

# Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e  
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

**Pubblicazione trimestrale** Volume 8 • Numero 4 • Dicembre 2016

## RASSEGNE

**Appropriatezza e salute: una risposta slow tra conoscenza,  
cultura e mercato**

**Ruolo del medico internista nell'appropriatezza:  
il punto di vista della FADOI**

**Il ruolo del farmacista ospedaliero e del farmacista  
dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie:  
focus sul controllo dell'appropriatezza**

**Aspetti farmacoeconomici del trattamento  
del diabete mellito di tipo 2**

## RECENSIONI DALLA LETTERATURA

## ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

# Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e  
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

**Pubblicazione trimestrale**

Volume 8 • Numero 4 • Dicembre 2016

## Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
  - Appropriatezza e salute: una risposta slow tra conoscenza, cultura e mercato** 5  
Antonio Bonaldi
  - Ruolo del medico internista nell'appropriatezza: il punto di vista della FADOI** 12  
Mauro Campanini, Roberto Nardi
  - Il ruolo del farmacista ospedaliero e del farmacista dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie: focus sul controllo dell'appropriatezza** 25  
Piera Polidori, Ignazia Poidomani, Silvia Adami, Stefano Bianchi
  - Aspetti farmacoeconomici del trattamento del diabete mellito di tipo 2** 30  
Luca Caio, Manuela Casula, Elena Tragni
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
  - ▶ **Determinanti degli alti costi dei farmaci negli Stati Uniti**
  - ▶ **Interazioni farmacologiche degli anticoagulanti orali ad azione diretta**
  - ▶ **Modifiche nella farmacocinetica dei farmaci durante la gravidanza** 37  
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** 44

### Editor in Chief

**Alberico L. CATAPANO**

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari  
Università degli Studi di Milano

### Board editoriale

**Vincenzo ATELLA**

Facoltà di Economia  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

**Claudio BORGHI**

Dipartimento di Medicina Clinica  
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci"  
Università degli Studi di Bologna

**Ovidio BRIGNOLI**

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

**Achille CAPUTI**

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina  
e Farmacologia  
Università degli Studi di Messina

**Francesco CIPOLLONE**

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università degli Studi di Chieti - Pescara

**Giovanni CORRAO**

Dipartimento di Statistica Socio Demografica  
Università degli Studi Milano Bicocca

**Romano DANESI**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Pisa

**Gianfranco DE CARLI**

GDC - Pharmservices

**Renato FELLIN**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Ferrara

**Ettore NOVELLINO**

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica  
Università degli Studi di Napoli Federico II

**Francesco ROSSI**

Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Seconda Università degli Studi di Napoli

**Elena TRAGNI**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
e Biomolecolari  
Università degli Studi di Milano

**Mauro VENEGONI**

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

# *Cari colleghi,*

quest'ultimo numero del GIFF 2016 vi propone quattro rassegne di particolare interesse.

Le prime tre riguardano il tema dell'appropriatezza, argomento che è stato negli ultimi tempi oggetto di intenso dibattito, sia da parte delle Istituzioni che da parte delle Società scientifiche. Il contributo di Bonaldi ripercorre le recenti vicissitudini delle proposte legislative in merito, evidenziando le principali criticità del dibattito e proponendo la prospettiva di Slow medicine. La rassegna di Campanini e Nardi approfondisce la questione dal punto di vista del medico internista, illustrando la posizione della FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), mentre la rassegna di Polidori et al., della Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), chiarisce il possibile ruolo del farmacista ospedaliero e del farmacista territoriale nella promozione dell'appropriatezza prescrittiva.

La quarta rassegna, di Caio et al., affronta gli aspetti farmaco-economici del diabete mellito di tipo 2, una malattia cronica con un impatto significativo sia sull'aspettativa che sulla qualità di vita e caratterizzata da considerevoli costi diretti e indiretti, descrivendo le principali evidenze dalla letteratura in termini di costo-efficacia delle diverse strategie farmacologiche disponibili.

Come di consueto, la rivista ospita una delle tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il lavoro presentato in questo numero, svolto presso AstraZeneca Spa (Italia), ha valutato gli indicatori chiave di performance, che descrivono sia la qualità che la conformità delle attività di farmacovigilanza specifiche all'interno della azienda: il controllo della qualità delle segnalazioni inviate al database globale, i tempi di invio al database e quelli di presentazione alle Autorità Regolatorie.

Buona lettura!

*Alberico L. Catapano*  
Editor in Chief

# APPROPRIATEZZA E SALUTE: UNA RISPOSTA SLOW TRA CONOSCENZA, CULTURA E MERCATO

## Appropriateness and health: a slow answer among knowledge, culture and market

Antonio Bonaldi

Slow Medicine, Italia

### Keywords

Appropriateness  
Slow medicine  
Quality of care  
Patient involvement  
Overtreatment

### Abstract

The ministerial Decree of December 9, 2015, was born with the aim to establish the conditions of deliverability and prescriptive appropriateness of some outpatient services, but it has caused a big confusion in the troubled world of Italian health care. Actually it's very difficult to establish with a law what physicians have to do or not do in different circumstances of clinical practice. If you look to the scientific literature there is no doubt that a large part of the current health treatments are neither effective nor appropriate and can hurt patients. However the doctor's decisions are affected by many factors, such as the professional credibility, type of requests, patient confidence, margins of uncertainty of the results, cultural context of care delivery and evolution of knowledge, which can hardly be regulated by law. The prescriptive decisions are taken in the encounter between doctor and patient, but this is only the last link of a long chain of events that involve the organizational, social and cultural environment. In fact, people's behaviors are influenced by prevailing culture and market pressure. Slow Medicine proposes to address the issue of appropriateness in a completely different way: through initiatives that start from the bottom, simultaneously involving professionals and patients, without speaking of costs. These conditions characterize some of the projects launched by Slow Medicine: Doing more does not mean doing better, which is part of Choosing Wisely International, Choose with care together, and Slow Hospitals and Community Healthcare. Certainly, it's a complex way and it asks for long times of implementation because it requires an important cultural shift and goes against very big economic interests, but we think that this is the only practicable road.

### Decreto appropriatezza: un provvedimento che ha scontentato tutti

*Tutti scontenti ma un risultato è stato raggiunto: finalmente si parla di appropriatezza.*

Non v'è dubbio che il cosiddetto decreto sull'appropriatezza [1], nato con l'obiettivo di stabilire le condizioni di erogabilità e di appropriatezza prescrittiva di alcune prestazioni ambulatoriali, abbia provocato un grande scompiglio nel già travagliato mondo della sanità. Ciò, nonostante le pronte rassicurazioni del Ministro Beatrice Lorenzin, le sue aperture al dialogo e i suoi lodevoli tentativi di sedare il malcontento. Per ragioni diverse e in gran parte condivisibili, amministratori, medici, pazienti e cittadini hanno contestato l'incongruenza e la farraginosità di applicazione delle norme contenute nel Decreto, nonché le ricadute negative sulla sostenibilità del servizio sanitario pubblico, sul diritto alle cure, sulla libertà professionale, sulla relazione tra medico e paziente, dando origine ad un ampio dibattito, i cui principali punti critici sono stati richiamati in un documento messo a punto dall'Ufficio parlamentare di bilancio [2]. Insomma, molte ombre e poche luci, anche se dobbiamo ammettere che il Decreto ha conseguito un importante e inaspettato obiettivo: risvegliare l'attenzione del mondo politico, professionale e sociale su un tema d'importanza cruciale per la qualità delle cure e la salute delle persone ma che per troppo tempo è stato del tutto trascurato. Il Decreto e i suoi tre allegati non sono stati certo un bell'esempio di come affrontare

un tema delicato come l'appropriatezza prescrittiva, i cui numerosi risvolti pratici si prestano poco ad essere affrontati con un provvedimento di carattere normativo, calato dall'alto e senza il preventivo coinvolgimento di coloro verso cui era diretto. Tant'è che si tentato di porvi rimedio, dapprima emanando una circolare esplicativa [3] e poi annunciando che il Decreto sarebbe stato ritirato e il testo riesaminato da un'apposita commissione ministeriale istituita di concerto con la FNOMCeO. Dopo il vaglio della commissione, le norme sono state inserite nel DPCM di aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), approvato dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 7 settembre 2016, e ora al vaglio delle competenti Commissioni parlamentari [4].

Perché non è opportuno affrontare il tema dell'appropriatezza con un atto legislativo? Per tanti motivi; ma la ragione principale è da ricercare nella natura dell'atto medico e nel rapporto di fiducia che contraddistingue la relazione tra medico e paziente. Le decisioni cliniche, infatti, rappresentano la sintesi di un fenomeno complesso e le differenti circostanze che caratterizzano la pratica clinica mal sopportano le eccessive semplificazioni. L'appropriatezza non può assumere un valore assoluto. Non può essere definita attraverso un valore binario del tipo sì o no, come, invece, viene richiesto per il rispetto delle norme. Sulle decisioni del medico agiscono molte variabili, quali la credibilità del professionista, la tipologia delle richieste, la fiducia del paziente, i margini d'incertezza dei risultati, il contesto fisico e soprattutto culturale di erogazione delle cure e, non ultimo, l'evoluzione delle conoscenze. Per avere un'idea di quanto siano mutevoli le nostre certezze, basti ricordare che il 40% delle terapie impiegate in un certo periodo di tempo si è dimostrato inefficace nell'arco dei successivi 10 anni [5]. Tutti questi elementi che caratterizzano l'atto medico dipendono in buona misura dall'instaurarsi di un'effettiva reciprocità nella relazione di cura, che viene ad essere seriamente compromessa da provvedimenti imposti dall'esterno, di tipo formale, burocratico, sanzionatorio, che dovrebbero essere validi per tutti e per sempre.

## L'appropriatezza delle cure è un problema oppure no?

*Una parte consistente delle cure non sono né efficaci né appropriate, e soprattutto possono fare male.*

Le contrarietà emerse nell'affrontare l'appropriatezza avvalorano l'ipotesi che bisogna lasciare le cose come stanno? Il medico deve essere "libero" di fare quel che vuole? Una buona medicina deve essere senza regole? Si tratta solo di risparmiare? Insomma, va tutto bene? Neanche per sogno.

Chiunque legga la letteratura scientifica sa molto bene che una parte consistente delle cure correnti non sono né efficaci, né appropriate e soprattutto possono fare male ai pazienti. I dati reperibili nella letteratura sono innumerevoli. Per esempio, sono inappropriate quasi la metà delle indagini radiologiche ambulatoriali [6], il 50% delle angioplastiche eseguite su pazienti con angina stabile [7], fino al 90% degli antibiotici prescritti per le infezioni delle vie aeree superiori e gran parte delle artroscopie eseguite nei pazienti con artrite del ginocchio [8]. Sappiamo anche che i check-up (test eseguiti a persone in buona salute per individuare precocemente una malattia) non servono a nulla [9,10], che almeno il 20% dei farmaci sono prescritti per indicazioni non validate dalla ricerca e che per certi farmaci tale percentuale raggiunge addirittura l'80% [11]. Questi e moltissimi altri dati sono facilmente reperibili sulle più accreditate riviste internazionali e sono oggetto di presentazione e di discussione nei congressi medici, senza suscitare nessuno scandalo tra i professionisti e nella totale indifferenza dei media. Si badi bene che la questione non è semplicemente un problema di natura economica (spreco di risorse per assicurare prestazioni inutili) ma riguarda la salute delle persone. Ci sono crescenti evidenze, infatti, che da un eccesso di prestazioni diagnostiche, di trattamenti farmacologici e di interventi chirurgici possono conseguire seri danni alla salute delle persone [12, 13].

Gli stessi medici, d'altra parte, sono perfettamente consapevoli del fenomeno, considerato che da un'indagine condotta recentemente da FNOMCeO e Slow Medicine su un campione di 3.688 medici, risulta che il 93% dei medici considera la prescrizione di test o trattamenti inutili un problema serio, il 44% riferisce che nella pratica clinica i pazienti richiedono test inutili più di una volta alla settimana e il 79% ritiene che il medico sia la figura più adatta per affrontare la prescrizione di test, trattamenti e procedure non necessari [14].

Si pone quindi un problema di natura etica che chiama in causa direttamente i medici perché si assumano la responsabilità di adottare, in modo autonomo, idonee misure correttive [15], anche perché l'insopportabile spreco di risorse impiegate per assicurare prestazioni inutili e dannose, limita l'accesso dei pazienti a prestazioni efficaci e contribuisce ad allungare le liste d'attesa per prestazioni essenziali. L'appropriatezza, infatti, non riguarda solo l'eccesso di prestazioni prescritte senza un favorevole rapporto tra benefici e rischi, ma comporta anche il sotto-utilizzo di servizi utili come ad esempio le cure domiciliari per malati cronici, malati terminali e disabili.

## Un difficile equilibrio tra conoscenza, cultura e mercato

Negare che esista il problema dell'appropriatezza, minimizzarne gli effetti sulla salute e sulle finanze o far finta che la questione non riguardi la pratica professionale dei medici ci sembra davvero un atteggiamento ingenuo, oltre che sbagliato. Tuttavia, il problema non riguarda solo i professionisti. Certo, la prescrizione si compie nell'incontro tra medico e paziente, ma questo rappresenta solo l'ultimo anello di una lunga catena di eventi che chiamano in causa l'intero contesto organizzativo, sociale e culturale in cui maturano le decisioni. La prescrizione, infatti, non dipende solo dalle specifiche circostanze entro le quali si compie, ma è inserita in un complesso sistema di fattori che interagiscono e si influenzano in modo reciproco. Molti di questi fattori, pur non essendo direttamente collegati alle circostanze, condizionano pesantemente le decisioni perché agiscono sui comportamenti delle persone e il loro modo di pensare, determinano ciò che è ritenuto desiderabile e importante e stabiliscono quello che deve essere incoraggiato o evitato. Tra questi fattori ne ricordiamo tre: la conoscenza, la cultura e il mercato.

## La conoscenza

*Dobbiamo prendere atto che le conoscenze sulle malattie e la salute sono ancora frammentarie e incomplete e che possiamo vivere serenamente accettando un certo grado d'incertezza.*

È del tutto evidente che le decisioni del medico debbano basarsi sulle migliori conoscenze scientifiche. Nel corso del tempo la medicina ha fatto un lungo percorso di maturazione e di avvicinamento al metodo scientifico e sarebbe davvero insensato non tenerne conto per lasciare spazio alle lusinghe di ciarlatani e speculatori che, come si è visto con le finte cellule staminali, sono pronti a sfruttare l'ingenuità di chi è già crudelmente colpito dal dolore.

Tuttavia, senza arrivare a questi estremi, in medicina si osserva un ampio divario tra ciò che si sa (o si presume di sapere) e ciò che viene utilizzato nella pratica clinica. Innanzitutto perché in campo diagnostico le decisioni dipendono in buona misura dal ragionamento clinico, dall'osservazione del paziente, da ciò che racconta e dalla formulazione di possibili ipotesi diagnostiche attraverso un processo iterativo fatto di quesiti, di conferme e di smentite, di errori e di aggiustamenti. Ma soprattutto perché dobbiamo prendere atto che le conoscenze sulle malattie e la salute sono ancora frammentarie e incomplete. Basti pensare che solo la metà di oltre 3.300 prestazioni di uso corrente è basata su valide prove di efficacia [16] e che due terzi delle 9.400 raccomandazioni rintracciabili su UPToDate (una tra le fonti d'informazione clinica "evidence based" più utilizzate dai medici quale supporto decisionale) sono "deboli", cioè poco consistenti sul piano scientifico e poco adatte ad essere utilizzate in modo standardizzato e uniforme [17].

Dobbiamo, quindi, rassegnarci a convivere con l'incertezza, in quanto, nonostante gli straordinari successi raggiunti in alcuni campi della medicina, gran parte dei fattori che determinano la salute o la malattia restano sostanzialmente ignoti. Ciò riguarda sia le patologie che minacciano la vita (i tumori, i disturbi del metabolismo, le patologie mentali e neurologiche, le malattie rare) sia i piccoli disturbi e i vaghi malesseri privi di base organica (*Medical Unexplained Symptoms*) di cui la nostra esistenza è intrisa e per i quali ciascuno di noi trova semplici e ingegnosi espedienti, trucchi e rimedi antichi o moderni, non certo *evidence-based*, ma che a volte, almeno per il diretto interessato, funzionano. Per capire la dimensione del fenomeno basti ricordare che il 90% delle persone riferisce che nell'ultima settimana ha sofferto di sintomi verso i quali la medicina è piuttosto impotente, quali, ad esempio, mal di schiena, affaticamento, mal di testa, congestione nasale, disturbi del sonno, dolori articolari o muscolari, irritabilità, ansietà, perdita di memoria e via discorrendo [18].

Il problema è che la gente dal medico ci va per trovare una soluzione alle sue malattie e ai suoi malesseri. In altre parole, il paziente vuole dare un nome ai sintomi che lo affliggono, individuare una causa dei suoi disturbi, ricevere comprensione, cure e prospettive di guarigione. Il paziente ha imparato che la medicina è una scienza e che la tecnologia è in grado di fare miracoli. Così è portato a credere che la mancanza di risposte sia da attribuire all'ignoranza del medico (qualche volta ha pure ragione) e non all'impotenza della medicina e che da qualche parte esiste qualcuno che saprà suggerire una soluzione. Non per nulla oltre la metà della popolazione non è soddisfatta delle cure che riceve e dopo aver peregrinato nei tortuosi meandri della scienza ufficiale approda alle medicine alternative.

Di fronte alla valanga di problemi che non può gestire con l'aiuto della scienza e incalzato dalle irrealistiche aspettative della gente, il medico si trova disorientato e impotente, perché nel suo ruolo non c'è spazio per l'ignoranza e nessuno lo ha educato all'arte di comunicare. Così, coerentemente con quanto gli è stato insegnato per tutto il corso degli studi, il medico utilizza gli strumenti di cui dispone e in cui anche la gente ripone la propria fiducia: prescrivere esami, farmaci e interventi chirurgici, anche quando non ce n'è bisogno, non servono a nulla e possono essere dannosi.

Ecco quindi emergere la figura del medico iperprescrittore che reagisce alle aspettative e alle ansie dei pazienti, e alla paura di incorrere in conseguenze di natura medico-legale attraverso un uso smodato della tecnologia. Secondo un recente studio condotto dall'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), il 58% dei medici italiani dichiara di praticare la medicina difensiva e il 93% ritiene che il fenomeno sia destinato a diffondersi ulteriormente. Il 33% degli esami strumentali e di laboratorio e il 16% delle visite specialistiche sono richiesti a scopo difensivo, per un valore complessivo di 9-10 miliardi di euro, pari al 10% della spesa sanitaria [19].

Così pian piano, la tecnologia ha completamente sovvertito il modo di affrontare i problemi. Il paziente è diventato un insieme di organi, di cellule e di parametri biologici e il medico, come ben ci ricorda Giorgio Bert, ha smarrito la dimensione sistemica della salute, riducendola alla diagnosi e al trattamento delle malattie [20]. La malattia deve necessariamente trovare conferma nell'alterazione di un indice funzionale o di un'immagine. Non si può essere malati senza che lo dimostri la tecnologia, né essere sani con un parametro alterato e sappiamo bene quanto sia facile trovare una piccola anomalia in ciascuno di noi: basta saperla cercare. Per esempio, l'85% delle persone asintomatiche sopra i 60 anni che si sottopone ad una RM al ginocchio scopre di avere qualche tipo di anomalia che, una volta evidenziata, dovrà essere trattata, ancorché inutilmente [21]. Perfino la salute deve essere certificata. Non basta sentirsi in perfetta forma, bisogna essere in grado di dimostrarlo. Le leggi, i regolamenti, la cultura, le credenze, le abitudini, il mercato, le assicurazioni, tutto sembra congiurare verso una deriva consumistica senza fine. Basti pensare che l'Italia, sulla base di un unico studio retrospettivo, molto criticato sul piano scientifico [22], è l'unico Paese al mondo ad avere una legge che impone alle persone in buona salute di eseguire una visita medica con ECG per svolgere attività sportiva non agonistica. Altro che appropriatezza e promozione dello sport.

## La cultura

*Nell'illusione che fare di più sia sempre meglio, c'è una generale tendenza a sopravvalutare gli effetti positivi e a sottovalutare i rischi associati alle prestazioni sanitarie.*

Se intendiamo per cultura l'insieme dei saperi, delle credenze, dei costumi e delle abitudini che contraddistinguono un'organizzazione sociale, possiamo dire che per quanto riguarda la salute, i cittadini sono vittime di un modello culturale che assegna alla tecnologia un ruolo ben più rilevante di quello a cui realisticamente potrebbe aspirare. Nell'illusione che fare di più sia sempre meglio, c'è una generale tendenza a sopravvalutare gli effetti positivi e a sottovalutare i rischi associati alle prestazioni sanitarie, che di solito sono più rari e hanno tempi più lunghi per essere scoperti. La storia della medicina, anche recente, ci dovrebbe consigliare più prudenza. Basti pensare alle migliaia di bambini nati senza gli arti a causa della talidomide o alle migliaia di morti attribuibili al Vioxx [23].

In questo senso i giornalisti, soprattutto quelli che si occupano di scienza, hanno una grande responsabilità. Di fatto, ciò che produce cultura e orienta i comportamenti non sono le pubblicazioni sulle riviste scientifiche, lette da pochi esperti del

settore, ma quello che riportano i principali mezzi di comunicazione (stampa, media, social network, blog), dove spesso non prevale l'informazione ma ciò che fa notizia, che incuriosisce, intriga, fa clamore, emoziona. Spesso si tratta di un concentrato di slogan, bufale e miti sostenuti da interessi commerciali, tra cui è difficile orientarsi e farsi un'opinione, anche perchè è piuttosto raro trovare giornalisti che parlano di scienza e medicina in modo critico o che affrontano il problema della sovradiagnosi e dell'eccesso di trattamenti. Ecco qualche titolo esemplificativo tratto dalla stampa nazionale: *“La risonanza a 7 tesla può scrutare dentro l'anima”*, *“Big Pharma rompe l'ultima frontiera: basta una pillola anche per il lutto”*, *“Dall'Inghilterra un test del sangue calcola l'aspettativa di vita”*, *“Shopping compulsivo, arriva la cura con una pillola”*, *“Addio al mal di testa: la cervicale si combatte con la neurochirurgia”*. Oltretutto, articoli e video che incoraggiano il ricorso a prestazioni inappropriate raggiungono contemporaneamente migliaia di persone e sono, quindi, molto più efficienti nell'indurre prestazioni inappropriate rispetto alle singole prescrizioni del medico, con l'aggravante che la propaganda non è sottoposta ad alcun controllo di merito, né può essere sanzionata.

Certo è che le redazioni e i giornalisti dovrebbero assumere un atteggiamento più scientifico e più critico nei confronti della medicina, dovrebbero accertarsi sui possibili conflitti d'interesse quando si affidano agli “esperti” e dovrebbero evitare di diffondere messaggi che alimentano sprechi e producono effetti diseducativi e dannosi per la salute. Si calcola che almeno la metà delle raccomandazioni attinenti alla salute formulate nei talk show non siano basate su prove scientifiche o siano contraddette dalle conoscenze disponibili [24].

Recentemente mi è capitato di leggere su un quotidiano un articolo che promuoveva lo screening mammografico riportando il parere di un medico (responsabile del centro senologico di una clinica privata-convenzionata, con sede nello stesso ambito territoriale del quotidiano) che invitava le donne a sottoporsi ad un esame ecografico del seno a partire dai vent'anni (perché non si sa mai). Dato che si tratta di un'informazione scientificamente infondata e non priva di rischi per la salute delle donne ho scritto al giornale richiamando giornalisti e medici ad adottare un comportamento più etico, ma, come si può immaginare, con ben scarsi risultati pratici.

Comunque, qualche lodevole tentativo di educare i pazienti verso un atteggiamento più consapevole nei confronti di scoperte mediche e farmaci miracolosi è stato recentemente proposto da Altroconsumo, dall'Istituto Mario Negri e dall'AIFA, ma il cammino ci sembra ancora molto lungo e impervio [25-27].

## Il mercato

---

*Non importa se ciò che viene offerto dal mercato è esattamente quello che la scienza ci raccomanda di evitare: ciò che conta è consumare.*

---

Su tutto ciò incombe il mercato con i suoi enormi interessi e le sue potenti e sottili arti di convincimento volte a individuare nuovi clienti e aumentare i profitti. Per il mercato le persone sono solo dei potenziali consumatori e tutto è finalizzato a mettere a punto nuovi prodotti miracolosi che promettono salute, benessere, energia e felicità a buon mercato. Come ci ricorda Ray Moynihan dalle pagine del BMJ, *si possono fare un sacco di soldi se si riescono a convincere le persone in buona salute di essere malate* [28]. I modi utilizzati dall'industria per indurre il consumo di prestazioni sanitarie sono molteplici e John Ioannidis, un autorevole epidemiologo e professore di medicina alla *Stanford University School of Medicine*, ci ricorda che ci stiamo avviando a grandi passi verso la *“finance-based medicine”*, dove l'interesse principale non è quello di garantire la salute ma di raggiungere la più ampia fetta possibile di mercato [29].

Un modo raffinato di incoraggiare il consumismo sanitario è quello di abbassare le soglie di normalità dei parametri biologici (pressione arteriosa, lipidi, colesterolo, glicemia, vitamina D, densità ossea), per poi ricondurli alla norma con l'uso di farmaci. Per esempio, le nuove linee guida per il trattamento del colesterolo, definite dall'*American College of Cardiology* nel 2013, hanno di colpo aumentato di 12,8 milioni, il numero di americani, senza malattie cardiovascolari, da trattare con statine [30]. Pur riconoscendo l'importanza dei fattori di rischio, negli ultimi anni i confini dei valori considerati patologici si sono allargati a tal punto che, in pratica, tutti gli anziani sono classificati “a rischio” e quindi virtualmente candidati ad assumere uno o più farmaci [31].

Uno dei settori più seducenti del mercato sanitario è quello associato alla diagnosi precoce, nella convinzione, spesso fallace, che individuare una malattia prima che si manifesti sia sempre utile. Questo ragionamento si basa sull'assunzione che tutte le malattie siano inevitabilmente destinate a progredire da una fase pre-sintomatica ad uno stadio conclamato e che solo riconoscendole in anticipo sia possibile modificarne il decorso. Sul piano scientifico è noto che non è quasi mai vero: gli studi dimostrano che i benefici, se ci sono, sono marginali mentre è alto il rischio di subire trattamenti inutili e dannosi. Ma è difficile parlarne (sia con i professionisti che con i cittadini) perché le argomentazioni che sostengono il contrario sono contro-intuitive. Così, nonostante sia stato scientificamente dimostrato che i check-up non riducono la mortalità e non prevengono alcuna malattia, continuano ad essere ampiamente richiesti, sia dai medici che dai pazienti. Basta digitare check-up su google per rendersi conto del business straordinario che si cela dietro questo tipo di prestazioni. Non importa se ciò che viene offerto è esattamente quello che la scienza ci raccomanda di evitare: ciò che conta è fare di più. Le lusinghe della propaganda sono di gran lunga più seducenti di qualsiasi invito alla ragione. D'altra parte per anni ci è stato insegnato che prevenire è meglio che curare e a rigor di logica il medico che consiglia di eseguire un test non rischia nulla e avrà in ogni caso la gratitudine del paziente, sia che il test sia positivo che negativo. Insomma, *eseguire un test di screening è come prendere un biglietto alla lotteria: la maggior parte delle persone perde, raramente qualcuno vince. Nel caso dello screening, l'unica differenza è che sono tutti convinti di aver vinto.*

## Una proposta Slow

*Il medico deve utilizzare cure scientificamente provate ma anche instaurare una relazione di cura con il paziente, fatta di visita, ascolto, suggerimenti, sostegno.*

In accordo con l'approccio sistemico che caratterizza le sue scelte, Slow Medicine propone di affrontare la questione dell'appropriatezza attraverso iniziative che partono dal basso, che coinvolgono simultaneamente professionisti e pazienti e che non parlano di costi. Ai professionisti, in particolare, viene chiesto di assumersi la diretta responsabilità di adeguare la pratica clinica alle migliori conoscenze disponibili, di migliorare la comunicazione con i pazienti e di coinvolgerli nelle decisioni, mettendo in luce i pro e i contro delle diverse soluzioni. Ai pazienti viene raccomandato di mantenere un atteggiamento più critico nei confronti della medicina in generale, di mitigare le attese irrealistiche riposte nella tecnologia, di essere meno acquiescenti verso il consumismo sanitario, di diffidare di chi propone cure miracolose e di vivere serenamente, accettando l'idea che un certo grado d'incertezza è insito nel dispiegarsi degli avvenimenti. Questi presupposti caratterizzano alcuni dei progetti avviati da Slow medicine: *Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy*, che è parte di Choosing Wisely International, *Scegliamo con cura, Ospedali e Territori Slow* [32]. In questi tre progetti le prestazioni a rischio d'inappropriatezza non sono calate dall'alto, ma individuate dai medici e dagli altri professionisti sanitari. Al centro dell'interesse permangono la relazione e il dialogo con i pazienti e i cittadini che sono informati sui benefici e i possibili danni provocati da esami e trattamenti, in modo di giungere ad una decisione condivisa.

