divulgativa manifesta trionfalismo o allarmismo generando atteggiamenti errati, sia in senso negativo che positivo. Spero , grazie all'equilibrio che contraddistingue il Medico di territorio, con l'aiuto anche dei Colleghi oltre che dei tecnici docenti che interverranno , come analizzare queste contraddizioni e come continuare a difendersi, migliorando.

Bibliografia

1. Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del SSN. Manuale di formazione per il governo clinico .Luglio 2012..
2. Graziano Onder. Centro med. Dell'invecchiamento Univ . Sacro Cuore. Congresso nazionale Società italiana Gerontologia e Geriatria 21-24 nov 2012.
3. James H. Ware et al. Pragmatic trials—Guides to better patients care? NEJM 2011 free full text
4. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA (1995-2003. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 475-88
5. Agenzia italiana del farmaco | bif xv n.1 2008 .
6. Jeffrey M. Drazen M.D. et al N.England J Med. The changing face of clinical trials 2016;375:861-70
7. Stuart Pocock and Gregg W Stone MD . The primary Outcome Fails – What next ? N.England J. Med 2016;375:861-70
8. Rapporto Osmed gennaio-settembre 2016
9. Determina AIFA 961/2013 del 4 Novembre 2013
10. Dati ottenuti per concessione del Servizio Farmaceutico della ASL Lanciano Vasto Chieti. tratti dalla tesi del Dott. Giuseppe Andrisani, medico di MG.
11. Quotidiano Sanità. Scienza e farmaci 20 settembre 2015. Quotidianosanità.it
12. www.notiziariochimicofarmaceutico.it (NCF) 20 novembre 2016
13. Prescrire international 2016; 25 (172) 145-148