Le 180 pratiche a rischio d'inappropriatezza finora individuate dalle 34 società scientifiche e associazioni professionali italiane aderenti al progetto *Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy* non sono, quindi, da intendere come liste di esclusione bensì come pratiche da utilizzare dopo un'attenta valutazione del professionista, supportata dal dialogo con il paziente. L'appropriatezza clinica, infatti, si può migliorare solo se pazienti e cittadini prendono coscienza che esami e trattamenti inappropriati, oltre che uno spreco, rappresentano una minaccia per la loro salute a causa dei danni provocati dalle radiazioni ionizzanti, degli effetti collaterali dei farmaci, delle complicità attribuibili alle procedure invasive, ai falsi positivi e soprattutto alle sovradiagnosi. Il progetto, a partire dalle procedure individuate dalle società scientifiche, si propone di incoraggiare il dialogo tra medico e paziente, sottolineando che in medicina fare di più non è sempre meglio. Medico e paziente sono i veri protagonisti del progetto, in un rapporto di ascolto e di fiducia che non deve essere condizionato dal timore del medico di incorrere in sanzioni amministrative.

Oggi, l'eccessiva fiducia riposta nelle tecnologie ha offuscato il valore curativo dell'interazione tra medico e paziente. Slow Medicine ritiene che un buon medico deve avva-

lersi di interventi scientificamente provati ma deve anche essere capace di instaurare una relazione di cura con il paziente, fatta di visita, ascolto, suggerimenti, consigli, decisioni condivise e solo alla fine di prescrizioni. Certo, è una strada complessa e richiede tempi lunghi di attuazione perché esige un importante cambiamento culturale e va contro imponenti interessi economici. Siamo convinti, però, che il viaggio sia già iniziato.

## Bibliografia

- [1] Decreto Ministeriale 9 dicembre 2015. Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.
- [2] Ufficio parlamentare di bilancio: L'intervento per l'appropriatezza della specialistica ambulatoriale. [http://www.upbilancio.it/wp-content/uploads/2016/07/Focus\\_4.pdf](http://www.upbilancio.it/wp-content/uploads/2016/07/Focus_4.pdf)
- [3] Circolare del Ministero della Salute del 25 marzo 2016. Prime indicazioni attualmente necessarie all'applicazione del Decreto Ministeriale 9 dicembre 2015.
- [4] <http://www.regioni.it/sanita/2016/09/12/conferenza-stato-regioni-del-07-09-2016-intesa-sullo-schema-di-decreto-del-presidente-del-consiglio-dei-ministri-di-aggiornamento-dei-livelli-essenziali-di-assistenza-lea-475052/>.
- [5] Prasad VK, Cifu AS. *Ending Medical Reversal: Improving Outcomes, Saving Lives*. Johns Hopkins University Press 2015.
- [6] Cristofaro M1, Busi Rizzi E, Schininà V, et al. Appropriateness: analysis of outpatient radiology requests. *Radiol Med*. 2012 Mar; 117(2): 322-32.
- [7] Chan PS. Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2011; 306(1): 53-61.
- [8] Korenstein D1, Falk R, Howell EA, et al. Overuse of Health Care Services in the United States. An Understudied Problem. *Arch Intern Med*. 2012; 172(2): 171-178.
- [9] Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhoj Larsen C, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e7191.
- [10] Saquib N, Saquib J, Ioannidis JP. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 1–14.
- [11] Lenzer J. Ending "corrupt" practices in medicine: Harvard conference report. *BMJ* 2015; 350: h2618.
- [12] Gawande A. Overkill: An avalanche of unnecessary medical care is harming patients physically and financially. What can we do about it? *Annals of Health Care* may 11, 2015.
- [13] Moynihan R1, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 2012; 344: 19-23.
- [14] Indagini esami diagnostici, trattamenti e procedure ritenuti non necessari <https://portale.fnomceo.it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=149393>
- [15] Brody H. From an Ethics of Rationing to an Ethics of Waste Avoidance. *N Engl J Med* 2012; 366: 1949-51.
- [16] BMJ Evidence Center: *Clinical Evidence Handbook* 2012.
- [17] Benjamin D. Evidence-Based Practice Is Not Synonymous With Delivery of Uniform Health Care. *JAMA* 2014; 312: 1293-94.
- [18] Petrie KJ1, Faasse K, Crichton F, Grey A. How common are symptoms? Evidence from a New Zealand national telephone survey. *BMJ Open* 2014; 4: e005374.
- [19] AGENAS 2014. <http://www.agenas.it/convegno-agenas-sulla-medicina-difensiva>
- [20] Bert G. L'arte medica tra direttività e visione sistemica: medico meccanico o medico giardiniere? [http://www.aiems.eu/archivio/files/riflessioni\\_sistemiche\\_n\\_14.pdf](http://www.aiems.eu/archivio/files/riflessioni_sistemiche_n_14.pdf)
- [21] Guermazi A1, Niu J, Hayashi D, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ* 2012;345:e5339.
- [22] Cohen D. Data on benefits of screening for sudden cardiac death are withheld. *BMJ* 2016; 353: i2208.
- [23] Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; 364: 1995-96.
- [24] Korownyk C, Kolber MR, McCormack J. Televised medical talk shows - what they recommend and the evidence to support their recommendations: a prospective observational study. *BMJ* 2014; 349: g7346.
- [25] Altroconsumo. Cure in eccesso: un rischio per la salute. <https://www.altroconsumo.it/salute/dal-medico/speciali/esami-inutili>
- [26] IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Centro Cochrane Italiano. Dove sono le prove? Una migliore ricerca per una migliore assistenza sanitaria. 2013. <http://it.testingtreatments.org/wp-content/uploads/2011/10/Dove-sono-le-prove.pdf>
- [27] AIFA. Non ho nulla da perdere a provarlo. Cure "miracolose": Guida per il paziente. 2014. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/non\\_ho\\_nulla\\_da\\_perdere\\_a\\_provarlo.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/non_ho_nulla_da_perdere_a_provarlo.pdf)
- [28] Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-91.
- [29] Lenzer J. Experts and activists discuss how to get "right care" for patients. *BMJ* 2016; 353: i2406.
- [30] Pencina MJ1, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, et al. Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample. *N Engl J Med* 2014; 370: 1422-31.
- [31] Kaplan RM, Ong M. Rationale and public health implications of changing CHD risk factor definitions. *Annu Rev Public Health* 2007; 28: 321-44.
- [32] Slow medicine: <http://www.slowmedicine.it/>.

# RUOLO DEL MEDICO INTERNISTA NELL'APPROPRIATEZZA: IL PUNTO DI VISTA DELLA FADOI

## The role of the internal medicine physicians in Italy about the best appropriate and sustainable care: the FADOI position statement

Mauro Campanini<sup>1,2</sup>, Roberto Nardi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti);

<sup>2</sup>Medicina Interna 2 - Dipartimento Medico, AOU Maggiore della Carità, Novara;

<sup>3</sup>Medicina Interna, Bologna

### Keywords

Appropriateness  
Unnecessary procedures  
Waste in health care  
Clinical judgment  
Spending review in hospital  
internal medicine wards

### Abstract

Appropriateness in health care services is a complex issue that defines care that is effective (based on valid evidence), efficient (cost-effective), and consistent with the ethical principles and preferences of relevant individuals, communities or society. All countries are facing the question of how to maintain quality of care with shrinking health budgets. In our Italian Scientific Society of Internal Medicine (the Federation of Associations of Hospital Doctors on Internal Medicine, FADOI), we want to support good medical practice because essential medicine is still a goal to be achieved throughout medical hospital care. We are looking for original ways to implement a sustainable and frugal hospital Internal Medicine policy by searching for wise and efficient clinical methodology to be applied in the care of patients admitted to internal medicine wards according to their real needs. The role of the physician in internal medicine wards in Italy about the appropriateness relates to several matters. The essential points include the following: a) defensive medicine and diagnostic surplus as a major cause of inappropriateness; b) overdiagnosis and disease mongering; c) unnecessary diagnostic procedures, such as x-ray and lab test ordering; d) misprescribing, overprescribing and underprescribing of drugs; e) negotiation with the patient as a appropriateness management tool; f) therapeutic withdrawal at the end of life is not euthanasia; g) doing more does not mean doing better: the FADOI contribution to the Slow Medicine program for a sustainable and wise healthcare system. In order to improve the appropriateness of our decisions a substantial change in legislation, cultural and relational context is required. We firmly believe that reinforcing a common agenda between medicine and public health, and sharing a common vision among professionals and decision makers in the planning of care, may be the greatest opportunity for any every health care reform. The future of the health care system cannot be restricted to a mere cost reduction, but should aim to deliver better health care in relation to the money spent. Even in this period of austerity, new opportunities can still be found and doctors must lead efforts to meet this challenge.

### Introduzione

Nel sistema sanitario della società post-moderna si assiste ad un divario tra bisogni e risorse. Le ragioni di tale fenomeno sono diverse, afferenti a quattro principali categorie di cause:

1. il cambiamento del contesto socio economico e la crisi del *welfare state*, insieme all'invecchiamento demografico della popolazione;
2. la modificazione della struttura della famiglia, che si ripercuote sull'assistenza socio-sanitaria;

---

Corrispondenza: Roberto Nardi, via C. Pavese 16/2, 40141 Bologna.  
E-mail: nardidoc48@gmail.com

*Le nuove possibilità scaturite dal progresso medico nei settori della diagnostica e della terapia, hanno prodotto per i malati sostanziali benefici che in futuro, tuttavia, non sempre si potranno realizzare nella misura auspicabile. Lo sviluppo demografico, la maggiore aspettativa di vita, l'aumento dei costi segnano i limiti della medicina non soltanto nei Paesi in via di sviluppo, ma anche in quelli europei. L'allocazione delle risorse, intesa come attribuzione dei mezzi disponibili, costituisce pertanto la sfida primaria del presente, assumendo la valenza d'argomento sia economico sia etico.*

3. il progresso della Medicina, sempre più tecnologica e “garantista”, non sempre improntata ad una gestione antropologica del paziente (con conseguente crisi del modello bio-medico della malattia);
4. l'aumento delle aspettative di salute da parte delle persone, in relazione ad un miglior livello culturale.

L'introduzione di elementi di tipo economico in tema di gestione della salute ha drammaticamente messo in evidenza i mutamenti che regolano le relazioni tra i professionisti ma, soprattutto, quelli riguardanti la “cura” dei pazienti, imponendo ulteriori elementi di riflessione sul sistema sanitario nel suo complesso. Al tal proposito vanno evidenziate le differenze esistenti tra “spreco”, “risparmio” ed “economicità” (**Tabella 1**).

**Tabella 1** Definizione di spreco, risparmio ed economicità (modificato da Calmer, 1995 [1]).

<b>SPRECO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzo delle risorse che non modifica il risultato, correlato alla:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>quantità</i>: sottoutilizzazione o sovradotazione;</li> <li>– <i>qualità</i>: con esclusione a priori delle procedure di non comprovata efficacia;</li> </ul> </li> <li>• Incentivazione all'impiego di procedure non necessarie e, soprattutto, inappropriate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a volte è inconsapevole, basato sul “modo di fare”;</li> <li>• non determina mai valore aggiunto;</li> <li>• ha sempre dei costi indotti, legati anche all'obbligo di controllo.</li> </ul>
<b>RISPARMIO</b>	Minor utilizzo delle risorse (quantità di impiego di risorse)	
<b>ECONOMICITÀ</b>	Utilizzo corretto delle risorse (qualità delle risorse impiegate)	

In particolare “eliminazione degli sprechi” significa perseguire coerenza tra [2]:

- a) scelta delle procedure e delle tecnologie più accettabili ed efficaci, in relazione a:
  - tipo di risposta più verosimile o certa e resa disponibile dalle stesse;
  - tipo di bisogno/problema alla cui soluzione la risposta è diretta;
- b) capacità di assumere le decisioni più appropriate.

Per ovviare al divario tra bisogni e risorse, le strategie teoricamente perseguibili sono diverse: l'ulteriore immissione di risorse, la razionalizzazione-ottimizzazione-economicizzazione dei trattamenti, la riduzione della quantità di assistenza (risparmio vero e proprio), la definizione delle priorità che la società decide di darsi (in termini bruti: “razionamento”) [3]. Il tema dell'appropriatezza d'impiego delle risorse, di per sé intrinsecamente contrassegnato da valori etici e già indicato come “nuova frontiera” d'interesse medico [4], appare oggi imprescindibile, meritevole di un approfondimento proprio per le valenze morali ad esso correlate.

### Cosa significa appropriatezza nell'assistenza sanitaria?

Per appropriatezza s'intende comunemente il “livello di assistenza realmente necessaria al paziente che sia il più adeguato alle migliori e più aggiornate prove scientifiche disponibili” [5]. Tale definizione implica almeno due aspetti fondamentali dell'appropriatezza:

- a) l'esistenza di indicazione specifica nei singoli casi;
- b) la valutazione del comportamento osservato rispetto ad un comportamento atteso in base a standard di conoscenze scientifiche consolidate, ovvero di riferimenti normativi imprescindibili.

Nella decisione “appropriata” viene rispettata la regola delle cinque cose giuste: “la decisione giusta, per la persona giusta, nel momento (anche in termini di tempestività) giusto, da parte del professionista giusto, nella misura giusta” [6]. L'appropriatezza d'uso di procedure, trattamenti e tecnologie realmente utili ed efficaci implica, nella realizzazione delle azioni, competenza e conoscenza (il che presuppone adeguata diffusione delle conoscenze consolidate e l'esclusione delle situazioni di conoscenze parcellari e/o distorte) ed eccellenza degli atti tecnici. La qualità delle azioni deve essere considerata sia rispetto agli obiettivi, che alle modalità di esecuzione (**Tabella 2**).

**Tabella 2** La matrice della qualità dell'assistenza.

<b>Qualità degli obiettivi</b>	FARE BENE COSE SBAGLIATE	<b>FARE BENE COSE GIUSTE</b>
<b>Qualità dell'esecuzione</b>	FARE MALE COSE SBAGLIATE	FARE MALE COSE GIUSTE

## Gli ambiti clinico-organizzativi per cui FADOI ritiene di dover proporre maggior appropriatezza

Diversi sono gli ambiti clinico-organizzativi per cui FADOI ritiene di dover proporre maggior appropriatezza [7, 8].

### La medicina difensiva e l'eccesso diagnostico come cause principali d'inappropriatezza

*Fare qualità in sanità in periodi in cui le risorse economiche sono sempre più esigue, sembra impresa difficile, se non impossibile. Parlare di appropriatezza significa fare un piccolo passo nella direzione di una maggiore qualità. Mettere a confronto manager sanitari con i professionisti sanitari consente di trovare le soluzioni migliori per il paziente.*

La “medicina difensiva” nasce dal timore del medico di essere accusato di “*malpractice*”, dalla paura di un risarcimento o di una condanna, ma anche come conseguenza della crisi di fiducia del rapporto medico-paziente. La “medicina difensiva” viene definita come l'insieme di tutte le attività mediche che non comportano benefici diretti agli assistiti, ma che vengono comunque fornite allo scopo di ridurre al minimo i rischi di querele e richieste di danni da parte dei pazienti e dei loro famigliari nei confronti dei medici. Si parla di medicina difensiva *attiva* quando esami diagnostici o terapeutici vengono impropriamente adottati come garanzia per responsabilità medico-legali conseguenti alle cure mediche prestate. La medicina difensiva *passiva* corrisponde al rifiuto di presa in carico di pazienti complessi o di eseguire procedure per il rischio di una responsabilità professionale. L'eccesso di diagnosi (*overdiagnosis*) si realizza quando, in assenza di sintomi, viene diagnosticata una malattia che in seguito non causerà né alcuna sintomatologia né morte precoce. Essa deriva da un'esagerata medicalizzazione, con conseguente trattamento eccessivo e ridondante, ma anche dall'incaponirsi in una diagnosi obbligatoria (*diagnosis creep*), per cui se viene identificata un'ipotesi di malattia i medici cominciano a vederla ovunque. L'*overdiagnosis* è strettamente correlata alla medicina difensiva [9] e si associa a rischi concreti, non solamente per la compromissione della sostenibilità dei sistemi sanitari e i possibili *bias* sui dati epidemiologici. La distorsione delle risorse verso diagnosi impropriamente amplificate può comportare la mancata diagnosi e cura di patologie più gravi, nonché possibili implicazioni psicodinamiche correlate al vissuto di malattie di fatto inesistenti o poco rilevanti [10]. Le prestazioni “ridondanti” danneggiano economicamente la pubblica amministrazione, destabilizzano l'organizzazione del sistema, limitano l'accessibilità ai servizi sanitari essenziali a coloro che ne hanno veramente necessità.

### L'eccesso di diagnosi e la mercificazione della malattia

La “mercificazione” delle malattie (*disease mongering*) può essere conseguenza diretta di un trattamento ridondante non scevra dal contributo attivo da parte dell'industria farmaceutica (*Big Pharma*) [11]. I metodi utilizzati per ampliare l'ambito prescrittivo sono i più vari, ad esempio:

- a) spostando le soglie di valutazione della malattia e/o del rischio (ad esempio, per l'ipertensione arteriosa o per il colesterolo), fino a considerare ammalate persone sane o con problemi lievi o a basso rischio di malattia, identificando malattie anche quando inesistenti;
- b) ipotizzando teorie patogenetiche che possono essere funzionali all'uso di certi farmaci;
- c) pubblicizzando gli aspetti positivi di un trattamento, sottacendo gli insuccessi e gli effetti collaterali (“*bias* di pubblicazione” e “*selective reporting*”);
- d) coinvolgendo - spesso in fittizi eventi di aggiornamento (*sham events*) - vari *opinion leader* o *stakeholder*, medici e/o ricercatori, non sempre senza conflitti d'interesse;
- e) ampliando la gamma di malattie che “devono” essere trattate, con evidente ulteriore spreco per la salute pubblica.

Sono comprese in questo ambito la pubertà, la menopausa, l'invecchiamento, la disfunzione erettile, la disfunzione sessuale femminile, la sindrome premestruale, i disturbi bipolari, i deficit di attenzione, l'iperattività, la sindrome delle gambe senza riposo, l'osteoporosi, la timidezza sociale, la sindrome dell'intestino irritabile, la calvizie [12, 13].

### Le procedure diagnostiche non necessarie

Frequentemente, nella pratica clinica quotidiana, sono richieste indagini diagnostiche in assenza di un rationale specifico. Prima di chiedere qualsiasi accertamento o esame, il clinico dovrebbe sempre chiedersi:

- a) l'esame proposto aggiunge valore nel percorso di cura del paziente, tale da modificare la gestione clinica?
- b) l'esame è già stato effettuato in precedenza?

c) quali potenziali rischi corre il paziente nel sottoporsi all'indagine?

Se la risposta alla prima domanda non è esplicitamente affermativa ed emergono dubbi dalle altre domande, è verosimile che l'esame che si vorrebbe effettuare non sia appropriato [14, 15]. L'adozione di nuove tecnologie sanitarie (intendendo con questo termine nuovi farmaci, interventi preventivi, strumenti diagnostici, apparecchiature, procedure operative, modelli organizzativi, eccetera) tende a diffondersi in maniera incrementale nei sistemi sanitari. Tale fenomeno si accentua frequentemente sulla spinta di gruppi professionali (non sempre scevri da conflitti di interesse), in assenza di una contestuale diretta correlazione con i risultati della ricerca scientifica basata sulle prove. Un sistema utile a valutare le tecnologie utilizzate per l'assistenza sanitaria è l'*Health Technology Assessment* (HTA), processo indipendente di valutazione globale e multidisciplinare che consente una verifica dettagliata delle caratteristiche tecniche, dell'efficacia, della sicurezza clinica, delle indicazioni d'uso, dell'impatto economico nonché degli aspetti etici, sociali e medico legali, allo scopo di supportare le decisioni di politica sanitaria.

### Le indagini radiologiche

In ambito radiologico le inapproprietezze sono evidenti. Secondo la Commissione Europea per le Linee Guida dell'*imaging* vi è un crescente utilizzo ma anche una crescente inapproprietezza, calcolata in almeno il 30% dei casi, della diagnostica per immagini, soprattutto di quella a più alto carico radiologico [16]. Uno studio italiano effettuato sulle prestazioni radiologiche ambulatoriali ha mostrato che solamente il 56% degli esami effettuati era appropriato, con un fatturato totale degli esami di 257.317 euro ed un onere dovuto agli esami non appropriati pari a 94.012 euro (36,5%) [17, 18]. Secondo i dati WONCA (*World Organization of Family Doctors*) le cause che stanno alla base di richieste inappropriate di accertamenti radiologici sono la medicina difensiva (39,56% dei casi), la mancanza di coordinamento tra medico di medicina generale e specialisti (26,20%), la non indicazione dell'esame rispetto al quesito diagnostico (17,77%), l'accondiscendenza alle insistenze dei pazienti (16,47%) [19].

### Gli esami di laboratorio

Si calcola che più del 30% delle richieste di esami laboratoristici, molte delle quali ripetute, potrebbero essere evitate. Sottese a tale problematica stanno diverse ragioni, quali un'attitudine difensiva, ma anche paura o incertezza decisionale, mancanza di competenza ed esperienza, l'impiego sbagliato di protocolli e di linee guida, abitudini personali o locali, la mancanza di consapevolezza da parte del medico del costo degli esami, l'età avanzata dei pazienti, la durata di degenza in ospedale superiore a 7 giorni, la difficoltà del caso o l'incapacità nel definire una diagnosi certa [20, 21]. Le richieste di indagini di laboratorio inappropriate possono essere controllate automaticamente sulla base di algoritmi (*reflex testing*) o direttamente da parte dei medici di laboratorio nell'interazione con i clinici (*reflective testing*) [22].

## Ridondanza ed inapproprietezza prescrittiva dei farmaci

***L'inapproprietezza prescrittiva dei farmaci, potenzialmente determinata da errata, esagerata o insufficiente/mancata prescrizione, impone al medico un'attenta revisione delle scelte terapeutiche, particolarmente nei pazienti internistici complessi con comorbilità multiple e ricorso alla politerapia.***

Da uno studio finalizzato a misurare la qualità delle prescrizioni nella popolazione anziana del nostro Paese, risulta che più di 1.300.000 individui (11,3%) ricevono una prescrizione contemporanea di 10 o più farmaci. Il gruppo di età più esposto a tale alto carico farmacologico è quello tra i 75 e gli 84 anni, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci [23]. In effetti il tema della comorbilità multipla e della politerapia costituisce una vera e propria sfida per i medici nel terzo millennio [24]. Da tale "ridondanza prescrittiva" può derivare una prescrizione inappropriata dei farmaci, potenzialmente riferibile a errata, esagerata o insufficiente/mancata prescrizione (rispettivamente: *misprescribing*, *overprescribing* *underprescribing*) (Tabella 3).

**Tabella 3** *Misprescribing, overprescribing e underprescribing* (modificata da Simon, 2008 [25]).

<b>Misprescribing</b>	Prescrizione non appropriata di un farmaco che può aumentare significativamente il rischio di una reazione avversa. Esso comprende: – la prescrizione di dosi, intervalli, modalità e via di somministrazione o durata del trattamento errati; – l'uso di farmaci che possono causare effetti clinicamente significativi indesiderati o interazioni tra diversi farmaci o tra il farmaco impiegato e lo stato patologico del paziente, per cui dovrebbero essere considerate alternative più sicure, ma ugualmente efficaci.
<b>Overprescribing</b>	Prescrizione di farmaci per i quali non esiste alcuna chiara indicazione clinica.
<b>Underprescribing</b>	Sottoutilizzo o omissione di farmaci potenzialmente benefici che sono clinicamente indicati per il trattamento o la prevenzione di una malattia.

L'impiego dei farmaci risulta qualitativamente corretto se corrisponde ad alcuni principi fondanti, ben descritti dall'*Australian National Medicines Policy* [26]:

1. uso giudizioso: selezionando saggiamente le opzioni a disposizione: i farmaci prescritti dovrebbero essere utilizzati solo se appropriati, considerando anche alternative non farmacologiche;
2. uso appropriato: scegliendo il farmaco più appropriato, tenendo conto della malattia in causa da trattare, i potenziali rischi, i benefici del trattamento, il dosaggio, la durata del trattamento e dei costi;
3. uso sicuro: utilizzando i farmaci di comprovata efficacia<sup>1</sup> e sicurezza per ottenere i migliori risultati possibili; l'abuso, l'uso eccessivo o il sottoutilizzo dei farmaci dovrebbero essere ridotti al minimo;
4. uso efficace: i medicinali devono raggiungere gli obiettivi terapeutici realizzando espliciti risultati positivi.

La prescrizione "giudiziosa" della terapia è un prerequisito per l'uso sicuro, appropriato e conveniente dei farmaci. Prima di decidere se un farmaco prescritto è appropriato, in particolare per un paziente anziano, devono essere considerati alcuni principi fondamentali (**Tabella 4**).

**Tabella 4** Decidere se un farmaco prescritto è appropriato [25-27].

Considerazioni	Quesiti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ragionare oltre i farmaci, considerando la terapia non farmacologica, le cause sottese potenzialmente trattabili e la prevenzione</li> <li>• Rinviare ogni trattamento farmacologico non immediatamente necessario</li> <li>• Fare attenzione all'impiego di farmaci di non comprovata efficacia e dei nuovi farmaci</li> <li>• Essere scettici sui farmaci che hanno evidenziato risultati surrogate</li> <li>• Considerare i possibili <i>bias</i> di pubblicazione sugli esiti dei trial clinici</li> <li>• Iniziare il trattamento con un solo nuovo farmaco alla volta</li> <li>• Bilanciare i rischi potenziali di un farmaco rispetto ai suoi benefici</li> <li>• Negli anziani: cominciare la terapia lentamente, procedere con cautela, monitorare molto attentamente</li> <li>• Mantenere una vigilanza attiva sugli effetti indesiderati della terapia farmacologica</li> <li>• Essere consapevoli delle sindromi da sospensione della terapia</li> <li>• Educare i pazienti a riconoscere le reazioni avverse</li> <li>• Evitare le terapie in assenza di indicazioni provate</li> <li>• Concordare il trattamento con i pazienti secondo un programma condiviso</li> <li>• Considerare la non aderenza prima di aggiungere farmaci nuovi</li> <li>• Sospendere la terapia risultata non necessaria dopo la riconciliazione terapeutica</li> <li>• Ascoltare e rispettare le opinioni del paziente circa l'uso di farmaci</li> <li>• Interrompere il trattamento se questo è di limitata utilità: ad esempio, alcuni farmaci per la prevenzione non dovrebbero essere impiegati nei pazienti molto fragili e nel fine della loro vita [28].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il farmaco è realmente necessario?</li> <li>• Sono disponibili farmaci equivalenti?</li> <li>• Ci sono sovrapposizioni inutili nella terapia in corso?</li> <li>• Le dosi giornaliere, la frequenza e l'intervallo delle somministrazioni sono compatibili con le caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche del farmaco?</li> <li>• Le dosi giornaliere, la frequenza e l'intervallo delle somministrazioni sono compatibili con le caratteristiche del paziente, le comorbilità e potenziali interazioni tra farmaci?</li> <li>• La terapia prescritta è <i>on/off label</i>?</li> <li>• La terapia prescritta è congruente con le linee guida più aggiornate sul problema da trattare?</li> <li>• La terapia prescritta è compatibile con le politiche locali finalizzate ad una buona pratica clinica?</li> <li>• Il farmaco prescritto è quello più vantaggioso dal punto di vista economico?</li> <li>• Nel trattamento sono stati omessi o trascurati farmaci effettivamente necessari?</li> <li>• Nel trattamento dei pazienti siamo sicuri che la terapia prescritta (a volte molto costosa) sia adeguata alle caratteristiche del paziente, in base ad un giudizio multidimensionale di "robustezza" ("<i>fitness</i>") o "fragilità" ("<i>frailty</i>") dell'ammalato, nonché ad un'adeguata stratificazione prognostica?</li> <li>• Quale valore aggiunto, clinicamente significativo, può offrire il farmaco prescritto? <ul style="list-style-type: none"> <li>– gli "<i>endpoints</i>" dei trattamenti dovrebbero essere basati non solamente sulla valutazione della significatività statistica dei trial clinici, ma anche sulla minima differenza clinicamente significativa che rende ragionevole e clinicamente accettabile l'implementazione e l'impiego nella pratica clinica dei farmaci proposti, soprattutto quando questi sono molto costosi.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> La rivista indipendente *Prescrire* e l'edizione in lingua inglese *Prescrire International* hanno pubblicato nel 2013 la lista dei farmaci da evitare, la lista è stata aggiornata nel febbraio 2014. Per definire il profilo rischio-beneficio di un farmaco viene richiesta una metodologia rigorosa, sulla base della revisione sistematica della letteratura, l'identificazione di endpoint rilevanti per i pazienti, la definizione della gerarchia delle evidenze, il confronto con i trattamenti standard e l'analisi degli effetti avversi sia noti che potenziali. La revisione del 2014, relativa a farmaci analizzati da *Prescrire* nel periodo 2010-2013, ha identificato ben 68 molecole dal profilo rischio-beneficio sfavorevole in tutte le indicazioni autorizzate [27].

Alcuni fattori correlati alle terapie farmacologiche condizionano fortemente i costi dell'assistenza (**Tabella 5**).

In un'epoca molto attenta all'impiego appropriato delle risorse, la prevenzione "quaternaria" considera tutte le misure adottate per prevenire, ridurre e/o alleviare gli eventi indesiderati causati da attività sanitarie, in grado, di fatto, di produrre non solamente benefici, ma anche danni, ad esempio per attività mediche inutili o con l'impiego inappropriato di misure di prevenzione di non comprovata efficacia. In sostanza la "protezione" rivolta ai nostri pazienti dovrebbe considerare anche i pazienti a rischio di diagnosi inappropriata o di sovra-trattamento, allo scopo di proporre, al contrario, trattamenti realmente utili.

**Tabella 5** Terapia farmacologica nei pazienti internistici complessi: problemi in causa.

<b>Adesione a cambiamenti nello stile di vita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convincere i nostri pazienti a cambiare i comportamenti nello stile di vita è il modo migliore per ottenere maggiori benefici in termini di salute con una spesa sociale minima, come, ad esempio, nella riduzione dell'incidenza del diabete.</li> </ul>
<b>Compliance e non aderenza alle prescrizioni di farmaci</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regimi farmacologici complessi possono essere fonte di confusione e determinare una scarsa aderenza alla terapia prescritta: in alcuni casi fino al 50 % dei pazienti anziani può non assumere la terapia prevista.</li> <li>• La non aderenza alle cure, con i costi conseguenti, può comportare risultati negativi, quali ricoveri ospedalieri indesiderati.</li> <li>• Prescrizioni "diverse dal solito" o confezioni diverse da quelle abitualmente assunte dal paziente possono contribuire ad una scarsa aderenza ed errori, con possibili problemi di sicurezza e di efficacia.</li> <li>• Ulteriori elementi importanti per la popolazione anziana sono dati dall'opportunità di dover ridurre le dosi di alcuni farmaci, per le modificate condizioni farmacocinetiche/farmacodinamiche, nonché di tener conto della possibile presenza di compromissione visiva e motoria (ad esempio, nella prescrizione di soluzioni in gocce) e di interazioni fra farmaci per la politerapia.</li> </ul>
<b>Sottoutilizzo dei farmaci equivalenti</b>	<p>I farmaci generici sono ancora sottoutilizzati in Italia, con una conseguente mancata opportunità di ridurre ulteriormente i costi dell'assistenza sanitaria e per una "crescita sostenibile" [29-32].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• È stato calcolato che se nel 2007 tutti i potenziali utenti avessero utilizzato farmaci equivalenti piuttosto che quelli branded, ne sarebbero conseguiti risparmi di circa 115 dollari (95% CI: 127-124 dollari) per persona all'anno, con un risparmio totale della società di 5,78 miliardi di dollari [33].</li> <li>• In Italia, in base alle stime di Nomisma, il risparmio pubblico ottenibile dall'implementazione d'impiego dei farmaci equivalenti potrebbe raggiungere oltre 1,1 miliardi di euro tra il 2015 e il 2020 [34].</li> </ul>
<b>Compliance e aderenza ai farmaci equivalenti: un problema da gestire nella comunicazione con il paziente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I farmaci equivalenti possono differire in alcune caratteristiche, quali colore o forma della pillola, eccipienti, processi di fabbricazione. Le regole per definire la bioequivalenza tra farmaci non considerano questi aspetti.</li> <li>• Questi fattori possono influenzare negativamente l'aderenza alla terapia, soprattutto nei paziente anziani che già assumono molti farmaci.</li> </ul>
<b>Sospensione intempestiva e impropria del trattamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'aggiunta di nuovi farmaci non strettamente necessari può comportare il rischio di eliminazione di altri medicinali essenziali (ad esempio diuretici o anticoagulanti) da parte di un paziente non informato, con possibili effetti negativi.</li> </ul>
<b>Reazioni avverse ai farmaci (adverse drug reactions-ADR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il 6,5% dei ricoveri ospedalieri è causato da una ADR, con una durata di degenza media di 8 giorni ed un costo annuo calcolato in 706milioni di euro.</li> <li>• Il fattore più importante di rischio di ricovero in ospedale dovuto ad ADR è dato dal numero di farmaci che sono stati assunti</li> </ul>
<b>Troppi medici prescrittori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se vengono fatte molteplici prescrizioni da parte dei diversi medici che seguono in diverse occasioni il paziente è possibile che vengano prescritti farmaci tra loro incompatibili, se non ripetuti.</li> <li>• L'introduzione di nuovi farmaci da parte di altri specialisti, senza la supervisione del medico di medicina generale o senza esercitare la riconciliazione terapeutica, può portare a pericolose sovrapposizioni.</li> <li>• Lo spreco che deriva da questa incongruenza è stato stimato pari al 6-10% sul totale costi di prescrizione</li> </ul>
<b>Riconciliazione terapeutica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La riconciliazione terapeutica è il processo che confronta la lista dei farmaci assunti dal paziente (ricognizione) con quella che dovrebbe essere somministrata in quella particolare circostanza. Questo comportamento permette di decidere la terapia giusta da prescrivere.</li> </ul>
<b>I farmaci conservati in casa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soprattutto a seguito di recenti cambiamenti della terapia, è comune per le persone anziane e le loro famiglie conservare in casa una scorta di farmaci e continuare a prendere vecchi farmaci insieme a quelli nuovi, con rischio di confusione e di assumere medicinali scaduti in assenza di supervisione</li> </ul>
<b>Farmaci "mee too"</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I farmaci "me too" possono essere definiti come medicinali chimicamente correlati al prototipo o con identico meccanismo di azione. Questi farmaci (chiamati anche "follow on") in gran parte duplicano l'azione di farmaci già esistenti. Essi mostrano, tuttavia, alcune limitazioni: non presentano nessun vantaggio rispetto ai farmaci già disponibili, riducono l'incentivazione alla ricerca di vere innovazioni, mostrano un inaccettabile rapporto rischio/beneficio e, in quanto più costosi, utilizzano più risorse aumentando la spesa sanitaria.</li> <li>• I farmaci "me too" dovrebbero sempre essere prescritti in ragione di un esplicito valore aggiunto rispetto ai farmaci di riferimento già consolidati.</li> </ul>

## I medici devono condividere le decisioni con i pazienti e non soddisfare incondizionatamente alcune delle loro ingiustificabili richieste

L'*Evidence Based Medicine* prende anche in considerazione le preferenze dei pazienti nelle decisioni cliniche. Coinvolgere i pazienti nella loro cura è importante. Condividere le decisioni può promuovere la scelta di terapie meno costose ugualmente efficaci, ma con un vantaggio che può arrivare fino ad un 20% del contenimento dei costi. Tale condivisione dovrebbe presupporre la discussione delle opzioni terapeutiche in un linguaggio comprensibile, con la descrizione delle conoscenze e degli studi disponibili e dei reali obiettivi clinici da raggiungere, illustrando i potenziali effetti collaterali e le complicazioni. Diversi fattori possono interferire in questo processo, oltre alla malattia di base: gli effetti psicodinamici della malattia, la depressione, la disfunzione cognitiva, i fattori sociali ed economici, la solitudine, ecc., rendendo il normale coinvolgimento del paziente molto difficile. I pazienti spesso esprimono preferenze su certi accertamenti da effettuare o su trattamenti di loro scelta e i medici, anche se ritengono che tali interventi non siano benefici, possono esserne condizionati. Dare incondizionatamente soddisfazione al paziente non sempre significa raggiungere i migliori risultati.

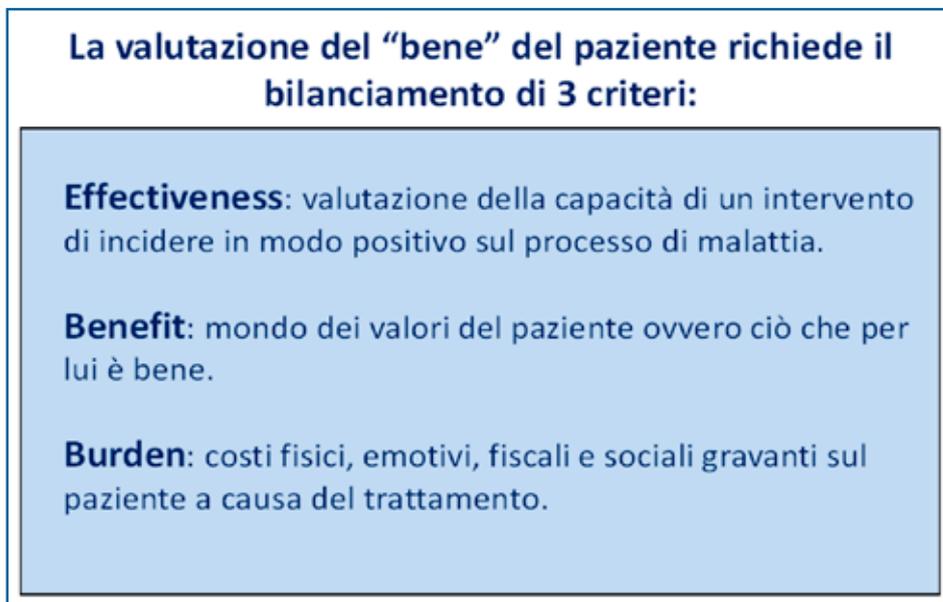
## La negoziazione con il paziente come strumento di gestione dell'appropriatezza

L'approccio del medico orientato al paziente è finalizzato alla giusta decisione. La pratica dell'ascolto, la comunicazione e l'informazione costituiscono le basi dell'etica dell'assistenza, intesa nel senso di responsabilità nel "prendersi cura" del paziente sul piano tecnico e nell'"aver cura", dal punto di vista relazionale e umano, della persona ammalata o bisognosa. Introdurre nell'assistenza quotidiana la capacità di condivisione di obiettivi, cooperazione, fiducia, empatia, comprensione reciproca e, soprattutto, adeguata comunicazione facilitano anche l'autodeterminazione dell'ammalato. L'abilità del medico consiste nel saper regolare la propria autonomia prescrittiva secondo le indicazioni dell'evidenza nella pratica clinica, in un approccio basato sulla centralità del malato. Nel rapporto con la persona la negoziazione, intesa come "processo nel quale medico e paziente entrano in relazione tra loro per discutere, trattare, ridefinire e risolvere un problema che ha implicazioni reciproche" [35], dovrà essere in grado di ottenere un'equilibrata mediazione tra le giuste aspettative del paziente (e i suoi valori esistenziali riferiti alla sua concezione di qualità di vita) e le implicazioni ottenibili da una Medicina basata sulle prove [36]. La negoziazione e l'aggiustamento delle decisioni terapeutiche in relazione alle conoscenze scientifiche consolidate, al contesto e ai valori di ogni singolo paziente migliorano la relazione di cura e la *compliance* [37]. La riduzione delle richieste inappropriate del paziente dovrebbe essere indirizzata ad una migliore comunicazione tra medico e paziente, attraverso l'esplicitazione del percorso diagnostico-terapeutico e del piano di trattamento, finanche al diniego dei *desiderata* inopportuni, improntata alla massima trasparenza e col coinvolgimento dei pazienti ai fini di una decisione finale condivisa. Decisioni condivise facilitano il *commitment* dei pazienti, promuovono la capacità di autogestione della malattia e migliorano la loro adesione al piano di assistenza globale. In tale processo dobbiamo essere sicuri di poter garantire ai nostri pazienti credenziali affidabili riguardo al nostro aggiornamento continuo, che deve essere accreditato e certificato.

## La desistenza terapeutica non è eutanasia

La determinazione di ciò che è "il bene del paziente" e la definizione di "futilità" risultano difficili, a prescindere dal coinvolgimento del paziente e dalla sua cooperazione nel processo del *decision-making*. Per "desistenza terapeutica" s'intende "sospendere o non intraprendere mezzi terapeutici" in un processo di malattia giunto ad uno stadio in cui nessun intervento medico può più servire al "bene" del paziente. In questi casi il sanitario giudica che, nella situazione concreta del paziente, questi sono considerati inutili o futili, poiché consentono solo di prolungare la vita biologica, senza la possibilità di conseguire un recupero funzionale con una qualità di "vita minima" (**Figura 1**).

**Figura 1** Criteri da considerare a beneficio del paziente nelle decisioni del medico internista.

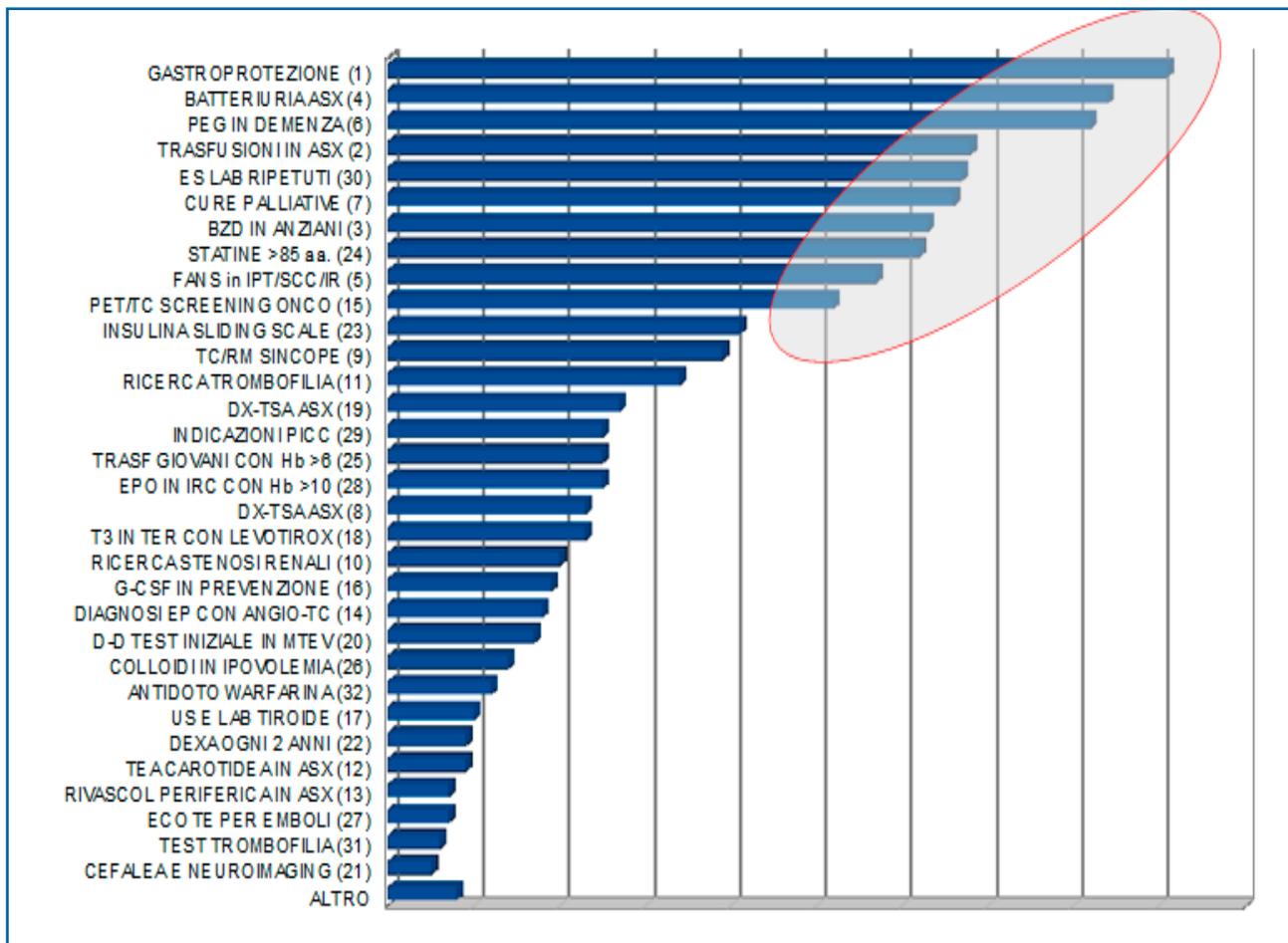


Le condizioni per tale opzione attengono a due principi fondamentali: a) che il paziente non abbia aspettative ragionevoli di recupero; b) che il paziente sia nell'imminenza della morte "inevitabile". La previsione clinica di sopravvivenza non è semplice. Il *performance status*, la sindrome anoressia-cachessia, la dispnea, il *delirium* e alcuni parametri laboratoristici sono utili nel predire l'attesa di vita del paziente, ma, se considerati singolarmente, presentano limiti di sensibilità e variabilità notevoli. Le linee guida della SIAARTI (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva) rappresentano a tutt'oggi l'unico orientamento disponibile per le decisioni di fine vita nei confronti delle problematiche connesse alla ventilazione assistita, alla dialisi, alla rianimazione cardiopolmonare [38]. Per inquadrare lo stato di salute di un paziente e poter meglio adeguare le scelte terapeutiche e gestionali non bastano i soli dati clinici. È necessario un approccio globale, mediante un *comprehensive assessment*, in grado di consentire una valutazione accurata dell'attesa di vita del paziente al momento della presa in carico e nel prosieguo dei trattamenti palliativi e di supporto ai fini del *decision making*, dell'allocazione delle risorse e della gestione delle informazioni al paziente, alla famiglia e ai *caregivers*. Alla luce dello studio FADOI COMPLIMED, in corso di pubblicazione, riteniamo che una valutazione multidimensionale, con strumenti ad hoc, possa consentire di inquadrare, indipendentemente dalla malattia principale, i pazienti "end stage", ad elevato rischio di mortalità intraospedaliera e/o di breve termine [39].

### Fare di più non significa fare meglio: il contributo FADOI alla Slow Medicine

Coerentemente con la visione di voler attuare una medicina "sostenibile e frugale", nel 2013 la Federazione Italiana delle Associazioni di Medici ospedalieri in Medicina Interna (FADOI) ha deciso di aderire al programma di *Slow Medicine* intitolato "Fare di più non vuol dire fare meglio", lanciato in Italia alla fine del 2012, a seguito della campagna *Choosing Wisely*<sup>®</sup> iniziato negli Stati Uniti nel 2010 su iniziativa dell'*American Board of Internal Medicine*. Secondo il progetto, la FADOI ha prodotto una sua lista di dieci raccomandazioni "evidence-based" del tipo "do not", riguardanti altrettante pratiche cliniche internistiche di dubbio beneficio e/o potenzialmente dannose. La lista è il risultato del consenso di 1175 membri FADOI, ai quali è stato sottoposto un questionario contenente una selezione di 32 raccomandazioni di interesse internistico. Ogni socio FADOI è stato chiamato a indicare le 5 raccomandazioni ritenute più rilevanti per la propria pratica clinica, a prescindere dall'ordine. La percentuale di risposta è stata del 18,1% (213 questionari restituiti, per un totale di 1037 indicazioni) ad aprile 2014. La lista delle 10 raccomandazioni più votate, in ordine di numero di segnalazioni è riportato nella **Figura 2**.

La **Tabella 6** riporta le 10 pratiche a maggior rischio d'inappropriatezza secondo gli internisti ospedalieri italiani, con alcune osservazioni di merito [40].



**Figura 2** Le 32 raccomandazioni di interesse internistico individuate da FADOI a maggior rischio di inappropriatezza (le “top ten” sono evidenziate dal cerchio rosso).

**Tabella 6** Fare di più non significa fare meglio. Le dieci pratiche a maggior rischio d'inappropriatezza secondo gli Internisti ospedalieri di FADOI [41].

1	<p><b>Non prescrivere “gastroprotezione” per la profilassi di ulcere da stress ai pazienti medici, a meno di alto rischio di sanguinamento.</b></p> <p>Secondo le linee guida internazionali, la profilassi farmacologica delle ulcere peptiche da stress con antagonisti dei recettori H-2 dell'istamina o inibitori di pompa protonica (PPI), non trova indicazione al di fuori delle cure intensive. Anche il termine “gastroprotezione” andrebbe bandito in questo contesto, dal momento che, enfatizzando l'aspetto benefico (ovviamente desiderabile), tende ad occultare che il ricorso a farmaci comporta ineluttabilmente rischi di azioni indesiderate e di possibili danni. In particolare, i PPI, largamente usati per questo in Italia, innalzano la suscettibilità alle polmoniti comunitarie e al <i>Clostridium difficile</i>. La prescrizione ospedaliera (fase acuta) tende a persistere dopo la dimissione (fase cronica), con un sensibile impatto sulla spesa farmaceutica.</p>
2	<p><b>Non trattare con antibiotici la batteriuria nei soggetti anziani, in assenza di sintomi urinari.</b></p> <p>Nella batteriuria asintomatica è indicato un approccio astensionistico. Non è dimostrato che i soggetti anziani interessati da batteriuria asintomatica vadano incontro ad esiti avversi, e, comunque, non è dimostrato che il ricorso agli antibiotici in questa condizione sia benefico. Per contro, sono noti gli effetti indesiderati da antibiotici, che comprendono le specifiche reazioni avverse delle singole molecole, e la pressione selettiva sui batteri colonizzatori (in particolare gli enterobatteri), con lo sviluppo di ceppi resistenti. Lo screening e quindi il trattamento di una batteriuria asintomatica resta giustificato solo in caso di procedure urologiche durante le quali sia prevedibile un sanguinamento mucoso. Nel 30% dei soggetti asintomatici una batteriuria significativa in un singolo campione urinario non viene confermata da un secondo esame.</p>
3	<p><b>Non raccomandare la PEG nella demenza avanzata; invece, preferire la alimentazione orale assistita.</b></p> <p>Nella demenza avanzata l'uso della PEG non comporta un miglioramento della sopravvivenza, non diminuisce il rischio di polmoniti da aspirazione, non migliora la guarigione delle ulcere da decubito (anzi, il rischio di decubiti risulta aumentato); aumenta lo stress e il ricorso al contenimento fisico e alla sedazione farmacologica, e il rischio di sovraccarico idrico, diarrea, dolori addominali, complicazioni locali. La alimentazione orale assistita, invece, permette di migliorare lo stato nutrizionale. Ma nei malati terminali la nutrizione dovrebbe focalizzarsi sul comfort del paziente e sulle relazioni umane piuttosto che mirare ad obiettivi nutrizionali.</p>

4	<p><b>Non eseguire esami di laboratorio ripetitivi di fronte a stabilità clinica e di laboratorio.</b></p> <p>I pazienti internistici ospedalizzati subiscono un volume notevole di prelievi ematici per esami di laboratorio nel breve periodo della degenza, per richieste spesso ridondanti e ripetitive. Gli esami di laboratorio alterati richiedono ulteriori controlli, anche se la richiesta originaria era futile, e ciò amplifica il problema. Si tende a sottovalutare il problema della anemia indotta dall'ospedalizzazione a causa dei frequenti prelievi, che può costituire un problema in particolari situazioni cliniche. Sono in atto tentativi di automatizzare i retrocontrolli sulle richieste, con sistemi "reflex" e con vincoli basati su incompatibilità con precedenti risultati o su filtri di intervallo temporale. Comunque, spetta al medico prescrittore discernere ciò che è inutilmente ripetitivo, anche attraverso una interazione con il medico di laboratorio. Ovviamente, gli esami futili gravano inutilmente sui costi.</p>
5	<p><b>Non trasfondere emazie concentrate per livelli arbitrari di Hb in assenza di sintomi di malattia coronarica attiva, scompenso, stroke.</b></p> <p>E' raccomandato di essere restrittivi nella strategia trasfusionale delle anemie croniche, anche nei pazienti ospedalizzati. Orientativamente, la decisione di trasfondere dovrebbe essere presa in considerazione a partire da valori di Hb di 6 nelle anemie acute nei giovani asintomatici, 7 g/dl nella generalità dei pazienti, di 8 nei pazienti con precedenti di malattia cardiovascolare, di 9 nella maggioranza dei pazienti critici. Comunque, non ci si deve basare esclusivamente sul valore di Hb, ma anche su molteplici fattori che condizionano lo stato clinico e le necessità di ossigenazione dei vari organi. Nei pazienti sintomatici per coronaropatia attiva, scompenso cardiaco, stroke, le indicazioni dovrebbero essere più liberali, ma anche in questi tipi di pazienti il beneficio di valori di Hb superiori a 10 g/dl è incerto. Le trasfusioni non necessarie espongono a rischi indebiti di effetti avversi non controbilanciati da pari probabilità di beneficio, e generano costi aggiuntivi.</p>
6	<p><b>Non usare le benzodiazepine negli anziani come prima scelta per insonnia, agitazione, delirium.</b></p> <p>I pazienti anziani che assumono ipnotici, e in particolare le benzodiazepine, vanno incontro più spesso degli altri a incidenti d'auto e a cadute con fratture di femore e conseguente ospedalizzazione. Anche in regime di ricovero ospedaliero, il rischio di cadute e delle loro conseguenze è aumentato in rapporto all'uso di benzodiazepine, a causa di un ridotto stato di vigilanza al risveglio, e di deficit motori e cognitivi indotti. L'uso delle benzodiazepine dovrebbe essere riservato alle condizioni di astinenza da alcol e agli stati ansiosi; dovendone far ricorso, va data preferenza ai bassi dosaggi, ai farmaci di più breve emivita, alle terapie di breve durata, all'uso intermittente, rivalutando periodicamente l'indicazione in caso di usi prolungati. In caso di agitazione e delirium va data la preferenza ad altri farmaci.</p>
7	<p><b>Non ritardare l'inizio delle cure palliative nei malati terminali.</b></p> <p>La qualità delle cure offerte ai malati terminali ospedalizzati non è ottimale, soprattutto a causa del fatto che, per inerzia organizzativa e attitudine mentale, nei reparti per acuti (come sono le Medicine Interne) si tende a mantenere a oltranza standard di procedure terapeutiche e diagnostiche futili, orientate alla malattia piuttosto che ai reali bisogni del paziente. Ciò determina l'insufficiente controllo dei sintomi chiave che caratterizzano la terminalità (dolore, dispnea, agitazione, secrezioni respiratorie, ecc.), con impatto negativo sui pazienti, sui familiari e sugli operatori sanitari stessi. L'adozione di protocolli di cure specificamente concepiti ("care pathways") introduce maggior sollievo e dignità al fine vita, non accelera il decesso, ed anzi dimostratamente prolunga la vita in casi selezionati.</p>
8	<p><b>Non prescrivere di routine farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con aspettativa di vita limitata</b></p> <p>Fino a un terzo della popolazione fra 75 e 85 anni dei paesi avanzati assume terapia ipolipemizzante (soprattutto statine) per prevenzione primaria o secondaria. Tuttavia, il concetto che anche nei soggetti anziani l'ipercolesterolemia LDL o i bassi valori di HDL siano importanti fattori di rischio cardiovascolare è controverso, perché per lo più basato sulla estrapolazione dei dati delle età più giovani; anzi, nei grandi anziani i bassi valori di colesterolo correlano con una aumentata mortalità. Oltre gli 85 anni il rapporto rischio/beneficio correlato all'uso di statine non è ovviamente favorevole perché, mentre, l'aspettativa di vita è progressivamente minore, l'incidenza di effetti indesiderati (danno muscolare, neuropatia, decadimento cognitivo, cadute) è relativamente maggiore. A fronte di una aspettativa di vita limitata (i.e. &lt;10 anni), iniziare una terapia con statine non è supportato da evidenze, mantenerla è questionabile.</p>
9	<p><b>Evitare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nei soggetti con ipertensione, scompenso cardiaco, insufficienza renale da ogni causa, inclusi i diabetici.</b></p> <p>I FANS sono farmaci ampiamente prescritti per il trattamento del dolore muscoloscheletrico cronico, tuttavia ad essi sono correlati importanti effetti indesiderati cardiovascolari, renali ed ematologici specie nei pazienti anziani. I FANS e gli inibitori della ciclossigenasi di tipo 2 (anti COX-2) possono causare incremento della pressione arteriosa, minore risposta ai trattamenti antipertensivi, ritenzione idrica e peggioramento della funzione renale, nei pazienti con ipertensione, scompenso cardiaco, insufficienza renale da ogni eziologia incluso il diabete. Le più recenti linee guida per il trattamento del dolore cronico dei soggetti affetti da tali patologie, per lo più se anziani, raccomandano di limitare il più possibile l'uso dei FANS, preferendo, in alternativa, paracetamolo, tramadolo ed oppiacei a breve emivita.</p>
10	<p><b>Non fare ricorso alla PET/TC per lo screening del cancro in soggetti sani.</b></p> <p>La probabilità di diagnosticare una neoplasia con questa metodica in pazienti asintomatici è inferiore a 1%. In molti di questi casi, si tratta di neoplasie indolenti (i.e., linfomi) che non beneficiano di una terapia precoce, oppure di neoplasie già in stadio avanzato nonostante la asintomaticità (i.e., pancreas). Il numero di esami falsamente positivi risulta preponderante (soprattutto nella regione testa-collo), e ciò comporta il ricorso a esami aggiuntivi, biopsie e procedure chirurgiche non necessarie (e quindi dannose). La PET/TC, come tutte le metodiche diagnostiche, deve essere usata per chiari quesiti e in contesti clinici definiti.</p>

## Un cambiamento è necessario

Per migliorare l'appropriatezza delle nostre decisioni è necessario un profondo cambiamento legislativo, culturale e relazionale:

- legislativo: da un meccanismo punitivo dell'errore visto come una "colpa" si dovrebbe affermare una politica di *risk management*, dove l'individuazione dell'errore o, meglio, dell'evento avverso, migliora la qualità di cura e garantisce la sicurezza del paziente.
- culturale: la via è quella dell'appropriatezza vissuta all'interno della professione, secondo logiche *evidence-based*, quando possibile, comunque lontano da logiche economicistiche, ricordandosi sempre che noi curiamo persone e non solo malattie. Valorizzando, come afferma la Corte di Cassazione, la posizione di garanzia che ab-

biamo nei confronti del paziente per cui le nostre scelte devono essere fatte a sua esclusiva tutela. In questo percorso la Corte Costituzionale ci riconosce autonomia e responsabilità.

- c) relazionale e comunicativo: è utile che le scelte diagnostiche e terapeutiche siano condivise con i malati, coinvolgendoli in decisioni comuni e consapevoli; è indispensabile migliorare la strategia comunicativa, per creare un rapporto di reciproca fiducia. Per fare ciò è necessario avere tempo per parlare con il paziente, per poter rispondere e porre domande in modo chiaro, e disporre di spazi idonei dove comunicare le diagnosi in riservatezza.

### Conclusioni: quale ruolo del medico internista nell'appropriatezza?

La Bioetica ha da tempo affrontato il problema del contenimento dei costi sanitari e delle modalità di allocazione delle risorse limitate ai fini della garanzia di una giustizia distributiva. Attualmente va introdotto un altro principio ugualmente etico, focalizzato sul come evitare gli sprechi nell'assistenza sanitaria, con evidenti importanti implicazioni economiche per l'organizzazione di servizi [42]. Crediamo fortemente che un'agenda comune fra la Medicina Interna, secondo una visione condivisa, tra cittadini, professionisti e decisori nella pianificazione delle cure, possa essere una grande opportunità per qualsiasi cambiamento in ambito sanitario, con un esplicito obiettivo di mantenere e garantire la salvaguardia del sistema sanitario pubblico. Tale processo non dovrebbe essere limitato ad una sistematica "tensione" alla riduzione dei costi, ma piuttosto mirato a fornire una migliore assistenza sanitaria in relazione al denaro speso. Una cura appropriata consiste nella selezione, sulla base degli interventi di cui è stata dimostrata l'efficacia per un determinato disturbo, dell'intervento con la maggiore probabilità di produrre gli esiti di salute attesi da quel singolo paziente. Un intervento può essere appropriato soltanto quando vengono soddisfatti determinati criteri. Devono essere disponibili le competenze tecniche e tutte le altre risorse necessarie alla realizzazione di una prestazione, con uno standard assistenziale sufficientemente elevato. Le modalità con cui l'intervento viene svolto devono essere accettabili dal paziente. Ai pazienti dovrebbero essere fornite adeguate informazioni sulla gamma dei possibili interventi di provata efficacia pratica. Le loro preferenze sono centrali nella scelta dell'intervento appropriato tra quelli conosciuti come efficaci, considerando non solo il primario esito di salute auspicato, ma anche i potenziali effetti avversi che si potrebbero verificare. Ne consegue che il paziente deve essere totalmente coinvolto nella discussione riguardante la probabilità dei differenti esiti, con e/o senza l'intervento, e dei disagi o eventi avversi che si potrebbero verificare. L'appropriatezza degli interventi sanitari deve essere considerata all'interno dell'attuale contesto sociale e culturale e rispetto alla giustizia nell'allocazione delle risorse [43]. Per affrontare la "sfida dell'appropriatezza" il ruolo del medico è fondamentale [44]. Il medico sta al capezzale del malato, è depositario della responsabilità della salute e della vita che il paziente gli affida e, sulla base della diagnosi clinica e della stratificazione prognostica, pianifica la strategia ed attua le cure. Anche in questo periodo di austerità possono ancora essere trovate nuove opportunità e i medici devono continuare a sforzarsi per affrontare questa sfida. Una pratica clinica "realistica", basata su interventi medici utili, selettivi, efficaci e saggi, attraverso il ruolo attivo e propositivo dei medici, può consentire di selezionare le priorità ed identificare il più importante dei problemi complessi, rammentando che:

1. le Linee Guida (LG) riguardano le malattie e non i malati: raramente affrontano la gestione di pazienti con comorbilità che rappresentano oggi la sfida più complessa per gli operatori sanitari;
2. le decisioni cliniche non possono essere soltanto *evidence-based*: esse richiedono esperienza, preparazione multidimensionale di nosografia, descrizione clinica delle malattie, fisiopatologia, farmacologia;
3. le LG hanno un valore di orientamento culturale più che normativo, pur potendo costituire anche un utile riferimento in caso di contenzioso;
4. le LG hanno caratteristiche peculiari; devono essere affidabili in quanto sviluppate secondo una metodologia rigorosa e devono essere riproducibili;

5. raramente la responsabilità di un evento avverso è riconducibile solo al professionista: spesso è la struttura stessa, l'organizzazione delle cure e l'Azienda sanitaria ad essere in difetto.

Dobbiamo reimparare a praticare una medicina basata sull'anamnesi e l'esame obiettivo, su un'interattiva relazione "sensoriale" con i nostri pazienti, più basata sull'ascolto e l'osservazione, nonché su un contatto fisico con il paziente (*high touching*), piuttosto che su una delega rimessa ad accertamenti laboratoristico-strumentali. La competenza del medico internista cioè dovrebbe basarsi su un'interazione clinica globale con il paziente, non così sempre dipendente dalla tecnologia *high tech*. Ribadiamo, in sostanza, gli elementi salienti già esplicitati nell'originale declinazione della *mission* della FADOI [45]: siamo convinti che la buona metodologia clinica resti un valido strumento per la crescita razionale ed equilibrata degli ospedali. Sostituire il ragionamento clinico con l'immediato ricorso alla diagnosi strumentale vuol dire lasciar crescere una visione fortemente tecnologica della medicina, ovvero costruire una medicina insostenibile, sia dal punto di vista organizzativo che sul piano economico.

## Bibliografia

- [1] Calmer A. Gli strumenti di gestione delle risorse umane in ambito ospedaliero. Bossard Consultants, SmithKline Beecham, Jesi, 1995.
- [2] Zanetti M. La managerialità del primario medico, in: "Incontri clinici in Medicina Interna". Salsomaggiore Terme, 19-21 giugno 1997.
- [3] Ottoson JO. Limitare la spesa sanitaria: un punto di vista etico, in: Sanità e Welfare in Europa: nuovi modelli d'integrazione tra sistemi pubblici, sistemi privati ed economia sociale. Bologna 10-11 ottobre 1997.
- [4] Brook RH. Appropriateness: the next frontier. *BMJ*. 1994; 308: 218-9.
- [5] Zanetti M, et al. Il medico e il management: guida ragionata alle funzioni gestionali. Forum Service Ed, Genova 1996.
- [6] Cartabellotta N, Fondazione GIMBE. L'appropriatezza diagnostica, terapeutica e organizzativa in area medica, Appropriatezza professionale e organizzativa Istruzioni per l'uso. Relazione presentata a Reggio Emilia, 14 febbraio 2014.
- [7] Nardi R, Berti F, Fabbri LM, et al. Toward a sustainable and wise healthcare approach: potential contributions from hospital Internal Medicine Departments to reducing inappropriate medical spending. *Ital J Med*. 2013; 7:65-81.
- [8] Nardi R, Borioni D, Pasquale A, et al. per il Gruppo FADOI sulle decisioni appropriate nei Reparti di Medicina Interna. Nella Medicina Interna ospedaliera vogliamo un sistema sanitario pubblico sostenibile: considerazioni e proposte di FADOI per ridurre le spese inappropriate. *Quaderni Italian Journal of Medicine* 2014; 2: 29-48.
- [9] Palermo C. Colpa medica, responsabilità professionale ed appropriatezza nel sistema sanitario. Relazione tenuta al XXI Congresso nazionale FADOI, Roma, 14-17 maggio 2016.
- [10] Heath I. Role of fear in overdiagnosis and overtreatment-an essay. *BMJ*. 2014; 349: g6123.
- [11] Agingblog. Sugli ambigui rapporti tra BigPharma ed Università. <https://agingblog.wordpress.com/author/agingblog/>. Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [12] Moynihan R, Cassels A. *Selling sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. New York, NY: Nation Books, 2005.
- [13] Touyz RM, Dominiczak AF. Hypertension Guidelines. Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? *Hypertension*. 2016; 67: 688-689.
- [14] Welch HG, Hayes KJ, Frost C. Repeat testing among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1745-51.
- [15] Qaseem A, Alguire P, Dallas P, et al. Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost conscious care. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 147-9.
- [16] European Commission Referral Guidelines for imaging. *RadProtect*. 2001; 118: 1-125.
- [17] Ghidri L. Diagnostica per immagini: facciamo ordine: appropriatezza prescrittiva, responsabilità, sostenibilità. Presentazione al Seminario "L'appropriatezza diagnostica, terapeutica e organizzativa in area medica: l'impegno dei professionisti delle Aziende Sanitarie della provincia di Reggio Emilia". Reggio Emilia, 14 ottobre 2013.
- [18] Cristofaro M, Busi Rizzi E, Schininà V, et al. Appropriateness: analysis of outpatient radiology requests. *Radiol Med*. 2012; 117: 322-32.
- [19] The Executive Council of the European Society of Radiology (ESR) and the Council of the World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians/European regional branch (WONCA) Europe. *Radiology and primary care in Europe. Insights Imaging*. 2010; 1: 46-52.
- [20] Descovich C, Nardi R, Ligabue A, et al. Inappropriate emergency laboratory test ordering: defensive or peer evidence shared based medicine? *Ital J Med*. 2008; 2: 13-22.
- [21] Trenti T. Appropriatezza e laboratorio. Presentazione al Seminario "L'appropriatezza diagnostica, terapeutica e organizzativa in area medica: l'impegno dei professionisti delle Aziende Sanitarie della provincia di Reggio Emilia". Reggio Emilia, 14 ottobre 2013.
- [22] Srivastava R, Bartlett WA, Kennedy IM, et al. Reflex and reflective testing: efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests. *Ann ClinBiochem*. 2010; 47 (Pt 3): 223-227.
- [23] Marengoni A, Onder G, Steering Group Geriatrico AIFA. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pazienti-con-multimorbilit%C3%A0-la-gestione-della-politerapia-e-i-rischi-delle-interazioni-farma>. Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [24] Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbidity*. 2011; 1: 28-44.
- [25] Simon C. Prescribing in the elderly. *InnovAiT* 2008; 1: 813-9.
- [26] Australian National Medicines Policy-NPS Medicine Wise. <http://www.nps.org.au/about-us/our-history>. Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [27] Towards better patient care: drugs to avoid in 2014. *Prescrire Int*. 2014; 23: 161-5.
- [28] National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. NICE in development [GID-CGWAVE0704]. Marzo 2016. [www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704](http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704). Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [29] Gruppo di Studio SIF sui Medicinali Equivalenti. Farmaci equivalenti - Position paper. Milano: Società Italiana di Farmacologia (SIF); 2010. Available from: [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_farmaci\\_equivalenti\\_ott2010.php](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_farmaci_equivalenti_ott2010.php). Ultimo accesso il 7 novembre 2016.

- [30] Nardi R, Masina M, Cioni G, et al. Generic - equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or knowledge? Part 1. Pharmacological issues. *It J Med.* 2014; 8: 80-87.
- [31] Nardi R, Masina M, Cioni G, et al. Generic - equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or knowledge? Part 2. Misconceptions, doubts and critical aspects when using generic drugs in the real world. *It J Med.* 2014; 8: 88-98.
- [32] Nardi R, Masina M, Cioni G, et al. Generic - equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or knowledge? Part 3. Clinical issues. *It J Med.* 2014; 8: 99-109.
- [33] Zhang Y, Zhou L, Gellad WF. Potential savings from greater use of \$4 generic drugs. *Arch Intern Med.* 2011; 171 (5): 468-469.
- [34] NOMISMA. Il sistema dei farmaci generici in Italia. Scenari per una crescita sostenibile. 5 maggio 2015. [www.nomisma.it](http://www.nomisma.it). Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [35] Actis F. Il Comportamento organizzativo; in: "Medici e gestione manageriale: Day Hospital", G Ottone Ed, CSE, Torino, 1994.
- [36] Vettore L; in: "Competenze comunicative nella pratica medica". Convegno organizzato dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Bologna, Bologna, 13 novembre 1999.
- [37] Rosser WW. Application of evidence from randomized controlled trials to general practice. *Lancet.* 1999; 353: 661-3.
- [38] Gristina G, Mazzon D. Le cure di fine vita e l'anestesista-rianimatore: raccomandazioni SIAARTI per l'approccio al malato morente. *Minerva Anestesiol.* 2006; 72: 927-63.
- [39] Nardi R, Nozzoli C, Frasson S, et al. for the FADOI (Italian Federation of Associations of Hospital Internists) Scientific Committee, Development of a new predictive model to evaluate the complexity of patients hospitalized in Internal Medicine. The FADOI-COMPLIMED Study, 14th European congress of internal medicine. Moscow October 15, 2015, Oral Presentation.
- [40] Lusiani L, Frediani R, Nardi R, et al. Doing more does not mean doing better: the FADOI contribution to the Slow Medicine program for a sustainable and wise healthcare system, *Italian Journal of Medicine* 2015; 9: 281-286.
- [41] Slow Medicine. [http://www.slowmedicine.it/pdf/Pratiche/Scheda%20FADOI%20\\_1\\_.pdf](http://www.slowmedicine.it/pdf/Pratiche/Scheda%20FADOI%20_1_.pdf). Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [42] Cartabellotta N, Cottafava E, Luceri R, Mosti M, Fondazione GIMBE. Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale 2016-2025. Fondazione GIMBE: Bologna, giugno 2016. Disponibile a: [www.rapportogimbe.it](http://www.rapportogimbe.it). Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [43] Greco A. L'appropriatezza tra Etica Professionale e LEA. Relazione tenuta al XXI Congresso nazionale FADOI. Roma, 14-17 maggio 2016.
- [44] Academy of Medical Royal Colleges. Protecting resources, promoting value: a doctor's guide to cutting waste in clinical care. 2014, <http://www.aomrc.org.uk/dmdocuments/Promoting%20value%20FINAL.pdf>. Ultimo accesso il 7 novembre 2016.
- [45] FADOI. [http://www.fadoi.org/fadoi\\_chi\\_siamo/](http://www.fadoi.org/fadoi_chi_siamo/). Ultimo accesso il 7 novembre 2016.

# IL RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO E DEL FARMACISTA DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE: FOCUS SUL CONTROLLO DELL'APPROPRIATEZZA

## The hospital pharmacist and the pharmaceutical services of the health care institutions pharmacist role: focus on the control of the appropriateness

Piera Polidori<sup>1,2</sup>, Ignazia Poidomani<sup>1,3</sup>, Silvia Adami<sup>4</sup>, Stefano Bianchi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Consiglio Direttivo Società Italiana dei farmacisti ospedalieri e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO);

<sup>2</sup>Dipartimento di Farmacia Clinica, ISMETT - Palermo;

<sup>3</sup>UOC Farmaceutica territoriale ASP Ragusa;

<sup>4</sup>Comitato Scientifico SIFO, Servizio farmaceutico Regione Veneto;

<sup>5</sup>UOC Farmacia Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord - Pesaro

### Keywords

Hospital Pharmacist  
Appropriate prescribing  
National Health System

### Abstract

A pharmacological prescription maybe considered appropriate if performed within the clinical indications for which the drug has been shown to be effective and, within the dosage and the duration of treatments. The purpose of this manuscript is to show the different activities made by the hospital pharmacist and by the pharmaceutical services of the health care systems pharmacist within the national health care system, focusing on the activities made in order to guarantee the appropriateness of the pharmacological prescriptions.

### Introduzione

*Appropriatezza è la misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico sia adeguato rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario.*

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario correlato al bisogno del paziente, in termini di efficacia nei confronti di una specifica patologia, fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici e rischi. L'appropriatezza prescrittiva è fondamentale sia per l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici sia per l'efficiente allocazione delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale.

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e nell'ambito delle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento) [1].

In questo contesto, un ruolo cruciale all'interno del sistema è svolto dal farmacista, in quanto i farmacisti che operano negli ospedali e nei servizi farmaceutici territoriali sono chiamati, quali componenti di commissioni terapeutiche e gruppi di lavoro multidisciplinari, a valutare l'impiego delle tecnologie secondo criteri di appropriatezza che rispondano alla normativa, a evidenze scientifiche e a valutazioni farmaco-economiche, oltre che alla stesura di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) condivisi. Il farmacista ospedaliero e territoriale, oggi sempre più specializzato, non si limita a considerare solo il farmaco ma è orientato alla clinica ed esamina tutti gli aspetti della terapia farmacologica del singolo paziente, con le sue specificità e peculiarità. In particolare, il farmacista contribuisce alla personalizzazione delle terapie ed è di supporto al clinico per ottimizzare le cure. I farmacisti garantiscono la qualità dell'assistenza farmaceutica e il corretto equilibrio fra appropriatezza, qualità e costi,

anche attraverso un continuo monitoraggio dell'utilizzo appropriato dei Farmaci e dei Dispositivi Medici.

## Il controllo dell'appropriatezza prescrittiva nella farmacia ospedaliera

*L'evoluzione del Servizio Sanitario Nazionale e delle tecnologie sanitarie sta contribuendo a modificare il ruolo del farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie italiane.*

Da anni negli Stati Uniti e nei Paesi europei, il farmacista ospedaliero svolge gran parte della sua attività in reparto, al fianco del medico e dell'infermiere, nell'ambito di un team sempre più specialistico e multidisciplinare. In Italia, seppur siano descritte alcune esperienze, il modello del farmacista di reparto o di dipartimento non è ancora ampiamente diffuso ma va riconosciuto che il farmacista comunque quotidianamente interviene sul controllo dell'appropriatezza, sulla qualità dell'assistenza farmaceutica e sul governo della spesa, in piena collaborazione con le altre Unità Operative e Servizi coinvolti nel processo [2].

Il farmacista ospedaliero è componente attivo di numerose commissioni (Comitato Infezioni ospedaliere, Commissione Terapeutica ospedaliera, Commissione *Health Technology Assessment*, ecc.) all'interno delle quali vengono assunte le principali decisioni in merito all'utilizzo appropriato di farmaci e dispositivi medici e partecipa all'elaborazione di protocolli e Linee guida aziendali attraverso l'analisi critica delle evidenze basandosi sui criteri di *evidence based medicine*. Inoltre, attraverso la dispensazione dei farmaci in primo ciclo di terapia e in file F è particolarmente attivo nel garantire sia l'appropriatezza che l'aderenza alla vigente legislazione. All'interno di tale funzione svolge attività di informazione al paziente per la terapia domiciliare sottolineando l'importanza dell'aderenza alle prescrizioni mediche. In qualità di esperto di farmacoterapia, il farmacista non partecipa solo ai comitati sopra menzionati ma interviene nella valutazione di farmaci e dispositivi medici nelle commissioni di gara, sempre nel rispetto dei criteri di appropriatezza che rispondano alle vigenti normative e alle Linee guida.

Un'altra importante attività viene svolta all'interno dei Comitati Etici, per la gestione della segreteria e la registrazione degli studi nell'osservatorio delle sperimentazioni cliniche. Inoltre, l'attività in ambito di sperimentazione clinica viene integrata a livello locale dalla gestione dei farmaci sperimentali prevedendo, per i campioni sperimentali da somministrare per via parentale, anche la responsabilità del relativo allestimento.

Un importante punto di forza per le aziende sanitarie nelle cui farmacie ospedaliere sono presenti Unità Farmaci Antitumorali o laboratori specializzati, è la formulazione e l'allestimento di preparazioni personalizzate per il singolo paziente: chemioterapie antitumorali, sacche per nutrizione parenterale totale, riduzioni di dosaggio per pazienti pediatrici o neonati prematuri, allestimenti specifici di farmaci non reperibili sul mercato e necessari per la cura di malattie rare, allestimenti dei farmaci in dose unitaria, radiofarmaci.

In ambito oncologico, il farmacista ospedaliero è responsabile della redazione, codifica e aggiornamento dei protocolli terapeutici secondo quanto proposto dai clinici, verificandone la corrispondenza ai criteri di appropriatezza scientifica e normativa; inoltre, per singolo paziente, verifica la corrispondenza di applicazione degli schemi approvati (es.: per indicazione, dosaggio, posologia, tempi d'infusione, solventi di diluizione). Il farmacista si fa garante della qualità nella fase di allestimento e somministrazione, anche tramite l'analisi dei processi, la redazione di procedure e istruzioni operative mirate alla riduzione del rischio. Poiché il controllo dell'appropriatezza prescrittiva è una competenza propria dei farmacisti, tale figura è stata integrata nel sistema dei Registri di monitoraggio AIFA dei farmaci. In generale viene monitorato l'utilizzo di tutti i farmaci in ospedale, sia in termini di consumo e spesa, sia mirato sul paziente in caso di somministrazione di farmaci di particolare impegno terapeutico, con particolare attenzione al rispetto degli indicatori di appropriatezza assegnati a livello nazionale e regionale.

Nell'ambito dei compiti e delle funzioni svolte dal farmacista ospedaliero è presente un'intensa attività di formazione e informazione sui farmaci e sui dispositivi medici in termini di appropriatezza di utilizzo. In alcuni ospedali è formalmente presente un centro di informazione sui medicinali che supporta i medici e gli infermieri relativamente a dosaggi, indicazioni, controindicazioni e particolari informazioni richieste. All'interno di questa attività sta diventando sempre più importante il supporto per le

informazioni inerenti la vigente legislazione, per la corretta prescrizione e gestione dei farmaci e dei dispositivi medici.

Va, infine, ricordato che il farmacista apporta un contributo importante in ambito di farmacovigilanza e di dispositivo-vigilanza, controllo delle interazioni tra farmaci oltre che nella gestione del rischio clinico. Da anni le politiche sanitarie nazionali e regionali sono attente alla riduzione del rischio clinico, soprattutto nella gestione del farmaco, come dimostrato dalla pubblicazione della raccomandazione n. 7 del Ministero della salute (“Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica: un uso non corretto dei farmaci può determinare eventi avversi con conseguenze gravi per i pazienti”) e dalle Raccomandazioni successive n. 12 (“Prevenzione degli errori di terapia con farmaci *look-alike/sound-alike*”), n. 14 (“Prevenzione degli errori di terapia con farmaci antineoplastici”) e n. 17 (“Raccomandazioni per la riconciliazione farmacologica”). Questo è sicuramente un ambito su cui si dovrà ancora lavorare in maniera da attuare strategie efficaci per la riduzione e prevenzione degli errori [3].

Un'ultima funzione importante svolta dal farmacista ospedaliero riguarda la contrattazione e il rispetto del budget relativa alla spesa di farmaci e di dispositivi medici. In accordo con le direzioni e con il controllo di gestione il farmacista svolge un ruolo attivo nel supportare la direzione aziendale per il rispetto del budget prefissato e nella previsione del budget per l'anno successivo. Tale compito viene esplicitato attraverso il controllo dell'appropriatezza.

Infine, in alcune realtà, il farmacista ospedaliero è fortemente coinvolto nei processi di accreditamento per la qualità sia istituzionali che per l'eccellenza, contribuendo alla definizione di indicatori di qualità e al rispetto degli standard previsti dal sistema di qualità al quale la propria azienda ha aderito. Gli indicatori possono essere clinici/di appropriatezza o di gestione.

Questi sono le funzioni principali svolti dal farmacista ospedaliero, ma vi sono tante altre attività che sono comunque parte integrante della sua professione.

## Il controllo dell'appropriatezza prescrittiva nella farmaceutica territoriale

*La presenza del farmacista nei distretti territoriali, così come in specifiche commissioni sull'appropriatezza prescrittiva, è indispensabile alla razionalizzazione delle risorse nella delicata fase della dimissione da un ricovero ospedaliero, nella relazione professionista-cittadino per favorire l'aderenza alle terapie, per la definizione e il rispetto dei percorsi diagnostici terapeutici del paziente.*

Il controllo dell'appropriatezza nella prescrizione dei farmaci nel territorio si differenzia rispetto a quello effettuato in ospedale. Mentre nel setting ospedaliero tale controllo deve essere eseguito contestualmente alla prescrizione o all'erogazione del Farmaco, nel territorio avviene sempre in fase successiva, sui dati provenienti dalla farmaceutica convenzionata. Si tratta per lo più di prescrizioni effettuate per pazienti affetti da patologie croniche come diabete, ipertensione arteriosa, osteoporosi, ecc. Nel controllo dell'appropriatezza, oltre agli elementi di valutazione classici, quali indicazione, dosaggio, posologia, durata della terapia, rispetto delle note AIFA, ove previste, oggi si aggiungono nuovi elementi di cui tenere conto:

1. che il rapporto rischio/beneficio del farmaco sia favorevole;
2. che, a parità di sicurezza e di condizioni cliniche del paziente, venga prescritto il farmaco a costo più basso;
3. che venga assicurata l'aderenza alla terapia.

Quali controlli può svolgere il Farmacista del SSN sulle prescrizioni della farmaceutica convenzionata e quali criticità incontra?

Dai file delle prescrizioni è possibile rilevare la patologia solo nei casi in cui il medico utilizzi il codice di esenzione per patologia; con il codice di esenzione per reddito è difficile stabilire se il dosaggio, la posologia, la durata della terapia abbiano caratteristiche di appropriatezza per una determinata patologia. Per fare questi controlli viene interpellato lo stesso MMG (Medico di Medicina Generale) o PLS (Pediatra di Libera Scelta). Consapevoli delle difficoltà nel verificare l'inappropriatezza delle prescrizioni e consapevoli del fatto che una terapia, se è stata prescritta in modo errato, ha già potuto produrre effetti negativi o reazioni avverse nel paziente, il farmacista territoriale ritiene più corretto applicare un modello diverso sui controlli. Non un modello dove il MMG o il PLS dopo il controllo delle prescrizioni venga sanzionato o costretto a rimborsi, ma un modello capace di prevenire l'inappropriatezza e di rendere il medico consapevole delle proprie prescrizioni.

Il metodo consiste nell'attivazione, come avviene già in alcune Aziende Sanitarie (AS)

e nelle realtà più avanzate, di un tavolo tecnico, formato dai Farmacisti Territoriali dell'AS, dai Direttori di Distretto e dai rappresentanti delle organizzazioni mediche, dove vengono analizzati i report delle prescrizioni farmaceutiche provenienti dalla convenzionata. Tali report riportano la spesa lorda pro-capite dei farmaci di classe A erogati in regime di convenzionata, lo scostamento dalla media nazionale e regionale dei consumi totali e per ATC, sia in termini di DDD/1000 abitanti die che in termini di spesa per 1000 abitanti. Un altro parametro di analisi che viene usato si basa sul confronto della spesa e delle DDD per i farmaci equivalenti sul totale delle prescrizioni. Ai singoli medici vengono forniti gli stessi report ma basati sul confronto delle loro prescrizioni con la media aziendale, regionale e nazionale. Il monitoraggio viene condotto sia sulla qualità dei farmaci (ATC, *branded*, equivalenti, ecc.) che sulla quantità (posologia, durata della terapia ed aderenza alla stessa) con attenzione ai tetti di spesa per ATC derivanti da eventuali decreti regionali. Il tavolo tecnico dell'azienda sanitaria con cadenza periodica, di solito trimestrale, analizza i report, individua le criticità, decide gli interventi da fare e per quali categorie di farmaci. Ogni AS può privilegiare gli interventi ad essa più utili come ad es. favorire la penetrazione dei farmaci equivalenti nel mercato, quando risulta troppo bassa, o può rivolgere l'attenzione verso categorie di farmaci che hanno un consumo superiore, in termini di DDD/1000 abitanti die o di spesa media pro-capite, alla media regionale o nazionale.

Esaminati i report delle prescrizioni, il tavolo tecnico si attiva per svolgere un'azione di formazione e/o di informazione finalizzate alla correzione delle criticità emerse. Il tavolo tecnico coinvolge i medici nell'organizzazione della propria formazione e fa sì che il MMG o PLS non sia un discente passivo, ma un attore della sua stessa formazione. Vengono organizzati incontri nei distretti e, quando possibile, anche corsi ECM, durante i quali il farmacista territoriale mostra i consumi per una determinata categoria di farmaci, oggetto della formazione, illustra le indicazioni approvate, mostra confronti sui costi dei vari principi attivi, illustra le criticità riscontrate nel corso del monitoraggio e riguardanti anche gli *switch* terapeutici e l'aderenza alla terapia, mentre i MMG e/o i PLS portano le loro esperienze attraverso la presentazione di casi clinici. Vengono lasciati ampi spazi al dibattito relativamente all'appropriatezza prescrittiva. Partendo dalla diagnosi di una determinata patologia, vengono esaminati Linee guida e PDTA, si discute sull'efficacia del farmaco e se esso sia efficace su *end point* clinici e non solo di laboratorio, si approfondiscono i casi in cui nel paziente siano presenti fattori che possano accentuare o ridurre l'effetto del farmaco, o che lo esponano ad eventi avversi [4]. Si discute su quale sia la dose corretta, se assumere la posologia prescritta sia semplice per il paziente e quali istruzioni dare per facilitare l'assunzione del farmaco; quali siano le interazioni con altre categorie di farmaci o tra farmaci e alimentazione; come gestire gli eventi avversi; quale sia la durata più corretta della terapia per ogni singola patologia e infine quale sia la terapia meno costosa a parità di efficacia.

Il Farmacista Territoriale è indispensabile per il monitoraggio e l'analisi delle terapie, partecipa con le sue competenze ai lavori del tavolo tecnico nella formazione, ma spesso è anche colui che prepara un documento finale da inviare ai medici per approfondire gli aspetti terapeutici di una determinata patologia e l'uso appropriato dei farmaci. Il suo intervento garantisce l'indipendenza e la correttezza delle informazioni che, di solito, sono esclusivo appannaggio delle case farmaceutiche.

Per alcune categorie di farmaci per i quali il tavolo tecnico decide di coinvolgere nell'informazione anche il paziente, che spesso ricorre all'autoprescrizione, il farmacista territoriale prepara opuscoli da diffondere tra popolazioni di pazienti selezionati e prepara locandine illustrative da esporre nelle sale d'aspetto degli studi medici dove sosta il paziente che, durante l'attesa, può apprendere notizie sulle indicazioni e controindicazioni dei farmaci, e sugli effetti avversi in caso di uso inappropriato.

Il tavolo tecnico nelle fasi successive può effettuare una valutazione oggettiva dei risultati raggiunti in termini di appropriatezza prescrittiva attraverso il confronto con standard predefiniti quali: prescrizione in eccesso rispetto alla media regionale e nazionale, prescrizione di farmaci non considerati di prima scelta per una particolare patologia, percentuale di farmaci equivalenti sul totale della categoria, ecc. Il modello di controllo dell'appropriatezza prescrittiva con il coinvolgimento del medico si è rivelato vincente e ovunque sia stato applicato questo modello sono stati raggiunti risultati di

accresciuta consapevolezza dei medici e insieme di diminuzione della spesa farmaceutica.

Il farmacista territoriale in quasi tutte le AA.SS. si occupa della gestione dei farmaci in distribuzione per conto (DPC), gestendo l'accordo che prevede l'acquisto dei farmaci da parte delle AA.SS. e la distribuzione ai pazienti attraverso le farmacie private convenzionate. Anche in questo caso deve utilizzare tutti gli strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva: dal controllo dei piani terapeutici redatti dai centri specialistici ospedalieri o territoriali ai registri di monitoraggio AIFA, senza tralasciare di dirigere la scelta dei farmaci da distribuire in DPC su quelli con parametri costo-efficacia più favorevoli.

Partecipa alla riconciliazione terapeutica ed è garante dell'appropriatezza prescrittiva nei confronti dei pazienti che passano da un *setting* assistenziale ad un altro, per es. nei casi in cui il paziente dimesso da un reparto ospedaliero passa ad una Residenza Sanitaria Assistita (RSA) o nel caso in cui un paziente, in fase terminale, passa dalla propria residenza ad un *Hospice*. Si tratta di pazienti spesso in politerapia per i quali è fondamentale l'attenzione all'interazione tra farmaci e/o alle ADR. Notevole attenzione merita poi la consegna sul territorio di dispositivi medici per particolari pazienti che hanno subito interventi di gastro- o urostomia, di tracheotomia, per pazienti con piaghe da decubito o portatori di cateteri e anche in questi casi bisogna assicurarsi che il dispositivo sia appropriato per le condizioni del paziente e che incontri la sua compliance o quella del suo *care giver*.

## Conclusioni

L'appropriatezza prescrittiva è un valido strumento per governare l'efficacia, l'efficienza e contenere i costi della farmaceutica e della sanità in generale [5]. Le competenze (non solo specialistiche, ma oggi anche manageriali) di cui è portatore il farmacista ospedaliero e dei servizi farmaceutici territoriali sono finalizzate a fornire il *know how* indispensabile per ottimizzare il processo decisionale inerente la selezione, e l'impiego in terapia del farmaco, del medicinale diagnostico e del dispositivo medico.

È evidente che il farmacista svolge la sua attività ponendo una costante attenzione ai bisogni di salute del cittadino attraverso la diffusione di informazioni corrette sulle terapie e sul loro impiego e garantendo la qualità, l'efficacia e la sicurezza del prodotto allestito e dispensato, non dimenticando di considerare gli aspetti farmaco-economici relativi al suo utilizzo. Per questo motivo è fondamentale che i programmi universitari del percorso di laurea e post laurea siano continuamente aggiornati prevedendo un contributo attivo della nostra Società scientifica allo scopo di venire incontro alle esigenze sempre crescenti ed innovative dettata dalla pratica quotidiana del lavoro nelle strutture ospedaliere e territoriali.

## Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Manuale di appropriatezza. 2012.[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1826\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf). Ultimo accesso il 20-06-2016.
- [2] Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, et al. US Pharmacists' effect as team members on Patient care. *Med Care*. 2010; 48(10): 923-33.
- [3] Ministero della Salute. [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=250&area=qualita&menu=sicurezza](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=250&area=qualita&menu=sicurezza). Ultimo accesso il 20-06-2016.
- [4] Barber N, Bradley C, Barry C, et al. Measuring the appropriateness of prescribing in primary care: are current measures complete? *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30(6): 533-9.
- [5] Garattini L, Padula A. Appropriateness' in Italy: A 'Magic Word' in Pharmaceuticals? *Appl Health Econ Health Policy*. 2016. Editorial.

# ASPETTI FARMACOECONOMICI DEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

## Pharmacoeconomics of treatment of type 2 diabetes mellitus

Luca Caio, Manuela Casula, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

### Keywords

Diabetes  
Metformin  
Second-line therapies  
Clinical outcomes

### Abstract

The economic burden of type 2 diabetes mellitus experienced a dramatic increase in recent years. The aim of pharmacoeconomics analyses is to assess the real impact of diabetes drugs on the healthcare systems, in order to establish, between two or more therapies, the most cost-effective one. Cost-effectiveness analyses have shown that, between first-line therapies, metformin still represents the most useful drug, as it reduces the healthcare costs, compared to sulphonylureas and thiazolidinediones. As regards second-line therapies, it is difficult to establish the most cost-effective therapeutic strategies. For example, the newest drugs, although reaching a most effective control of metabolic parameters (e. g. HbA1c), can be excessively expensive to healthcare systems. In some studies, the oldest drugs (e. g. sulphonylureas) turned out to be the most cost-effective therapeutic strategies, even if they did not determine the best clinical outcomes. On the contrary, in other cases, (e. g. incretin-mimetics drugs) the cost-effectiveness can be considered adequate, in comparison to traditional drugs, because of a more effective control on HbA1c, which determines a better quality of life and a greater life expectancy.

### Introduzione

*Le conseguenze del diabete mellito non possono essere trascurate, in quanto il potenziale impatto economico del diabete è molteplice: da una parte emergono considerevoli costi diretti sanitari che comprendono i costi per ricoveri ospedalieri, cure infermieristiche, prestazioni specialistiche, farmaci; dall'altra una paziente affetto da diabete è soggetto all'incapacità di lavorare a pieno regime o del tutto, con conseguente riduzione della produttività o prepensionamento.*

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle patologie con il maggior impatto sui costi sanitari. In particolare, risultano molto consistenti sia i costi diretti della malattia, dovuti alle ospedalizzazioni, all'acquisto dei farmaci e alle visite ambulatoriali, sia i costi indiretti, legati alla **loss of productivity**, al prepensionamento e alla mortalità precoce. Una stima dell'entità di questi costi è stata fornita dallo studio di Songer et al. [1] (Figura 1).

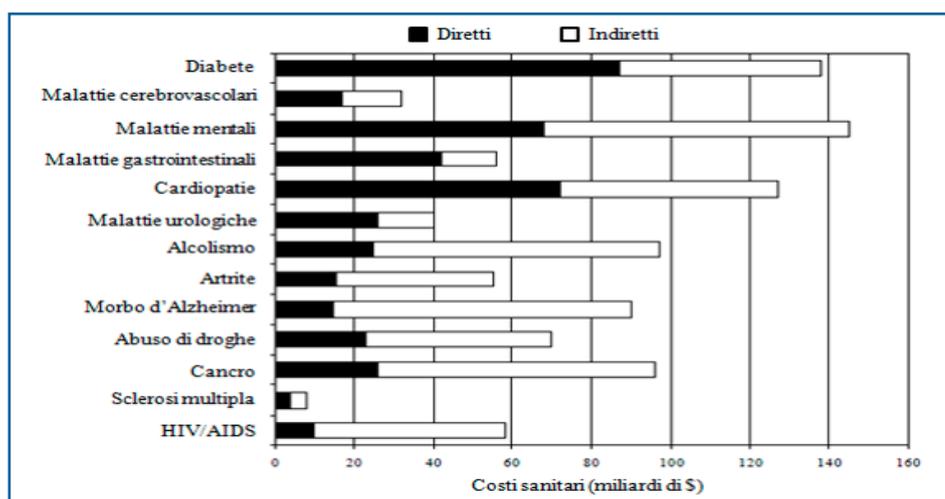
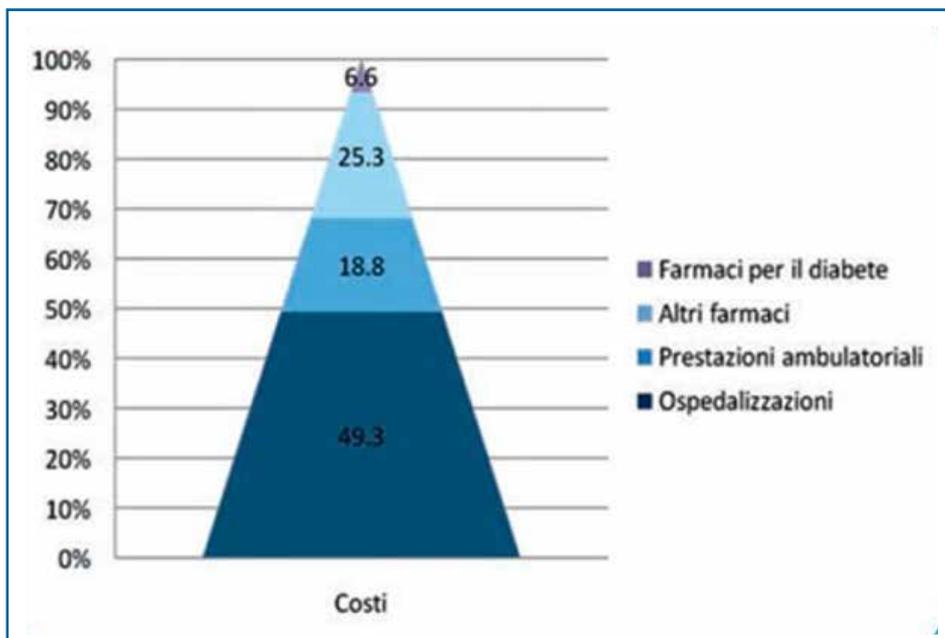


Figura 1 Costi sanitari diretti e indiretti delle patologie indicate nello studio.

Corrispondenza: Manuela Casula. Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano. E-mail: sefap@unimi.it

Uno studio del 2013 condotto dall'ADA (*American Diabetes Association*) [2] ha stimato negli USA un costo totale per il DM2 pari a 245 miliardi di dollari, di cui 176 miliardi di costi diretti. Limitatamente all'Italia, si ritiene che il costo annuale del DM2, secondo l'*Italian Barometer Diabetes Report* [3], ammonti a 3500 € per ogni singolo paziente. Mentre risulta complesso quantificare i costi indiretti, al contrario è possibile stimare l'entità delle singole voci che costituiscono quelli diretti. In particolare si ritiene che la metà di essi sia dovuta alle ospedalizzazioni e che circa un terzo sia attribuibile ai farmaci, specialmente quelli utilizzati per il trattamento delle complicanze (**Figura 2**).

**Figura 2** Fattori che contribuiscono ai costi sanitari diretti del diabete.

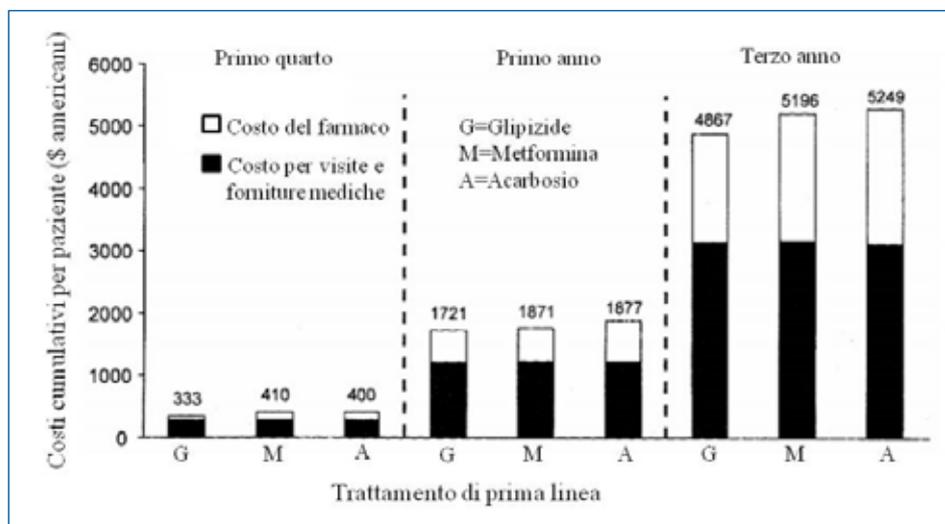


Secondo stime dell'ADA [4], il costo delle ospedalizzazioni dovute alle complicanze ammontava, al 2008, a 48 miliardi di dollari. Esse, dunque, rappresentano un aspetto essenziale nella definizione dei costi, e la loro prevenzione potrebbe ridurre la spesa sanitaria del DM2. Oltre alle complicanze croniche, un'area meno indagata ma di grande rilievo è rappresentata dalle ipoglicemie severe, spesso legate al trattamento, che rappresentano una importante causa di costi diretti e indiretti. Nel corso di un anno, un quinto dei soggetti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica presenta almeno un episodio di ipoglicemia severa, che spesso richiede l'ospedalizzazione [5] e può avere un impatto rilevante in termini di assenteismo [6] e di costi intangibili, legati all'impatto negativo sulla qualità della vita. Non meno significativi, tuttavia, risultano essere anche i costi dovuti ai farmaci specifici per il DM2. Infatti, tra il 1997 e il 2014 sono stati introdotti sul mercato farmaci sempre più costosi che hanno determinato un incremento significativo dei costi diretti della patologia. Il tentativo, dunque, di contenere la spesa relativa ai farmaci antidiabetici ha portato alla conduzione di numerosi studi farmacoeconomici, che hanno come obiettivo quello di definire, tra più strategie terapeutiche, quelle economicamente più vantaggiose per un sistema sanitario. Nella maggior parte dei casi si tratta di analisi di costo-efficacia, che definiscono un indice fondamentale detto ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), ossia il costo incrementale, per anno di vita guadagnato, per ogni singolo paziente sottoposto a un determinato trattamento, confrontato con una terapia definita di riferimento. Più frequentemente l'ICER viene calcolato considerando i QALY (quality-adjusted life years), ossia gli anni di vita corretti con un indicatore che esprime la qualità della vita, guadagnati con quel trattamento. Nella conduzione di un'analisi farmacoeconomica è necessario definire un oggetto di valutazione, che può essere uno specifico farmaco nuovo, unitamente con il suo comparatore, il quale può essere la terapia di riferimento o una di largo utilizzo. In secondo luogo è importante definire la prospettiva dello studio, che è spesso quella del SSN, e l'orizzonte temporale.

## Analisi farmacoeconomiche dei principali trattamenti del diabete di tipo 2

*Dal confronto tra le terapie di prima linea è emerso che la metformina è il farmaco più costo-efficace. Per quanto concerne le terapie di seconda linea, si può notare che quelle innovative, nonostante più costose, risultano costo-efficaci, soprattutto per un significativo guadagno di QALY. Quando l'aumento dei QALY non è significativo, invece, si ha una netta dominanza delle terapie meno innovative.*

Uno studio americano [7] ha confrontato 3 diverse strategie terapeutiche (metformina, acarbiosio e glipizide) mediante un modello statistico di Markov. I pazienti inclusi nell'analisi sono stati idealmente raggruppati in 3 diverse coorti, ognuna associata a un diverso trattamento. Per ogni braccio del modello sono stati stimati i costi per ogni paziente in una proiezione a 3 mesi, a 1 anno e 3 anni (**Figura 3**).



**Figura 3** Costi cumulativi per ogni trattamento di prima linea dopo 3 mesi, 1 anno e 3 anni di terapia.

Dall'analisi è emerso che glipizide determinava una riduzione dei costi sanitari, soprattutto quando il lasso di tempo era maggiore. Dal momento che le sulfoniluree e metformina sono più utilizzate come trattamento di prima linea rispetto ad acarbiosio, sono state condotte delle analisi addizionali per comparare glipizide a metformina. Anche in questo caso si è trattata di un'analisi *base-case*, in cui si è assunto che la percentuale di risposta fosse pari al 50% per entrambe le tipologie di trattamento. Una volta formulata tale ipotesi, si è riscontrata, in questa condizione di perfetta parità, una differenza di prezzo a favore di glipizide pari a 329 \$.

Negli studi più recenti le sulfoniluree sono state per lo più utilizzate come comparatori. Per esempio, lo studio di Coyle et al. [8], condotto dal punto di vista del sistema sanitario canadese, ha confrontato un tiazolidinedione (pioglitazone) con glibenclamide e metformina. La proiezione dello studio era pari all'intera durata della vita dei pazienti. La popolazione inclusa aveva le caratteristiche di quella del trial clinico UKPDS 68 [9]. L'ICER stimato per pioglitazone era molto elevato, sia nel confronto con metformina sia nella comparazione con glibenclamide, nonostante i migliori esiti clinici. Tutto ciò era dovuto ai costi molto elevati della terapia con il glitazone (**Tabella 1**).

**Tabella 1** Risultati dello studio di Coyle et al. in termini di costi, eventi e ICER.

	Glibenclamide	Metformina	Pioglitazone
Costi totali (\$Can)	42.644	43.896	50.923
<b>Eventi ogni 1000 pazienti</b>			
Grave ipoglicemia	465	303	122
Insufficienza renale in stato terminale	107	110	106
Infarto miocardico acuto	284	304	288
Aspettativa di vita (anni)	11,28	11,35	11,48
<b>ICER (\$Can/anno)</b>			
vs. metformina			52.000
vs. glibenclamide		18.000	41.000

L'attenzione si è inoltre focalizzata sul confronto tra due associazioni di farmaci: glibenclamide/pioglitazone e glibenclamide/metformina. La prima ha determinato una riduzione dell'incidenza dell'infarto e dell'insufficienza renale, ma anche un aumento del

rischio di grave ipoglicemia. L'ICER calcolato per la prima, comparata con la seconda, era 34.000 \$Can/anno. Allo stesso modo sono state determinate l'efficacia e la costo-efficacia dell'associazione metformina/pioglitazone, confrontata con la combinazione metformina/glibenclamide. Essa ha ridotto il rischio di grave ipoglicemia e l'incidenza di infarto, ma ha provocato anche un aumento del rischio di insufficienza renale. L'ICER calcolato per questa terapia era 111.000 \$Can/anno. Dall'analisi è emerso, dunque, che pioglitazone non era costo-efficace rispetto alle terapie tradizionali, a causa dei costi più elevati, non adeguatamente compensati dai migliori *outcome* clinici.

Molto importanti risultano anche le analisi incentrate su una classe di farmaci innovativi quali gli inibitori della DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*), o gliptine, oggetto di una review sistematica [10] di 11 studi. Di questi, 7 hanno comparato la terapia con inibitore della DPP-4/metformina con il regime sulfonilurea/metformina. Dei 5 studi che hanno considerato il saxagliptin, quello di Bergenheim et al. [11] ha mostrato un ICER di 14.227,04 \$/QALY a 5 anni, che si riduceva a 1114,45 \$/QALY spostando la prospettiva dello studio a 40 anni. Negli altri 4 studi, il rapporto variava da 7849,25 a 17.385,26 \$/QALY, per un lasso di tempo superiore a 20 anni, confermando la costo-efficacia della combinazione saxagliptin/metformina. Lo studio di Schwarz et al. [12], incentrato su sitagliptin associato a metformina, ha mostrato un ICER oscillante tra 9201,57 e 25.932,22 \$/QALY nello Scenario 1, in cui il confronto è stato effettuato con la combinazione sulfonilurea/metformina, e tra 9325,31 e 17.400,71 \$/QALY nello Scenario 2, in cui il confronto è stato effettuato con la combinazione rosiglitazone/metformina. Tutti questi valori di ICER erano inferiori ai valori soglia per l'accettabilità. Per quanto concerne il confronto tra inibitori della DPP-4 e gliptine, due studi [13, 14] hanno dimostrato una maggior costo-efficacia del saxagliptin, che ha determinato anche un guadagno di 0,127 e 0,13 QALY. Lo studio di Klarenbach et al. [15], al contrario, ha rivelato che il sitagliptin veniva dominato da pioglitazone. Tuttavia, come riportato anche dagli autori, questa situazione si verificava solo se l'uso del gliptine non comportava un aumento del rischio di insufficienza cardiaca. Dall'analisi è emerso che gli inibitori della DPP-4 sono più costo-efficaci delle sulfoniluree, mentre non tutti gli studi sono concordi sulla loro costo-efficacia rispetto ai tiazolidinedioni. Una delle classi più interessanti dal punto di vista farmacoeconomico è rappresentata dagli incretino-mimetici, specialmente la liraglutide, oggetto di uno studio condotto dalla prospettiva del sistema sanitario britannico [16] che ha considerato entrambi i dosaggi del farmaco. Si è trattata di un'analisi condotta mediante l'ausilio del *CORE Diabetes Model*, ossia un modello computerizzato per la simulazione. I comparatori considerati nell'analisi erano gliptine e sitagliptin. Tutti i farmaci in questione sono stati considerati in una terapia associativa con metformina. Oltre ai costi sanitari, sono stati stimati anche i QALY guadagnati con ogni regime terapeutico (**Tabella 2 e 3**). Sono stati stimati sia i valori medi sia le relative deviazioni standard. Dallo studio è emerso che la liraglutide, indipendentemente dal dosaggio, era costo-efficace rispetto alle terapie meno innovative, perché i costi più elevati erano compensati dal guadagno di QALY. L'associazione liraglutide/metformina mostrava un ICER accettabile in quanto inferiore alla soglia di *willingness to pay*, pari a 20.000-30.000 £.

**Tabella 2** Risultati dello studio in termini di QALY, costi e rapporto incrementale di liraglutide confrontata con gliptine.

	Liraglutide vs. Gliptine				
	Liraglutide 1,2 mg + metformina	Liraglutide 1,8 mg + metformina	Gliptine 4 mg + metformina	Differenza tra liraglutide 1,2 mg e gliptine	Differenza tra liraglutide 1,8 mg e gliptine
QALY	7,76 (0,11)	7,73 (0,10)	7,44 (0,11)	0,32 (0,15)	0,28 (0,14)
Costi (£)	22.122 (502)	23.807 (473)	19.119 (475)	3003 (678)	4688 (639)
ICER (£/QALY)	-	-	-	9449	16.501

**Tabella 3** Risultati dello studio in termini di QALY, costi e rapporto incrementale di liraglutide confrontata con sitagliptin.

	Liraglutide vs. Sitagliptin				
	Liraglutide 1,2 mg + metformina	Liraglutide 1,8 mg + metformina	Sitagliptin 100 mg + metformina	Differenza tra liraglutide 1,2 mg e sitagliptin	Differenza tra liraglutide 1,8 mg e sitagliptin
QALY	7,52 (0,11)	7,64 (0,11)	7,34 (0,11)	0,19 (0,15)	0,31 (0,15)
Costi (£)	21.793 (544)	23.175 (510)	19.951 (521)	1842 (751)	3224 (683)
ICER (£/QALY)	-	-	-	9851	10.465

La classe di antidiabetici più recente è rappresentata dagli inibitori del SGLT2 (*Sodium-glucose Cotransporter-2*). Uno dei più prescritti è il canaglifozin, approvato dall'FDA nel 2013, oggetto di uno studio [17] che ha comparato tale farmaco al sitagliptin, entrambi in associazione a metformina e a una sulfonilurea. I costi sono stati stimati attraverso un modello di simulazione di Markov. Per quanto riguarda i costi, essi sono stati assegnati individualmente per ogni paziente, sulla base del trattamento, delle complicanze micro- e macrovascolari, dei gravi episodi ipoglicemici e di altri eventi avversi verificatisi durante il trattamento. La prospettiva dello studio era quella del sistema sanitario canadese. I risultati sono forniti separatamente per i due dosaggi di canaglifozin (**Tabella 4**).

**Tabella 4** Risultati dello studio in termini di costi, aspettativa e qualità della vita.

	Canaglifozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Diff	Canaglifozin 100 mg	Sitagliptin 100 mg	Diff
Costi totali (\$)	44.680	46.897	-2217	45.247	47.807	-2560
Anni di vita guadagnati	11,99	11,76	0,23	12,04	11,83	0,21
QALY	8,65	8,35	0,31	8,64	8,37	0,28
ICER per Canaglifozin (\$/anno)	-9639	-	-	-12.190	-	-

Il fatto che i costi per paziente fossero minori era da attribuire alla diminuita spesa sanitaria associata alle complicazioni, soprattutto dovuta alle nefropatie, la cui incidenza, infatti, era significativamente ridotta nel gruppo del canaglifozin, in virtù dell'effetto nefroprotettivo di quest'ultimo. Ciò che emerge da questa analisi è che il canaglifozin è dominante rispetto al sitagliptin, con una probabilità di costo-efficacia del 100% ad ogni valore di *willingness to pay*. I risultati ottenuti sono rimasti costanti quando sono state condotte le analisi di sensibilità. La dominanza del canaglifozin potrebbe essere ancora più evidente se si considerasse la riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari associata agli inibitori del SGLT2.

In conclusione, gli inibitori del SGLT2 rappresentano una classe di ipoglicemizzanti molto innovativa, che può risultare utile nella riduzione delle complicanze del DM2, soprattutto a livello renale, con conseguente riduzione dei costi sanitari ad esse associati. È necessario considerare, tuttavia, i possibili rischi che essi comportano, ad esempio l'ipoglicemia e la chetoacidosi diabetica, che riducono la qualità della vita.

Data la varietà delle terapie di seconda linea, la loro comparazione può servire ai sistemi sanitari per comprendere quali risultano più costo-efficaci di altre. A riguardo, uno studio molto significativo è quello di Klarenbach et al. [15], condotto dal punto di vista del sistema sanitario canadese, che ha confrontato diverse terapie di seconda linea quali sulfoniluree, meglitinide, inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi, glitazoni e inibitori della DPP-4. Inoltre sono state comprese nello studio anche l'insulina basale e l'insulina bifasica, normalmente impiegate come trattamento di quarta linea. È stato assunto che la popolazione inclusa nello studio avesse le stesse caratteristiche dello studio UKPDS 68 [9]. Le differenze nei QALY guadagnati tra i vari trattamenti di seconda linea erano minime, quindi la discriminante per la costo-efficacia era rappresentata dai diversi prezzi delle terapie (**Tabella 5**).

**Tabella 5** Risultati dello studio per le terapie di seconda linea quando confrontate con la sola metformina.

	Costi medi (\$)	QALY	ICER (\$/QALY)
Metformina	39.924	8,72	-
Metformina e sulfonilurea	40.669	8,78	12.757
Metformina e meglitinide	42.269	8,77	Meglitinide dominata dalla sulfonilurea
Metformina e inibitore dell' $\alpha$ -glucosidasi	42.797	8,78	939.479 (rispetto alla sulfonilurea)
Metformina e tiazolidinedione	46.202	8,78	4.621.828 (rispetto agli inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi)
Metformina e inibitore della DPP-4	47.191	8,78	Inibitore della DPP-4 dominato dal tiazolidinedione
Metformina e insulina basale	47.348	8,77	Insulina basale dominata dal tiazolidinedione
Metformina e insulina bifasica	52.367	8,78	Insulina bifasica dominata dal tiazolidinedione

Dall'analisi di Klarenbach et al. è emerso che l'associazione della sulfonilurea con la metformina era la strategia più costo-efficace in pazienti che non raggiungevano un adeguato controllo glicemico con la sola metformina. Gli agenti terapeutici di seconda

linea più innovativi, per poter essere definiti costo-efficaci, richiedono ulteriori analisi, dal momento che sono molto costosi. È evidente, però, che, in base a quanto emerso da altri studi, come ad esempio l'analisi di Davies et al. [16], le terapie innovative quali gli incretino-mimetici possono risultare molto costo-efficaci, in quanto riducono gli eventi avversi, permettono un miglior controllo del peso e aumentano la qualità della vita.

È possibile ricorrere anche alla terapia insulinica, solitamente impiegata come terza o quarta linea. Una delle insuline introdotte più recentemente per il trattamento del DM2 è l'insulina degludec, oggetto di un'analisi costo-efficacia [18], in cui è stata comparata con l'insulina glargine. Lo studio era basato su una metanalisi di 1922 pazienti che hanno partecipato a 3 trial clinici [19-21] incentrati sul confronto tra le due insuline. Sono stati utilizzati due differenti approcci per la determinazione dei QALY guadagnati, ed è stato calcolato l'ICER, per il quale sono stati determinati due valori, a seconda dell'approccio utilizzato: esso valeva, rispettivamente, 15.795,28 £/QALY con il primo e 13.077,75 £/QALY con il secondo. Per verificare la robustezza dei dati, sono state condotte delle analisi di sensibilità variando la frequenza degli episodi di ipoglicemia notturna e di eventi ipoglicemici non gravi, ed è stato riscontrato che l'ICER variava tra 12.705 e 24.035 £/QALY se si utilizzava il primo approccio, e tra 10.264 e 19.900 £/QALY se si ricorreva al secondo. L'ICER raggiungeva valori ai limiti dell'accettabilità (21.719 £/QALY e 16.892 £/QALY, rispettivamente con il primo e il secondo approccio) se solamente il 50% dei pazienti otteneva benefici dal trattamento. In alternativa è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica, che esprimeva la probabilità di costo-efficacia del trattamento con insulina degludec in relazione al valore soglia di *willingness to pay*, che corrispondeva all'intervallo 20.000-30.000 £/QALY. L'intervallo di probabilità era compreso tra 61,8% e 76,8% con il primo approccio e tra 73,4% e 85,1% con il secondo approccio. Dal punto di vista terapeutico, tuttavia, è possibile affermare che le insuline, soprattutto quelle di ultima generazione come la degludec, possono risultare molto efficaci nella riduzione delle complicanze del diabete. I migliori risultati clinici sono accompagnati da una riduzione complessiva dei costi delle complicanze, e da una costo-efficacia accettabile, nonostante i costi elevati.

## Conclusioni

***Tutti gli studi farmaceutici concordano sul fatto che l'intervento del farmacista nella gestione del paziente diabetico possa ridurre i costi sanitari del DM2. Questo conferisce al farmacista una nuova competenza, incentrata sulle attività di counselling.***

I sistemi sanitari hanno a disposizione molte strategie per la riduzione dei costi del DM2, incentrate sull'utilizzo degli studi farmaceutici, in particolare delle analisi costo-efficacia, per poter stabilire i regimi terapeutici economicamente più vantaggiosi. Nell'ambito delle terapie di prima linea, è emerso dagli studi che la metformina è il farmaco di elezione, in quanto ben tollerata e poco costosa. Per quanto concerne le terapie di seconda linea, invece, è difficile stabilire quale sia la strategia più facilmente percorribile. E' comunque possibile affermare che i farmaci più innovativi (es. incretino-mimetici), benché più costosi, risultano costo-efficaci per un sistema sanitario solo se determinano un aumento significativo di anni di vita e di QALY rispetto alle terapie tradizionali. Tuttavia, dal momento che la terapia è piuttosto complessa, molto spesso i pazienti sono poco aderenti ad essa, e ciò comporta il rischio di aumento delle complicanze, soprattutto di tipo cardiovascolare e, conseguentemente, dei costi associati ad esse. In questo contesto, può affermarsi una figura professionale a stretto contatto giornaliero con i pazienti diabetici, ossia il farmacista. Alcuni studi [22, 23], infatti, hanno dimostrato che l'intervento del farmacista nella gestione del paziente diabetico ha ridotto i costi sanitari del DM2. Tutto ciò si è verificato grazie alla capacità del farmacista di seguire i pazienti durante la terapia, fornendo consigli sul corretto utilizzo dei farmaci. Inoltre i servizi forniti in farmacia, come la misurazione della glicemia, permettono un monitoraggio, nel tempo, di questo parametro metabolico. Nello studio di Simpson et al. [23], inoltre, l'intervento del farmacista ha ridotto anche l'incidenza di complicanze cardiovascolari. Emergono, dunque, nuove competenze e responsabilità professionali per il farmacista, che non si deve limitare alla dispensazione di medicinali, ma deve fornire assistenza al diabetico mediante attività di *counselling*, per un corretto utilizzo dei farmaci e dei dispositivi per test autodiagnostici e per l'assunzione di uno stile di vita sano.

## Bibliografia

- [1] Songer TJ, Ettaro L, and the Economics of Diabetes Project Panel. Studies on the Cost of Diabetes, 1998. Prepared for Division of Diabetes Translation Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
- [2] American Diabetes Care, Standards of Medical Care in Diabetes-2013, *Diabetes Care*. 2013; 36(1): S11-S16.
- [3] Consoli A. L'impatto del diabete in Europa e in Italia. Italian Barometer Diabetes Report, 2013.
- [4] American Diabetes Care, Standards of Medical Care in Diabetes-2008, *Diabetes Care*. 2008; 31(1): S12-S54.
- [5] Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25(3): 245-54.
- [6] Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use, *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1176-80.
- [7] Ramsdell JW, Grossman JA, Stephens JM, et al. A short-term cost-of-treatment model for type 2 diabetes: comparison of glipizide gastrointestinal therapeutic system, metformin, and acarbose, *Am J Manag Care*. 1999; 5(8): 1007-24.
- [8] Coyle D, Palmer AJ, Economic evaluation of pioglitazone hydrochloride in the management of type 2 diabetes mellitus in Canada, *PharmacoEconomics*, 2002; 20 S1: 31-42.
- [9] Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68), *Diabetologia*. 2004; 47(10): 1747-59.
- [10] Geng J, Yu H, Mao Y, et al. Cost Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes, *PharmacoEconomics*. 2015; 33(6): 581-97.
- [11] Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, et al. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus, *Am J Pharm Benefits*. 2012; 4(1): 20-8.
- [12] Schwarz B, Gouveia M, Chen J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy, *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 (Suppl. 1): 43-55.
- [13] Cristiani M, Citarella M, Belisari A, et al. Valutazione economica dell'impiego di saxagliptin nel trattamento del diabete di tipo 2 in Italia, *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici*, 2010; 11(2): 103-15.
- [14] Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, et al. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptin as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system, *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58(3): 294-301.
- [15] Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E, Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin, *CMAJ*. 2011; 183(16): E1213-20.
- [16] Davies MJ, Chubb MD, Smith JC, Valentine WJ, Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus, *Diabet Med*. 2012; 29(3): 313-20.
- [17] Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, et al. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada, *J Popul Ther Clin Phaemacol*. 2016; 23(2): e151-68.
- [18] Evans M, Wolden M, Gundgaard J, et al. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin from the UK health care cost perspective, *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(4): 366-75.
- [19] Onishi Y, Woo Park S, Jib Yoo S, et al. Insulin degludec improves glycemic control in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of a randomised pan-Asian trial, presentato alla 72ª sessione scientifica annuale dell'ADA. 2012.
- [20] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long), *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2464-71.
- [21] Gough SC, Bhargava A, Jain R, Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial, *Diabetes Care*. 2013; 36(9): 2536-42.
- [22] Ragucci KR, Fermo JD, Wessell AM, Chumney EC, Effectiveness of pharmacist-administered diabetes mellitus education and management services, *Pharmacotherapy*. 2005; 25(12): 1809-16.
- [23] Simpson SH, Lier DA, Majumdar RT, et al., Cost-effectiveness analysis of adding pharmacists to primary care teams to reduce cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetes: results from a randomized controlled trial, *Diabet Med*. 2015; 32(7): 899-906.

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## Determinanti degli alti costi dei farmaci negli Stati Uniti

### THE HIGH COST OF PRESCRIPTION DRUGS IN THE UNITED STATES

Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A  
*JAMA* 2016; 316:858-71

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

L'aumento del costo dei farmaci da prescrizione negli Stati Uniti (US) è una fonte di crescente preoccupazione per pazienti, medici, contribuenti e *policy makers*. Dopo una crescita relativamente modesta, avvenuta dal 2010 al 2012 in seguito alla scadenza di molti brevetti su medicinali ampiamente utilizzati, le spese per farmaci ha iniziato ad aumentare di nuovo, sostenuta dall'elevato costo dei nuovi prodotti e dal forte aumento dei prezzi su alcuni più vecchi. Tra il 2013 e il 2015 la spesa netta sulla prescrizione di farmaci è aumentata di circa il 20%, superando dell'11% l'aumento previsto in spesa sanitaria aggregata. Attualmente la spesa per i medicinali da prescrizione è stimata al 17% della spesa totale per l'assistenza sanitaria e la copertura sulla prescrizione di farmaci è presente nel 19% delle prestazioni assicurative per i lavoratori dipendenti.

Dall'avvento, avvenuto nel 2006, della prestazione assicurativa sui farmaci per gli iscritti al Medicare, gli enti governativi hanno contribuito per circa il 40% alla spesa nazionale (calcolata sul prezzo di listino) per i medicinali da prescrizione. Alcuni medicinali costosi costituiscono delle importanti scoperte cliniche e possono anche essere relativamente costo-efficaci; gli altri sono solo costosi, con prezzi che sono difficili da giustificare in relazione al loro effettivo contributo sugli esiti del paziente.

La spesa americana per medicinali da prescrizione è stata più alta rispetto ad altri Paesi. Nel 2013, la spesa pro capite per medicinali da prescrizione è stata pari a 858 \$ a fronte di una media di 400 \$ in 19 Paesi industrializzati con economie avanzate. I prezzi di listino per i 20 farmaci a più alto ricavo erano in media 3 volte maggiori negli USA che nel Regno Unito. Queste disparità si riducono, ma rimangono sostanziali, anche considerando gli sconti non dichiarati ("rimborsi") che i produttori offrono ai soggetti pagatori americani. Nel 2010, i prezzi medi calcolati in seguito all'applicazione dei rimborsi erano dal 10% al 15% superiori negli USA rispetto a Canada, Francia e Germania.

In aggiunta al loro contributo alla spesa sanitaria, l'aumento dei costi dei farmaci ha importanti implicazioni

cliniche. Poiché le azioni indirizzate al contenimento dei costi comportano il pagamento di un contributo (co-pagamento) più alto per i loro farmaci da parte del paziente, questo potrebbe ridurre l'accessibilità dei regimi terapeutici prescritti e quindi l'aderenza al trattamento, con risultati negativi per la salute. Tuttavia, alcuni farmaci costosi possono offrire un "valore" ragionevole. Ad esempio, sofosbuvir (Sovaldi) è risultato essere un trattamento costo-efficace dell'infezione da epatite C, anche basandosi sul prezzo di lancio (2013) pari a 84.000 \$ per terapie di 12 settimane in alcune popolazioni di pazienti quando valutati utilizzando come orizzonte temporale la durata della vita del paziente e la prospettiva della società. Per questo trattamento i soggetti pagatori devono pagare in anticipo, sebbene i benefici sanitari maturino spesso decenni più tardi. Nel 2014, si stima che i programmi statali Medicaid abbiano speso 1,1 miliardi di \$ (dopo applicazione degli sconti) per sofosbuvir, generalmente senza aggiunte rispetto al budget previsto. E' quindi importante conoscere i fattori che hanno contribuito al recente aumento dei prezzi dei medicinali in modo da comprendere quali scelte devono essere intraprese assicurando che la spesa per i farmaci da prescrizione sia commisurata al loro valore, a prezzi accessibili rispetto alle coperture previste ed equa per tutte le parti coinvolte in tali complesse operazioni.

Nel presente studio sono state esaminate le cause e l'effetto dei prezzi dei medicinali nel mercato USA, nonché le scelte politiche disponibili relative a tali pagamenti.

##### Farmaci brand e generici

Il motivo principale per l'aumento di spesa dei medicinali è il prezzo elevato dei prodotti brand tutelati da brevetto (concesso da *US Patent and Trademark Office* e *Food and Drug Administration*, FDA). Anche se i medicinali brand costituiscono solo il 10% di tutte le prescrizioni dispensate in USA, rappresentano il 72% della spesa farmaceutica totale. Tra il 2008 e il 2015 i prezzi per i medicinali brand più comunemente usati sono aumentati del 164%, aumento di gran lunga superiore rispetto a quello dei prezzi sui beni di consumo (12%). Il costo annuo di un numero crescente di specialità medicinali (ad alto costo, spesso farmaci biologici iniettabili quali eculizumab [Soliris], pralatrexate [Folotyn] ed elosulfase alfa [Vimizim]) eccede i 250.000 \$ per paziente.

Tali prezzi elevati storicamente erano limitati a medicinali brand che trattavano le malattie rare. Ad esempio, il prezzo di imiglucerasi (Cerezyme), un farmaco per la malattia di Gaucher, era di 150.000 \$ per paziente per anno alla sua commercializzazione nel 1991 (ora è 300.000 \$); il prezzo di ivacaftor (Kalydeco), indicato per un piccolo sottogruppo di pazienti con fibrosi cisti-

ca, è attualmente pari a circa 300.000 \$ per paziente per anno. Entrambi i farmaci sono generalmente somministrati per tutta la vita. Tuttavia, anche i medicinali che trattano condizioni patologiche di cui sono affette milioni di persone negli USA hanno ora costi elevati. Per esempio, molti nuovi farmaci oncologici entrano nel mercato ad un prezzo superiore a 100.000 \$ per ciclo di terapia. Anche il prezzo medio dell'insulina è aumentato del 300% nel periodo 2002-2013.

Anche se i medicinali brand rispondono del maggior incremento sulla spesa per farmaci da prescrizione, un'altra questione che ha catturato l'attenzione delle Autorità sanitarie e del pubblico è stata il forte aumento dei costi di alcuni vecchi generici. Nel 2015, la *Turing Pharmaceuticals* ha aumentato del 5500% (da 13,50 \$ a 750 \$ per compressa) il prezzo di pirimetamina (Daraprim), un trattamento per la toxoplasmosi presente sul mercato da 63 anni. Nonostante l'assenza di qualsiasi protezione brevettuale, la società è stata in grado di fissare un prezzo così elevato perché negli USA non era presente nessun altro produttore concorrente. Aumenti significativi dei prezzi di altri medicinali vecchi si sono verificati per isoproterenolo (2500%), nitroprussiato (1700%) e digossina (637%). Anche se i prezzi per la maggior parte dei generici sono rimasti stabili tra il 2008 e il 2015, per 400 di questi (circa il 2% del campione indagato) si sono verificati aumenti di oltre il 1000%.

#### **Determinanti dei prezzi elevati dei farmaci negli Stati Uniti**

I prezzi dei farmaci sono più alti negli USA che nel resto del mondo industrializzato, perché, a differenza di ogni altra Nazione ad economia avanzata, il sistema sanitario americano consente ai produttori di fissare i propri prezzi per un dato prodotto. Al contrario, nei Paesi con sistemi di assicurazione sanitaria su base nazionale, un organo delegato negozia i prezzi dei medicinali e respinge la copertura di prodotti se il prezzo richiesto dal produttore è eccessivo rispetto al beneficio fornito; i produttori possono quindi decidere di offrire il medicinale ad un prezzo inferiore.

La capacità delle imprese farmaceutiche di mantenere prezzi elevati negli USA si basa su due forze del mercato: la protezione dalla concorrenza e il potere negoziale.

Il fattore più importante che permette ai produttori di fissare prezzi elevati per i medicinali brand è l'esclusiva di mercato che nasce da due forme di protezione legale contro la concorrenza. I nuovi medicinali contenenti piccole molecole ricevono automaticamente un periodo di monopolio che va dai 5 ai 7 anni prima che un generico competitore possa essere venduto, mentre i nuovi farmaci biologici sono protetti dalla concorrenza per 12 anni. Il secondo tipo di protezione del mercato è legato all'esclusività del brevetto, in quanto i produttori possono ricevere i brevetti della durata di 20 anni o più per le loro invenzioni.

Durante il periodo di esclusiva, la disponibilità di altri trattamenti analoghi potrebbe essere utilizzata per eser-

citare una pressione e ridurre così il prezzo del farmaco analogo. Ad esempio, circa un anno dopo che Gilead ha introdotto sofosbuvir, Abbvie ha ricevuto l'approvazione per una nuova associazione contenente 3 su 4 nuovi antivirali ad azione diretta che avevano raggiunto tassi di risposta clinica simili nei confronti del virus dell'epatite C, portando alcuni soggetti pagatori a negoziare sconti per sofosbuvir di oltre il 40%. In pratica, però, la concorrenza tra 2 o più aziende produttrici che vendono farmaci della stessa classe di solito non comporta sostanziali riduzioni dei prezzi. Ad esempio, delle 8 statine che la FDA ha approvato, 2 sono ancora coperte da brevetto: rosuvastatina (Crestor) e pitavastatina (Livalo). Nonostante la performance terapeutica simile delle statine più recenti rispetto a quelle *off-patent* in termini di diminuzione del colesterolo LDL, il prezzo di rosuvastatina è aumentato del 91% tra il 2007 e il 2012, salendo da 112 \$ a 214 \$ per prescrizione. Contemporaneamente, il prezzo della atorvastatina è diminuito da 127 \$ a 26 \$ per prescrizione a causa della scadenza del suo brevetto nel 2011. Effetti simili sono stati osservati per altre classi di farmaci.

Un fattore che mina la concorrenza tra le varie alternative di trattamento sono i ruoli separati di pazienti, medici e pagatori: i medici compilano le prescrizioni, i farmacisti vendono i medicinali ed i pazienti o gli assicuratori pagano per il loro acquisto. Questa separazione ha tradizionalmente assolto i medici dall'obbligo di conoscere i prezzi dei farmaci o di considerare tali prezzi nel loro processo decisionale clinico e può portare molti pazienti che hanno una buona copertura assicurativa a non interessarsi del prezzo degli stessi, in quanto non devono pagare nulla al momento della loro dispensazione.

L'unica forma di competizione che riduce costantemente e sostanzialmente i prezzi dei medicinali da prescrizione è data dall'ingresso sul mercato di farmaci generici al termine del periodo di monopolio. Con l'approvazione dell'FDA, questi prodotti possono essere dispensati dal farmacista al posto dei farmaci bioequivalenti brand in base alle leggi sulla sostituibilità tra medicinali brand e generici presenti nei singoli Stati. Negli Stati in cui queste leggi sono meno restrittive, i prodotti generici raggiungono fino al 90% delle vendite di un farmaco entro un anno dopo la commercializzazione. I prezzi dei medicinali si riducono approssimativamente al 55% del corrispondente farmaco brand quando sono presenti 2 produttori di generici, al 33% con 5 produttori e al 13% con 15 produttori. Nel 2012, il *US Government Accountability Office* ha stimato che i farmaci generici hanno rappresentato circa l'86% di tutte le prescrizioni compilate e che abbiano fatto risparmiare al sistema sanitario degli Stati Uniti 1.000 miliardi di \$ nel decennio precedente.

Tuttavia, l'ingresso dei farmaci generici nel mercato è spesso ritardata. Ciò può essere realizzato mediante l'ottenimento di brevetti su altri aspetti del medicinale che non riguardano il principio attivo, tra cui il rivestimento, la tipologia del sale della molecola attiva, la formulazio-

ne e la via di somministrazione. Un esempio di questa strategia è data dal produttore dell'inibitore di pompa protonica omeprazolo (Prilosec) che ha ricevuto un ulteriore brevetto sul farmaco S-isomero, nonostante l'assenza di qualsiasi differenza farmacologica convincente. Ciò ha portato alla nascita di esomeprazolo (Nexium) come un nuovo prodotto brand venduto a 4 \$ per compressa con un ricarico del 600% rispetto alla versione *over-the-counter* (OTC) di omeprazolo. Altri fattori influenzano la disponibilità di versioni generiche dei prodotti brand. Presso l'*FDA Office of Generic Drugs*, domande arretrate per l'ottenimento dell'AIC di generici hanno subito ritardi di 3-4 anni. In seguito all'introduzione dell'*FDA Safety and Innovation Act* nel 2012, i produttori di generici sono tenuti a pagare una tassa per la revisione del dossier di registrazione e l'Agenzia ha comunicato che è in grado di fornire una prima risposta in circa 15 mesi. Alcune aziende produttrici di medicinali brand si sono rifiutate di fornire i campioni dei loro prodotti necessari ai produttori di potenziali generici per condurre studi di bioequivalenza, rallentando o bloccando il processo di registrazione.

Una volta che un generico accede al mercato, il numero di possibili produttori per uno specifico prodotto non

biologico dipende da una varietà di fattori, compresa la disponibilità di materie prime, i processi di fusione tra aziende e il rendimento economico di quel particolare mercato. Nel caso della pirimetamina, il piccolo numero di pazienti con toxoplasmosi negli USA non è in grado di attirare altri potenziali concorrenti generici, lasciando di fatto a Turing un monopolio che è stato in grado di sfruttare aumentando il prezzo di 50 volte.

Nonostante l'alto tasso d'uso dei generici, problemi a livello statale possono diminuire la capacità di questi farmaci di contribuire al contenimento dei costi. Trenta Stati hanno leggi sulla sostituibilità tra medicinali brand e generici che consentono ai farmacisti di eseguire la sostituzione senza tuttavia imporre l'obbligo di azione. In 26 Stati, i farmacisti devono garantire il consenso del paziente prima di sostituire una versione generica della stessa molecola. E' stato stimato che quest'ultimo obbligo sia costato a Medicaid 19,8 milioni di \$ nel 2006 solo per simvastatina (Zocor). Inoltre, tutti gli Stati permettono ai medici di emettere prescrizioni che i farmacisti non possono sostituire con un prodotto generico, contribuendo ulteriormente a centinaia di milioni di dollari di spesa per medicinali brand per i quali sono disponibili versioni generiche.

### POSSIBILI STRATEGIE PER CONTENERE GLI EFFETTI DEGLI ALTI PREZZI DEI FARMACI

#### *Strategie a livello federale*

- Brevetti: limitare i brevetti secondari per modifiche non sostanziali di un medicinale già brevettato (ad esempio, aumentando gli standard richiesti dai brevetti e limitandoli ai casi in cui il "nuovo" medicinale mostri maggiore sicurezza o efficacia clinica rispetto alla versione precedentemente brevettata contenente lo stesso principio attivo).
- Strategie anti-competitive: attuare politiche aggressive nei confronti di pratiche commerciali anticoncorrenziali (ad esempio, pagare per il ritardo o prolungare la durata del brevetto con cambiamenti non sostanziali del medicinale "product hopping").
- Negoziazione del prezzo: abilitare Medicare alla negoziazione dei prezzi dei singoli farmaci ed escludere la copertura per prodotti costosi con limitati benefici clinici aggiuntivi; sperimentare modelli con prezzi basati sul reale valore e con rimborso per prescrizioni razionali.
- Problemi di carenza straordinaria o di prezzo: invocare l'istituto del "march-in" e di licenze governative senza royalty sui prodotti eccessivamente costosi che sono stati sviluppati in gran parte con i finanziamenti del governo.
- Politiche sui farmaci generici: allocare maggiori risorse alla FDA per la revisione delle domande di registrazione di generici favorendo la concorrenza; nel caso di carenza di produttori, accelerare la revisione dei dossier di registrazione e autorizzare l'importazione temporanea di farmaci da mercati farmaceutici ben regolamentati; richiedere la condivisione del campione di medicinale brand con il produttore di generico.
- Politiche sui biosimilari (in USA denominati *follow-on biologic*): allocare maggiori risorse alla FDA per la revisione delle domande di registrazione di biosimilari; promulgare una guida prodotto-specifica sulla dimostrazione di intercambiabilità; condurre una rigorosa sorveglianza post-approvazione sui biosimilari per garantirne sicurezza ed efficacia clinica.

#### *Strategie a livello statale*

- Leggi di selezione del prodotto medicinale: convertire politiche permissive di sostituzione tra brand e generico con politiche di sostituzione obbligatoria; eliminare gli obblighi di consenso del paziente per la sostituzione con il generico; limitare i "carve-out" che rendono più difficile la sostituzione per alcune categorie cliniche (ad esempio, antiepilettici, biosimilari).
- Negoziazione del prezzo: testare i prezzi dei medicinali basati sul reale valore di efficacia e attuare modelli per Medicaid di rimborso per le prescrizioni razionali.

#### *Strategie a livello di organizzazioni/aziende sanitarie*

- Negoziazione del prezzo: sviluppo di formulari basati sul reale valore di efficacia e piani di co-pagamento che incoraggino i pazienti a fare scelte migliori senza penalizzarli e ostacolarne l'aderenza.
- Diffusione delle informazioni: avviare programmi accademici dettagliati al fine di fornire la migliore evidenza comparativa a medici e *policy maker*.

### Conseguenze cliniche

L'elevato costo dei farmaci da prescrizione negli Stati Uniti ha conseguenze sia cliniche che economiche. Anche se un numero maggiore di americani ha una copertura farmaceutica nell'ambito dei programmi *Medicare drug benefit* e del *Patient Protection and Affordable Care Act*, le strategie di contenimento dei costi degli ultimi anni hanno spostato una quota crescente delle spese per i medicinali sui pazienti. Le assicurazioni private hanno aumentato le franchigie e la maggior parte dei co-pagamenti, inoltre su alcune specialità il paziente deve provvedere al pagamento di un'ulteriore polizza assicurativa, piuttosto che un semplice co-pagamento.

Anche se tali spostamenti dei costi sul paziente hanno contribuito ad abbassare la curva dei costi stessi per datori di lavoro e contribuenti, possono comportare la riduzione dell'uso di farmaci efficaci. Quasi un quarto dei 648 intervistati di un sondaggio del 2015 aveva riferito che loro o un altro membro della famiglia nel corso dell'ultimo anno non avevano acquistato un medicinale da prescrizione a causa dei costi. In altri studi, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto un generico, quelli a cui erano stati prescritti medicinali brand costosi aderivano meno al loro regime terapeutico e avevano esiti peggiori in termini di salute. E' stato stimato che la non aderenza per tutte le cause ha contribuito alla voce di spese sanitarie evitabili ogni anno per 105 miliardi di \$.

In alcuni casi, i produttori hanno tentato di aggirare l'aumento dei co-pagamenti, fornendo ai pazienti coupon di rimborso da utilizzare per spese non coperte dalla polizza assicurativa. I coupon possono essere utili per i pazienti senza alcuna altra opzione, ma l'assicurazione è obbligata a pagare la maggior parte del costo previsto per la singola prescrizione, aumentando così la spesa sanitaria. Questo approccio è diventato comune per i medicinali brand che hanno alternative comparabili, ma molto meno costose.

Considerato che i budget destinati alla spesa sanitaria sono fissi, gli Stati con elevati costi farmaceutici hanno dovuto ridurre altri servizi o aumentare i requisiti di idoneità sanitaria degli iscritti ai programmi Medicaid. Ad esempio, diversi programmi statali Medicaid hanno imposto politiche non basate sulle evidenze per limitare le prescrizioni di sofosbuvir, tra cui negare la copertura per gli utilizzatori di alcool o altri farmaci.

### Possibili soluzioni

Per mitigare gli effetti dell'aumento dei prezzi dei farmaci, negli Stati Uniti sono stati proposti diversi approcci che fossero in grado di garantire alle aziende farmaceutiche e biotecnologiche un adeguato ritorno sugli investimenti e il mantenimento di incentivi per una innovazione significativa. Questi approcci includono il miglioramento della competitività all'interno del mercato farmaceutico, grazie al coinvolgimento del governo nella negoziazione del prezzo dei farmaci e una più ampia disponibilità di raccomandazioni che dovrebbero aiutare medici e consumatori a prendere decisioni consapevoli sull'uso dei farmaci.

### Conclusioni

Gli alti prezzi dei farmaci sono il risultato del costo e della complessità di sviluppo crescenti, ma in gran parte derivano anche da un approccio che ha preso piede negli Stati Uniti per la concessione ai produttori di farmaci di monopoli protetti dallo Stato, in combinazione con la limitazione della negoziazione dei prezzi a un livello non osservato negli altri Paesi industrializzati.

Le opportunità per affrontare questi problemi includono una maggiore attenzione alla concessione potenzialmente ingiustificata dei brevetti e l'estensione di esclusività degli stessi, il rafforzamento della concorrenza, garantendo disponibilità tempestiva di farmaci generici e offrendo maggiori opportunità di negoziazione del prezzo per il governo pagatore, generando ulteriori evidenze riguardo la comparazione della costo-efficacia tra le alternative terapeutiche, ed educando attivamente medici e pazienti su tali scelte per promuovere sempre più decisioni terapeutiche basate sul reale valore di efficacia. Ci sono scarse evidenze che tali politiche ostacolerebbero l'innovazione e potrebbero persino guidare lo sviluppo di nuove terapie con maggior valore aggiunto, piuttosto che premiare la persistenza dei medicinali più vecchi. I farmaci sono l'intervento di assistenza sanitaria più comune e possono comportare un vantaggio importante per la salute degli individui, così come delle popolazioni, ma i prezzi inutilmente elevati limitano la capacità dei pazienti e dei sistemi sanitari di beneficiare appieno di questi prodotti di vitale importanza.

## Interazioni farmacologiche degli anticoagulanti orali ad azione diretta

### DRUG INTERACTIONS OF DIRECT-ACTING ORAL ANTICOAGULANTS

Fitzgerald JL, Howes LG

*Drug Saf* 2016; 39:841-5

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (*direct-acting oral anticoagulants*, DOAC; in precedenza denominati nuovi anticoagulanti orali o NOAC) sono stati introdotti con il vantaggio potenziale, rispetto a warfarin, di indurre una anticoagulazione più stabile, di non avere necessità di un monitoraggio frequente e di avere meno interazioni farmacologiche. Sono stati commercializzati quattro DOAC: dabigatran (un inibitore diretto della trombina), rivaroxaban, apixaban e edoxaban, inibitori diretti del fattore Xa. Tutti hanno dimostrato di avere almeno la stessa efficacia anticoagulante di warfarin e una sicurezza uguale o superiore per il rischio di sanguinamento. Warfarin ha numerose interazioni farmacologiche (e con il cibo) che rendono difficile il mantenimento ottimale di una coagulazione stabile, e contribuiscono alla necessità di esami del sangue frequenti per il monitoraggio dei livelli di INR (*international normalised ratio*). Nonostante le interazioni farmacologiche associate alla terapia con warfarin siano numerose, esse sono state relativamente ben caratterizzate come il risultato di un utilizzo prolungato negli anni. I DOAC sembrano avere meno interazioni farmaco-farmaco, ma a causa della scarsa esperienza nell'utilizzo di questi farmaci, la significatività e la frequenza delle loro interazioni farmacologiche non sono state ancora ben definite.

Questo articolo esamina ciò che è attualmente disponibile sulla natura e la significatività clinica delle interazioni farmacologiche con i diversi DOAC.

##### Interazioni farmacocinetiche

La maggior parte delle interazioni che avvengono fra dabigatran e altri farmaci si verificano al sito di assorbimento nelle cellule epiteliali del tratto gastrointestinale, mentre le interazioni farmacologiche per gli altri DOAC (rivaroxaban, apixaban e edoxaban) probabilmente coinvolgono una combinazione di interazioni al sito di assorbimento e al sito del catabolismo degli enzimi epatici. Questo perché tutti i DOAC sono substrati avidi per il sistema escretore della glicoproteina P (P-gp) delle cellule epiteliali gastrointestinali, e farmaci che inibiscono o inducono il sistema P-gp possono influenzare i livelli plasmatici dei DOAC. Tuttavia, dabigatran è particolarmente soggetto ad interazioni al sito di assorbimento perché è escreto soprattutto dal rene e ha una biodisponibilità particolarmente bassa rispetto agli altri DOAC. Molti farmaci, anche se non tutti, che vengono trasportati

attraverso il sistema P-gp sono metabolizzati anche dal citocromo P450(CYP)3A4. Dabigatran viene escreto inalterato nelle urine e, in misura minore, nelle feci. Rivaroxaban e apixaban sono metabolizzati per il 40-50% nel fegato dal CYP3A4 e possono interagire con i farmaci che inibiscono questo enzima. Edoxaban non è metabolizzato dal sistema CYP in una misura significativa. Tutti gli inibitori diretti del fattore Xa hanno una biodisponibilità ragionevolmente buona (approssimativamente 45-80%), mentre dabigatran ha una scarsa biodisponibilità orale (3-7%), che è influenzata dal pH del sito di assorbimento (con un migliore assorbimento a pH inferiori). Tuttavia, la somministrazione di dabigatran con antiacidi o farmaci come gli inibitori della pompa protonica, che aumentano il pH gastrico, produce solo lievi variazioni della biodisponibilità che non sono state riconosciute clinicamente rilevanti. La P-gp è un membro della sotto-famiglia B dell'adenosina trifosfato (ATP)-binding cassette, che ha la funzione di pompare fuori dalle cellule le sostanze tossiche (compresi molti farmaci). In origine è stata identificata come una fonte principale di resistenza ai farmaci citotossici nelle cellule tumorali; l'induzione di trascrizione e traduzione della *multidrug resistance protein 1* (MDR1) nel nucleo della cellula e il successivo trasporto del prodotto genico (P-gp) alla membrana cellulare. Oltre alla sua localizzazione nelle cellule epiteliali dell'intestino (in particolare digiuno e colon), si trova nelle cellule di fegato, pancreas e reni e nelle cellule dei capillari del cervello, dove svolge un ruolo importante di protezione dalle sostanze neuro-tossiche. Ci sono molti farmaci che inibiscono il sistema P-gp e che possono quindi migliorare l'assorbimento dei farmaci normalmente trasportati da esso. Tra questi, antiretrovirali, alcuni macrolidi, alcuni psicotropi e, soprattutto, farmaci cardiovascolari come amiodarone e verapamil, che sono frequentemente utilizzati in abbinamento con i DOAC per controllare i tassi di risposta ventricolare nella fibrillazione atriale. In alternativa, alcuni farmaci aumentano l'espressione della P-gp e possono ridurre i livelli plasmatici dei farmaci il cui assorbimento è di solito influenzato da questo sistema. Prevedere interazioni farmacologiche tra farmaci che vengono eliminati dalla P-gp è difficile, a causa dell'elevato grado di variabilità interpersonale dell'attività di questo sistema di eliminazione dei farmaci.

Particolarmente importanti sono le interazioni farmacologiche dei farmaci comunemente co-prescritti, che sono anche inibitori o induttori del CYP3A4, per i quali in questo momento i dati disponibili sono limitati. Le liste di farmaci che sono stati segnalati come possibili inibitori o induttori della P-gp non rispondono allo scopo di questo articolo e sono state disponibili altrove. Tuttavia, va notato che più del 50% del metabolismo di rivaroxaban e apixaban non avviene attraverso il CYP3A4 (enzimi renali e altri). Questo limiterebbe l'impatto delle interazioni a livello di questo citocromo.

Un altro trasportatore di xenobiotici, BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), ha dimostrato per rivaroxaban e apixaban di avere un ruolo nel trasporto dei farmaci

simile a quello di P-gp, ma la rilevanza clinica in termini di interazione farmaco-farmaco sembra limitata alla somministrazione concomitante con inibitori forti, come antimicotici azolici e ritonavir.

#### Interazioni farmacodinamiche

I DOAC non dovrebbero essere somministrati con altri anticoagulanti, eccetto durante la fase di transizione da un anticoagulante all'altro (ad esempio, terapia ponte con eparina in fase operatoria). Il metodo consigliato, in questi casi, dipende dal tipo di DOAC ed è descritto nelle informazioni sul prodotto di ciascun farmaco; tuttavia, deve essere evidenziato che nessuna di queste procedure raccomandate è stata validata clinicamente. Diversi DOAC sono stati somministrati in concomitanza ad aspirina, clopidogrel o entrambi. L'incidenza di sanguinamento è aumentata quando un DOAC è stato abbinato ad un agente antiplastrinico, ma l'aumento non è superiore a quello atteso con la combinazione di farmaci antiplastrinici ed enoxaparina. Allo stesso modo, combinare i DOAC a farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) aumenta il rischio di sanguinamento in misura simile a combinazioni di FANS con enoxaparina o warfarin. Ad esempio, l'aggiunta di FANS alla terapia con rivaroxaban ha come esito un tasso di sanguinamento clinicamente rilevante di 37,6/100 anni-paziente (IC 95% 29-48,1), rispetto a 15,8/100 anni-paziente (14,1-17,6) per i pazienti in terapia con rivaroxaban che non assumono FANS.

#### Conclusioni

Ad eccezione di un gruppo di farmaci ridotto e non frequentemente utilizzato (inibitori della proteasi e antifungini azolici), sembra improbabile che la combinazione di uno qualsiasi dei DOAC con altri farmaci comporti un rischio di sanguinamento significativo. A parte alcune eccezioni, che possono verificarsi a causa di differenze genetiche nel metabolismo dei farmaci, è quindi indispensabile vigilare sui potenziali casi di interazioni farmacologiche fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati. Tuttavia, l'introduzione dei DOAC rappresenta un grande miglioramento rispetto a warfarin ed altri antagonisti della vitamina K, per i quali le interazioni farmacologiche che aumentano il rischio di sanguinamento rappresentano un problema clinico rilevante. La principale domanda senza risposta sulle interazioni farmacologiche con i DOAC è fino a che punto l'utilizzo di questa classe di farmaci con induttori della P-gp e del CYP3A4 aumenti il rischio di eventi trombotici. In mancanza di prove di laboratorio affidabili sull'attività anticoagulante, o di buone correlazioni tra i livelli plasmatici e l'attività anticoagulante, è probabile che la risposta a queste domande verrà lentamente prodotta da analisi di database, dopo che i farmaci saranno stati utilizzati diffusamente per un considerevole periodo di tempo. Tuttavia, evitando l'uso di rifampicina, e per quanto possibile dell'erba di San Giovanni, sembra improbabile che si verifichino interazioni farmacologiche protrombotiche clinicamente significative.

## Modifiche nella farmacocinetica dei farmaci durante la gravidanza

### PREGNANCY-ASSOCIATED CHANGES IN PHARMACOKINETICS: A SYSTEMATIC REVIEW

Pariente G, Leibson T, Carls A, et al.

*PLoS Med* 2016; 13:e1002160

#### RIASSUNTO

##### Introduzione

Le donne spesso assumono un'ampia varietà di farmaci durante la gravidanza, tra cui farmaci su prescrizione, farmaci *over-the-counter* (OTC) e prodotti a base di erbe. Nel corso degli ultimi tre decenni, il numero dei medicinali utilizzati in media per donna in Nord America durante il primo trimestre di gravidanza è aumentato del 60% da 1,6 a 2,6. Più di recente, dal 2006 al 2008, oltre l'80% delle donne ha dichiarato di aver utilizzato almeno un farmaco durante il primo trimestre e oltre il 90% ha dichiarato di aver assunto almeno un farmaco in qualsiasi momento durante la gravidanza. Uno studio longitudinale ha mostrato che il 95,8% delle partecipanti ha assunto durante la gravidanza farmaci su prescrizione, il 92,6% farmaci OTC e il 45,2% fitoterapici.

La maggior parte dei sistemi corporei è coinvolta in sostanziali cambiamenti anatomici e fisiologici durante la gravidanza. Si osservano modifiche come la diminuzione della motilità gastrointestinale e l'aumento del pH gastrico (impatto sull'assorbimento dei farmaci), aumentano l'acqua corporea totale e il volume plasmatico e diminuisce la concentrazione delle proteine che legano i farmaci (impatto sul volume apparente di distribuzione e, in alcuni casi, sui tassi di clearance), aumenta la velocità di filtrazione glomerulare (aumento della clearance renale), e risulta alterata l'attività degli enzimi che metabolizzano i farmaci nel fegato (impatto sulla clearance epatica). Nel complesso, questi cambiamenti di indici fisiologici avvengono in modo progressivo durante la gestazione. Gli aumenti della portata cardiaca, dell'acqua corporea totale, dei depositi adiposi e della velocità di filtrazione glomerulare, insieme con la diminuzione della concentrazione di albumina plasmatica e l'attività alterata degli enzimi che metabolizzano i farmaci, sono tutti a picco durante il terzo trimestre. Sono stati anche osservati cambiamenti nel metabolismo dei farmaci da isoenzimi del citocromo P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19) e da isoenzimi uridina 5'-diphospho-glucuronosiltransferasi (UGT) (UGT1A4 e UGT2B7).

Per la grande maggioranza dei farmaci utilizzati durante la gravidanza, vi sono scarse informazioni disponibili per quanto riguarda le modifiche di farmacocinetica (PK) o necessità di variazioni di dosaggio durante la gravidanza. Inoltre, spesso non è chiaro se i cambiamenti osservati nella PK causano alterazioni dell'efficacia dei farmaci e/o effetti avversi. L'obiettivo di questo studio è stato di

identificare sistematicamente tutte le evidenze esistenti di cambiamenti di PK durante la gravidanza, nel contesto di un eventuale significato clinico. Gli autori hanno ipotizzato che i cambiamenti fisiologici che si verificano durante la gravidanza e le alterazioni di PK associate potrebbero essere tradotti in cambiamenti nelle linee guida sui dosaggi dei farmaci.

### Metodi e risultati

Sono state effettuate ricerche sistematiche in MEDLINE (Ovid), Embase (Ovidio), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Ovid) e *Web of Science* (Thomson Reuters), dall'inizio della disponibilità della banca dati al 31 agosto 2015. È stato poi eseguito un aggiornamento della ricerca a partire dall'1 settembre 2015 al 20 maggio 2016 e i dati relativi sono stati aggiunti alla ricerca presente. Non sono state applicate restrizioni di lingua o data. Tutte le pubblicazioni di studi clinici sulla PK che hanno coinvolto un gruppo di donne in gravidanza a confronto con partecipanti non in gravidanza o con dati demografici di donne non gravide erano idonee all'inclusione in questa revisione.

In totale, 198 studi che hanno coinvolto 121 farmaci differenti rispettavano i criteri di inclusione. In questi studi, le classi di farmaci comunemente indagate comprendevano farmaci antiretrovirali (54 studi), farmaci antiepilettici (27 studi), antibiotici (23 studi), farmaci antimalarici (22 studi) e farmaci cardiovascolari (17 studi). Nel complesso, le modifiche associate alla gravidanza dei parametri farmacocinetici erano coerenti in molti studi (114 farmaci), soprattutto si evidenziava un'eliminazione del farmaco particolarmente rafforzata e una diminuita esposizione al farmaco (legato e non legato alle proteine plasmatiche) ad una data dose. Studi di 7 farmaci hanno mostrato risultati contrastanti sulla PK; 3 di questi farmaci sono parte del gruppo dei farmaci antimalarici (sulfadossina, pirimetamina e DHA), 2 sono farmaci antitrombotici (eparina non frazionata ed eparina a basso peso molecolare), 1 è un antibiotico (ampicillina) e 1 è un antitumorale chemioterapico (doxorubicina).

Tuttavia, le alterazioni associate a risposte cliniche e gli esiti, o la loro mancanza, rimangono in gran parte sconosciuti.

### Discussione

Studi recenti indicano che sono molti i farmaci utilizzati da donne in gravidanza; per lo più, si tratta di antibiotici, analgesici, antiemetici, farmaci antidiabetici, e antidepressivi. Tra questi, solo pochi hanno a disposizione dati sufficienti per valutare le caratteristiche di PK e le raccomandazioni di dosaggio durante la gravidanza, come dimostrato da questo studio.

I cambiamenti, come aumento della clearance, ridotto tempo di dimezzamento e ridotta AUC durante la gravidanza, sono stati descritti per molti farmaci. Queste alterazioni di PK generalmente abbassano le concentrazioni di farmaco nel plasma, diminuendo l'esposizione materna a tali molecole. Tuttavia, se queste modifiche com-

portino variazioni dell'efficacia non è necessariamente certo. Infatti, la concentrazione totale sierica (farmaco non legato più frazioni legate) di un farmaco non riflette necessariamente la sua attività, poiché la concentrazione di albumina plasmatica abbassata durante la gravidanza può aumentare la quota di farmaco "attivo", a seconda delle caratteristiche farmacocinetiche del composto.

Per le pazienti che devono sottoporsi di routine a monitoraggio terapeutico per guidare il processo decisionale clinico e la titolazione della dose, la gravidanza può essere un periodo problematico, in cui i livelli sierici di farmaco possono diminuire al di sotto del valore di riferimento, nonostante un'adeguata aderenza da parte delle pazienti al regime terapeutico. Come discusso in precedenza, diminuire i livelli di esposizione al farmaco (per esempio, riducendo concentrazioni sieriche e AUC) in gravidanza non necessariamente può alterare gli esiti clinici. La decisione di cambiare la posologia nelle pazienti sulla base del monitoraggio terapeutico e/o la conoscenza dei cambiamenti della PK in gravidanza dovrebbe essere associato a valutazione critica dei rischi di fallimento terapeutico e degli effetti avversi. Oltre a ciò, il possibile impatto di eventuali modifiche del dosaggio materno sulla esposizione fetale richiede un'attenta pianificazione.

In conclusione, questa raccolta di dati farmacocinetici potrebbe rivelarsi una base di supporto alle decisioni per i futuri tentativi di adattare la prescrizione di farmaci per le donne in gravidanza per raggiungere concentrazioni sieriche desiderate, tenendo però conto del fatto che molti studi riportano un'efficacia immutata nonostante le modifiche della PK. L'analisi sistematica ha confermato che molti farmaci sono soggetti a variazioni di PK associate alla gravidanza, che possono alterare i profili di concentrazione del farmaco nel plasma/siero. Tuttavia, sono scarsi i dati clinicamente utili a supporto del fatto che un aggiustamento del dosaggio sia necessario in conseguenza a queste modifiche di PK. Tra questi pochi studi, in genere sono stati stimati solo pochi parametri farmacocinetici, le dimensioni del campione erano piccole e gli esiti materni e/o fetali non sono stati esaminati. Ulteriori studi che affrontano questi aspetti sono necessari per ottimizzare la terapia farmacologica per le donne in gravidanza.



## “SISTEMA DI QUALITÀ ISO-LIKE IN UNA MARKETING COMPANY”: VALUTAZIONE DI INDICATORI DI PERFORMANCE (KPI) IN ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

### “ISO-like Quality System in a Marketing Company”: assessment of KPIs in pharmacovigilance activities

Jacopo Baldi, Daniela Bernardini<sup>1</sup>, Graziella Trespi<sup>1</sup>

Progetto di stage svolto presso <sup>1</sup>AstraZeneca Spa, Basiglio (MI)

#### Keywords

Pharmacovigilance system  
GVP Module I  
ISO 9001  
KPI  
Quality System

#### Abstract

**Background** A range of new tasks and streamlined existing responsibilities for regulators and the pharmaceutical industries was introduced with the publication of the pharmacovigilance legislation by the European Medicine Agency (Directive 2010/84/EU, Regulation EU N. 1235/2010 and the Implementing Regulation 520/2012) with the primary aim to strengthen and rationalize pharmacovigilance activities and increase patient safety. In this regard, the directive EU 2010/84 specifies that each Marketing Authorization Holder (MAH) has to develop and maintain a Quality System (QS) for pharmacovigilance suitable to detect and control any issue impacting on the benefit-risk profile of the authorized medicines.

**Aims** The primary aim of the study was to assess the KPIs that describe both quality and compliance of specific pharmacovigilance activities within the Italian AstraZeneca MC: the quality control (QC) process of ICSRs sent to the global safety database (Data Entry Site - DES); the timing for the submission of ICSRs to DES; the timing for the submission of ICSR Expedited to the Regulatory Authorities (RA). As secondary aim we compared the performance of ICSRs sent monthly to the DES by the Italian AZ MC with that of other European MCs.

**Methods** The Italian MC has implemented a reporting quality system to manage the ICSRs sent to DES and to the RA. Therefore, we have evaluated the performance of this reporting system using specific KPIs:

- 1) a quality KPI, with a target threshold set to  $\leq 2\%$ , consisting of the percentage of ICSRs with error sent to DES and detected monthly during the Quality Control (QC) process;
- 2) a compliance KPI, with a target threshold set to  $\geq 97,5\%$ , consisting of the percentage of the ICSRs sent monthly to DES on time;
- 3) a compliance KPI, with a target threshold set to  $\geq 95\%$ , consisting of the percentage of the ICSRs sent monthly to RA on time.

Then, we have compared the performance of the Italian MC with that of the whole group of MCs (GLOBAL). Moreover, we have selected the main European AZ MCs according to the number of ICSRs managed over the 2015 and we have divided them by the modality of reporting in two subgroups: the AZ MCs with an Italy-like reporting system (Italy, Spain and Belgium), and the AZ MCs with a different reporting system (UK, Sweden and Finland).

**Results** As regards the quality KPI, we found that, during the observation period of one year, the target threshold was never achieved with a large monthly variability in the error percentage (range 2,6%-19,0%), without a correlation between the number of controlled ICSRs and the percentage

of cases with error. Concerning the compliance KPIs we found that the percentage of the ICSRs sent on time to DES and to RA were always over the target thresholds for all the observed period, thus showing an excellent compliance of the Italian AZ MC. On the contrary, the data observed from the global AZ MCs showed a discontinuous trend with the target thresholds not always reached. Moreover, we found that the European AZ MCs with an Italy-like reporting system had a performance better than the AZ MCs with a different reporting system.

*Conclusion* Our results show that the pharmacovigilance activities of the Italian AZ MC need to be improved with regard to the quality of ICSRs sent monthly to DES. However, the compliance of ICSRs sent to DES and sent to RA is markedly over the target thresholds, especially when compared to the performance of the other European AZ MCs. The continuous assessment of KPIs is a pivotal activity to improve and maintain the quality requirements of a pharmacovigilance system within a Marketing Company and represents the best way to guarantee a successful and efficient quality system.

## Introduzione

La FarmacoVigilanza (FV) è responsabile del monitoraggio della sicurezza dei farmaci in corso di trials clinici e dopo l'autorizzazione all'immissione al commercio. Essa ha lo scopo di minimizzare il rischio legato all'uso dei farmaci e di massimizzare i loro benefici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder, MAH*) ha la responsabilità di monitorare continuamente la sicurezza dei suoi farmaci per uso umano, di informare le Autorità di ogni variazione che potrebbe avere un impatto sulla autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e di assicurare che le informazioni sul prodotto siano mantenute aggiornate [1].

Allo scopo di definire standard e procedure operative di elevata qualità, le Autorità Regolatorie hanno redatto una serie di direttive e linee guida che le parti interessate, Industrie Farmaceutiche ed Autorità Sanitarie, devono seguire. A questo proposito, la direttiva EU 2010/84 specifica che ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sviluppare e mantenere un Sistema di Qualità (*Quality System, QS*) per la farmacovigilanza in grado di rilevare e controllare ogni problema che possa influenzare il profilo beneficio rischio dei medicinali autorizzati [2].

## Good Pharmacovigilance Practices

Con la pubblicazione della legislazione sulla farmacovigilanza da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*, Direttiva 2010/84/EU, Regolamento EU n. 1235/2010 ed implemento al regolamento n. 520/2012) sono state introdotte nuove attività e responsabilità per le Autorità Regolatorie e le Industrie Farmaceutiche con lo scopo principale di rafforzare e razionalizzare le attività di farmacovigilanza ed aumentare la sicurezza per i pazienti.

Inoltre, al fine di promuovere l'attività di farmacovigilanza nei Paesi europei, l'EMA ha pubblicato un insieme di Linee Guida, le *Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*, che devono essere adottate dai titolari di AIC e dalle Autorità Regolatorie dei Paesi membri. Esse riguardano sia i farmaci autorizzati centralmente dall'Agenzia sia quelli autorizzati a livello nazionale [3].

Le GVP sono state declinate sotto forma di moduli, da I a XVI, che descrivono i processi di farmacovigilanza come di seguito riportato (**Tabella 1**).

**Tabella 1** Struttura delle *Good Pharmacovigilance Practices*.

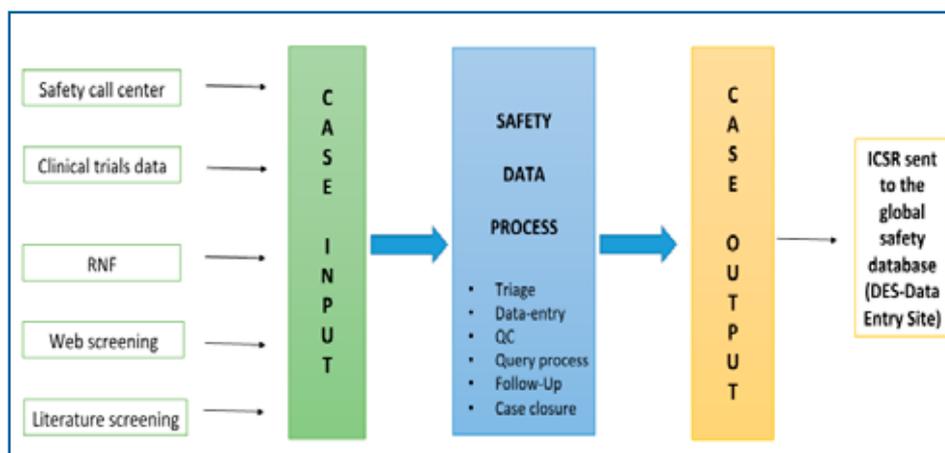
Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems
Module II – Pharmacovigilance system master file
Module III – Pharmacovigilance inspections
Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev. 1)
Module V – Risk management systems
Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products
Module VII – Periodic safety update report
Module VIII – Post-authorization safety studies
Module IX – Signal management
Module X – Additional monitoring
Module XV – Safety communication
Module XVI – Risk minimization measures – effectiveness indicators

I moduli numero XI, XII, XIII sono vuoti perché l'argomento di cui trattano è stato affrontato in altri documenti di riferimento presenti nel sito web dell'EMA.

Secondo il Modulo I delle GVP, il sistema di farmacovigilanza deve essere implementato, da un'organizzazione, per soddisfare gli adempimenti legali e le responsabilità riguardanti la farmacovigilanza e per monitorare la sicurezza dei prodotti medicinali autorizzati [4]. Per questo motivo le unità di farmacovigilanza raccolgono da tutto il mondo gli eventi avversi che sono stati causati o potrebbero essere stati causati dall'uso di uno specifico farmaco [1].

All'interno della *Marketing Company* italiana (MC) le informazioni riguardanti la sicurezza dei farmaci provengono da una serie di fonti (trials clinici, call centers, segnalazioni spontanee dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), screening del web e ricerche nella letteratura) ognuna delle quali ha la potenzialità di individuare un caso [5]. Gli specialisti in farmacovigilanza gestiscono tutti questi casi attraverso un processo che prevede diversi livelli: triage, inserimento dei dati, controllo di qualità (*Quality Control*, QC), richiesta chiarimenti, follow-up, chiusura del caso ed invio al database globale della sicurezza (*Data Entry Site*, DES) (Figura 1).

**Figura 1** Struttura del processo dei dati di sicurezza nella marketing company AstraZeneca. Modificato da Gagnon S, et al. [5]. RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza; QC: Quality Control.



Secondo le procedure operative dell'Azienda, in accordo con le politiche di farmacovigilanza, con i regolamenti e i documenti di riferimento, queste informazioni vengono inviate alle autorità regolatorie ed agli altri soggetti interessati sotto forma di report *expedited* o dati aggregati. Questi ultimi sono analizzati sistematicamente per gli aspetti di sicurezza e valutati in termini di beneficio/rischio. Le informazioni sulla sicurezza, vengono inviate alle autorità regolatorie attraverso reports periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR: *Periodic Safety Update Report* /PBRER: *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*). Questa attività continua lungo tutto il ciclo di vita del prodotto e può portare a modifiche nel disegno di sperimentazioni cliniche, a variazioni dei foglietti informativi, all'implementazione di un piano di riduzione del rischio o all'interruzione dello sviluppo o dell'utilizzo di un prodotto già sul mercato [5].

Inoltre il modulo I delle GVP definisce gli obiettivi ed i requisiti per l'implementazione ed il mantenimento di un sistema di qualità, come parte integrante del sistema di farmacovigilanza [4].

## Il Sistema di Qualità all'interno dell'Azienda

Il concetto di qualità è stato introdotto come requisito di farmacovigilanza per le industrie ed i Paesi membri inizialmente dal ICH (*International Conference on Harmonization*) e successivamente dalle normative europee [6]. In particolare, secondo l'articolo 9 della Commissione per l'Implementazione del Regolamento 520/2012, i titolari dell'AIC dovranno adottare un sistema di farmacovigilanza e dovranno stabilire e usare un sistema di qualità che:

1. sia adeguato ed efficace per effettuare le sue attività di farmacovigilanza;
2. definisca strutture organizzative, responsabilità, procedure, processi e risorse compresa un'appropriata gestione delle risorse, gestione della conformità e gestione della documentazione;

3. sia basata sulla pianificazione della qualità, sul controllo della qualità, sull'assicurazione della qualità e sul miglioramento della qualità;
4. sia documentato in maniera sistematica ed ordinata sotto forma di policy e procedure scritte [7].

I requisiti minimi per il sistema di qualità nell'esecuzione delle attività di farmacovigilanza dovrebbero garantire che i titolari dell'AIC adottino un sistema di qualità adeguato ed efficace che fornisca un efficace monitoraggio della compliance ed un'accurata e corretta documentazione di tutte le misure prese. L'aderenza ad un sistema di qualità ben definito dovrebbe garantire che tutte le attività di farmacovigilanza siano effettuate in maniera tale da produrre verosimilmente il risultato desiderato o gli obiettivi di qualità nell'adempimento dei compiti di farmacovigilanza [1].

## ISO 9001

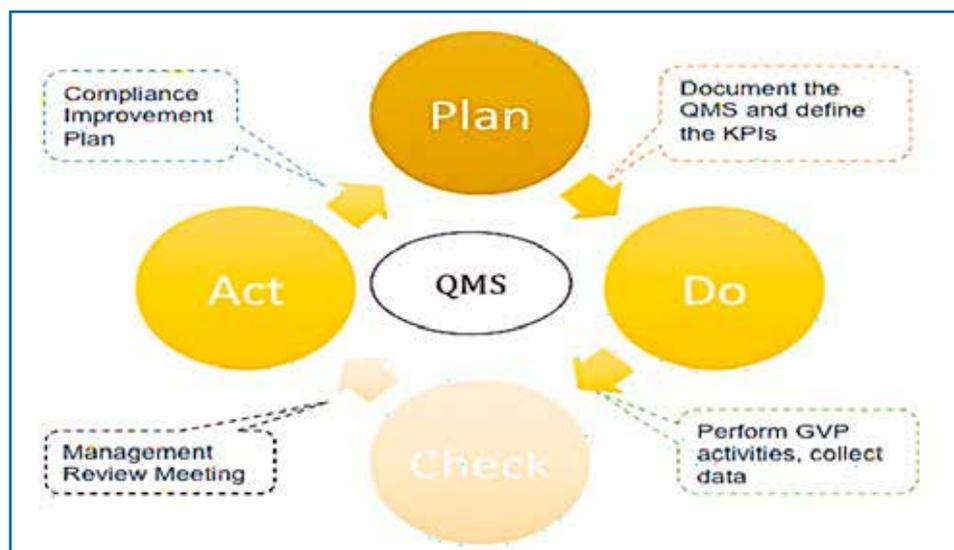
Il modulo I delle GVP specifica che i sistemi di qualità sono in accordo con i principi generali degli standard ISO 9000, in particolare con la ISO 9001-2008 sulla gestione dei sistemi di qualità, e che i titolari di AIC dovranno monitorare la loro performance ed efficacia utilizzando degli indicatori [4].

Gli standard ISO definiscono e regolamentano le organizzazioni aziendali e la loro attività, fornendo un modello organizzativo per il raggiungimento della qualità dei loro prodotti o servizi [8]. Dal 1987 sono state pubblicate diverse edizioni di cui l'ultima riguardante i requisiti dei sistemi di gestione della qualità il 23 settembre 2015, ISO 9001/2015. L'ISO 9001 promuove l'adozione di un approccio per processi nello sviluppo, implementazione e miglioramento dell'efficacia di un sistema di gestione della qualità (*Quality Management System, QMS*). Questo approccio rende l'organizzazione in grado di controllare le interrelazioni e le interdipendenze tra i processi del sistema così che possa essere aumentata la sua performance globale. L'applicazione dell'approccio mediante processi in un QMS consente:

- a) comprensione e consistenza del raggiungimento dei requisiti;
- b) considerazione dei processi in termini di valore aggiunto;
- c) raggiungimento di una performance efficace nei processi;
- d) miglioramento dei processi basata sulla valutazione di dati ed informazioni [9].

In accordo con gli standard ISO, i dipartimenti di farmacovigilanza dovrebbero comprendere un QMS per i processi di segnalazione di sicurezza, revisione dei dati e documentazione. Lo scopo di un QMS è quello di assicurare che tutte le attività di farmacovigilanza siano condotte con i più alti standard etici e conformi ai requisiti regolatori ed obblighi contrattuali verso ogni partner commerciale. Secondo l'8° principio delle ISO 9001, il QMS è parte di un processo continuo di miglioramento basato sul ciclo di Deming, o ciclo PDCA (*Plan-Do-Check-Act*), che rappresenta un principio fondamentale al centro di molti QMS [10] (**Figura 2**).

**Figura 2** Miglioramento continuo del *Quality Management System*.



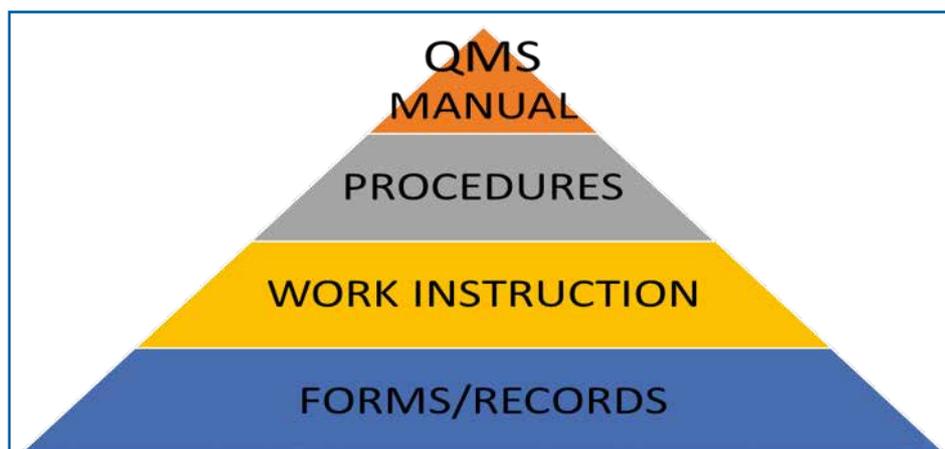
- *Pianifica (Plan)*: stabilisci gli obiettivi del sistema, i suoi processi e le risorse necessarie per ottenere risultati in accordo con i requisiti di qualità e le politiche aziendali; identifica e affronta rischi ed opportunità;
- *Fai (Do)*: implementa quello che è stato pianificato;
- *Controlla (Check)*: controlla e misura i processi ed i risultanti prodotti e servizi ottenuti confrontandoli con politiche, obiettivi, requisiti ed attività pianificate e riferisci i risultati. All'interno della *Marketing Company*, il *management review meeting* della politica gestionale assicura che la dirigenza abbia un'effettiva supervisione dello stato di compliance delle GVP sul territorio;
- *Agisci (Act)*: agisci per migliorare la performance, se necessario [9]. La MC programma, su base annuale, un meeting di revisione per analizzare il progresso annuale e l'andamento tendenziale della compliance; il risultato deve essere un piano formale di miglioramento della compliance (*Compliance Improvement Plan*, CIP) delle GVP per l'anno successivo. Il Piano documenta le attività di miglioramento del QMS individuate durante il meeting.

Elementi chiave del QMS comprendono una policy sulla qualità, una serie documentata ed approvata di SOP (*Standard Operating Procedures*), procedure di controllo di qualità, indicatori chiave di performance (*Key Performance Indicators*, KPI), mansionario (*job descriptions*) e piani di formazione [5].

### Manuale di Qualità in Farmacovigilanza

Tutti gli elementi, i requisiti e le disposizioni adottate per il sistema di qualità dovranno essere documentate in maniera sistematica ed ordinate sotto forma di *policies* e procedure scritte [4]. In una MC la documentazione del QMS può essere vista come un modello gerarchico a 4 livelli, cominciando con il Manuale di Qualità e proseguendo con Procedure, Istruzioni Operative e Registrazioni [11] (**Figura 3**).

**Figura 3** Documentazione del QMS [11].



*Manuale di Qualità (QM)*: il QM è il documento principale e descrive i processi seguiti per raggiungere la qualità ed i requisiti di conformità in maniera consistente ed assicura il miglioramento continuo dei processi del sistema. Inoltre, esso dovrebbe definire i livelli minimi accettabili per ogni azione e la frequenza dei controlli da eseguire [12].

*Procedure*: questi documenti rappresentano la base formativa per il personale responsabile della farmacovigilanza e per le loro attività. Essi descrivono modalità e tempistiche per la gestione degli ICSR (*Individual Case Safety Reports*) (es. sottomissione all'azienda madre o a terze parti) [12]. Secondo gli standard ISO, il QMS richiede procedure di qualità per i seguenti 6 compiti: controllo di documenti, controllo di reports, audit interno, controllo di prodotto non conforme, azioni correttive e preventive.

*Istruzioni Operative*: esse descrivono come realizzare una parte specifica di una funzione od attività. Sono simili ad una procedura ma sono caratterizzate da un'aumentata e dettagliata attenzione su determinati compiti. L'istruzione operativa è obbligatoria e deve essere subordinata alla procedura.

*Registrazioni:* esse sono una maniera di documentare che le politiche, procedure ed istruzioni operative sono state seguite. Esse possono essere moduli da compilare, bolli di approvazione su un prodotto o firma e data su qualche tipo di documento, come una liberatoria. Le registrazioni sono usate per fornire tracciabilità delle azioni intraprese su un prodotto specifico od una partita di prodotti. Esse forniscono dati per azioni correttive ed un modo per richiamare prodotti, se necessario [11].

### Key Performance Indicator

In termini generali la qualità è una questione di gradi e può essere misurata. Secondo il modulo I delle GVP, il sistema di qualità dovrebbe essere documentato dagli indicatori di performance, usati per monitorare continuamente il buon livello delle attività di farmacovigilanza [4].

Lo standard ISO suggerisce i KPI come uno strumento importante per quantificare l'efficienza del sistema qualità che consente di valutare se il nostro sistema sta operando all'interno di una soglia d'errore accettabile come pure se le prestazioni e gli esiti desiderati sono stati ottenuti.

Le caratteristiche principali dei KPI sono la quantificabilità e la direzionalità.

Per quanto riguarda la quantificabilità, un esempio di KPI è rappresentato dalla percentuale di ICSR inviati ad Eudravigilance (EV) in un dato lasso di tempo, che descrive la tendenza reale del processo e che, per raggiungere l'obiettivo di qualità, dovrebbe tendere al 100%.

Per quanto riguarda la direzionalità, il valore del KPI dovrebbe ridursi od aumentare a seconda dell'obiettivo di qualità, in maniera diretta od inversa nel caso si tratti di un indicatore di errore [12].

Lo scopo principale dello studio è stato di valutare i KPI che descrivono sia la qualità sia la compliance delle specifiche attività di farmacovigilanza all'interno della *Marketing Company* italiana, come di seguito riportato:

- Il processo di controllo di qualità (QC) di ICSR inviati dalla MC al luogo di raccolta dati (DES)
- La tempestività di sottomissione di ICSR al DES.
- La tempestività di sottomissione di ICSR *Expedited* dalla MC alle Autorità Regolatorie (*Regulatory Authorities*, RA).

Come scopo secondario abbiamo confrontato la performance di invio mensile di ICSR al DES dell'Azienda italiana con quella di altre Aziende europee.

### Metodi

Secondo il Modulo I delle GVP, un sistema di qualità deve essere documentato da indicatori di *performance* che sono utilizzati per monitorare continuamente il buon livello delle attività di farmacovigilanza [4].

La MC italiana ha implementato un sistema di segnalazione della qualità nella gestione degli ICSR inviati al DES ed alle RA. Quindi abbiamo valutato la *performance* di questo sistema di segnalazione usando specifici KPI:

1. un KPI della qualità, con soglia tarata a  $\leq 2\%$ , consistente nella percentuale di ICSR con errori inviata al DES e rilevata mensilmente durante il processo di QC;
2. un KPI di compliance, con soglia tarata a  $\geq 97,5\%$ , consistente nella percentuale di ICSR inviati mensilmente al DES in tempo, secondo l'intervallo di tempo richiesto dalle procedure operative dell'Azienda;
3. un KPI di compliance, con soglia tarata a  $\geq 95\%$ , consistente nella percentuale di ICSR inviati mensilmente al RA in tempo, secondo l'intervallo di tempo richiesto dalle procedure operative dell'Azienda;
4. un confronto delle *performance* della AZ MC italiana con quelle di altre AZ MC.

Come per la qualità, il processo QC consisteva di quattro stadi successivi: triage, inserimento dei dati, QC e sottomissione al DES di tutti gli ICSR ricevuti. Per mantenere traccia di tutte le attività di QC, l'AZ MC italiana ha sviluppato uno specifico modulo da compilare con il numero mensile dei casi contenenti errori e con il tipo di errore riscontrato (es. errore di battitura, informazioni mancanti, etc.).

Nel 2015, in linea con i requisiti di qualità richiesti da Casa Madre, il processo di QC è stato eseguito dal personale aziendale addetto alla farmacovigilanza sul 15%

degli ICSR ricevuti attraverso la rete italiana di farmacovigilanza (RNF) e sul 100% degli ICSR *expedited* ricevuti da altre fonti (mail, fax, telefono) che richiedevano la sottomissione alla RA. In accordo con le procedure operative aziendali, gli ICSR da controllare venivano selezionati in base a criteri di priorità.

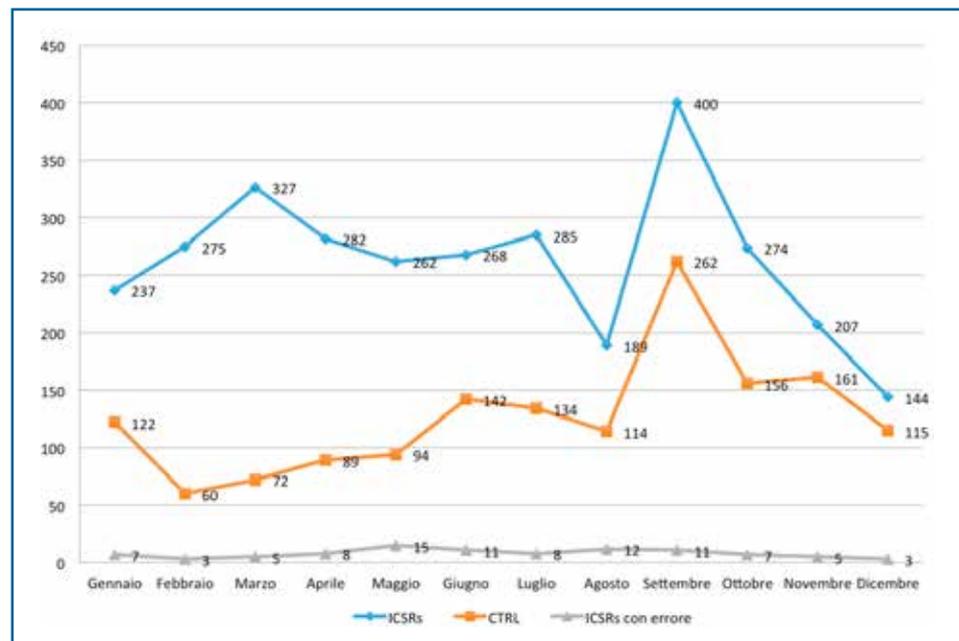
Per quanto riguarda la *compliance*, i dati venivano raccolti da un report mensile inviato dalla sede centrale alla MC locale che mostrava la percentuale di ICSR mandati tempestivamente dalla marketing company al DES e al RA e se i KPI erano stati raggiunti o meno.

Per questa analisi abbiamo confrontato la prestazione della MC italiana con quella dell'intero gruppo aziendale (GLOBAL). Inoltre, allo scopo di confrontare MC con carichi di lavoro simili e di verificare se il sistema locale di segnalazione poteva avere influenzato la loro efficienza, abbiamo selezionato le principali MC europee in base al numero di ICSR gestiti nel corso del 2015. Quindi abbiamo suddiviso le MC europee in due sottogruppi in base alla modalità di reporting: le MC con un sistema simile a quello italiano (Italia, Spagna e Belgio), in cui erano gestiti gli ICSR riportati dalle Autorità sanitarie ed inviate direttamente alla MC locale, e le MC con un diverso sistema di reporting (UK, Svezia e Finlandia) che gestiscono solo gli ICSR spontanei ricevuti per telefono, fax o e-mail da qualsiasi fonte (consumatori, professionisti sanitari, etc.).

## Risultati

Nel corso del 2015, l'Azienda italiana AZ ha ricevuto un totale di 3150 ICSR provenienti sia dalla RNF che da ogni altra fonte spontanea (es. telefono, fax o e-mail) con una media di 262 casi al mese (range 144-400). In accordo con le procedure operative aziendali sul QC, sono stati controllati 1522 ICSR (48,3%) e sono state trovate 95 segnalazioni contenenti errori. La **Figura 4** mostra l'andamento annuale di ICSR, il numero di controlli effettuati e il numero di casi con errori.

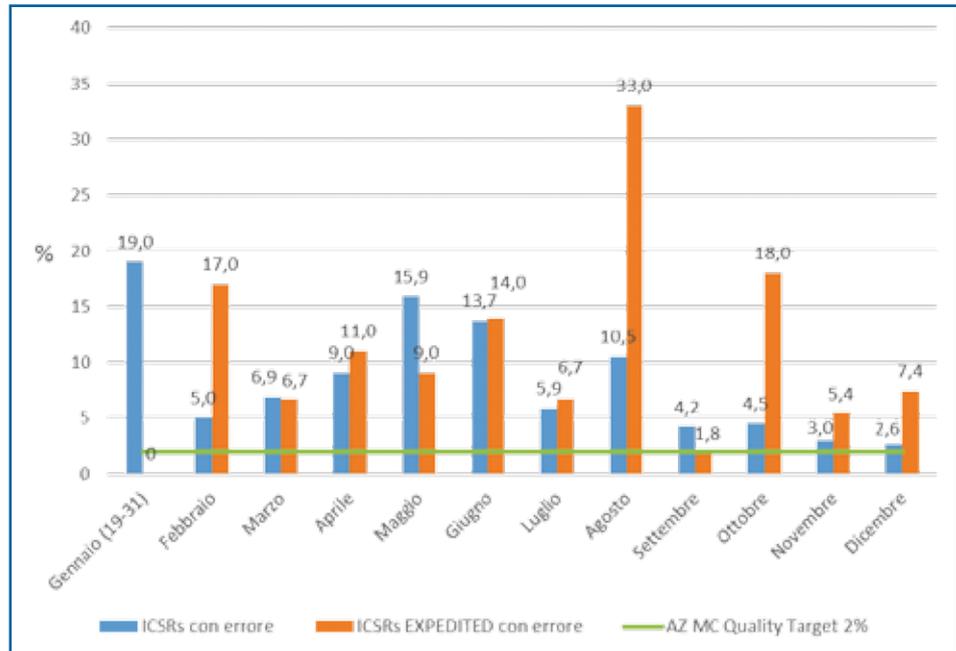
**Figura 4** AZ Italia nel 2015.  
ICSRs = Individual Case Safety Reports; CTRL = ICSR controllati.



### KPI della Qualità: % di ICSR con errori

Per analizzare la *performance* del nostro sistema di qualità riguardante la gestione degli ICSR, abbiamo valutato la percentuale di ICSR, anche *expedited*, con errori riscontrata durante il processo mensile di controllo e l'abbiamo confrontata con il target aziendale di qualità fissato al  $\leq 2\%$  (**Figura 5**). Dal momento che le nuove procedure di QC erano divenute operative dal 19 gennaio 2015, abbiamo iniziato l'analisi da quella data per evitare eterogeneità nella valutazione.

**Figura 5** Percentuale di ICSR e di ICSR con errori confrontate con il target aziendale (2%).



Come si vede dal grafico la percentuale di ICSR con errore era piuttosto variabile durante l'anno. Il valore più alto è stato osservato nei mesi di gennaio (19,0%) e maggio (15,9%) mentre, nel caso degli ICSR *expedited*, l'andamento annuale aveva un brusco incremento nel mese di agosto (33%) per poi cadere sotto la soglia di qualità nel mese di settembre (1,8%).

Per quantificare la grandezza della deviazione rispetto alla soglia di qualità del KPI, abbiamo sviluppato uno strumento di monitoraggio che confrontava la percentuale mensile di ICSR con errore con la soglia attesa della qualità da parte dell'Azienda; in **Tabella 2** si può notare che nel corso dell'intero anno la soglia di qualità del 2% è stata sempre superata. La differenza tra la percentuale con errore riscontrata e quella attesa variava da un minimo del 2% nel mese di settembre ad un massimo del 17% a gennaio.

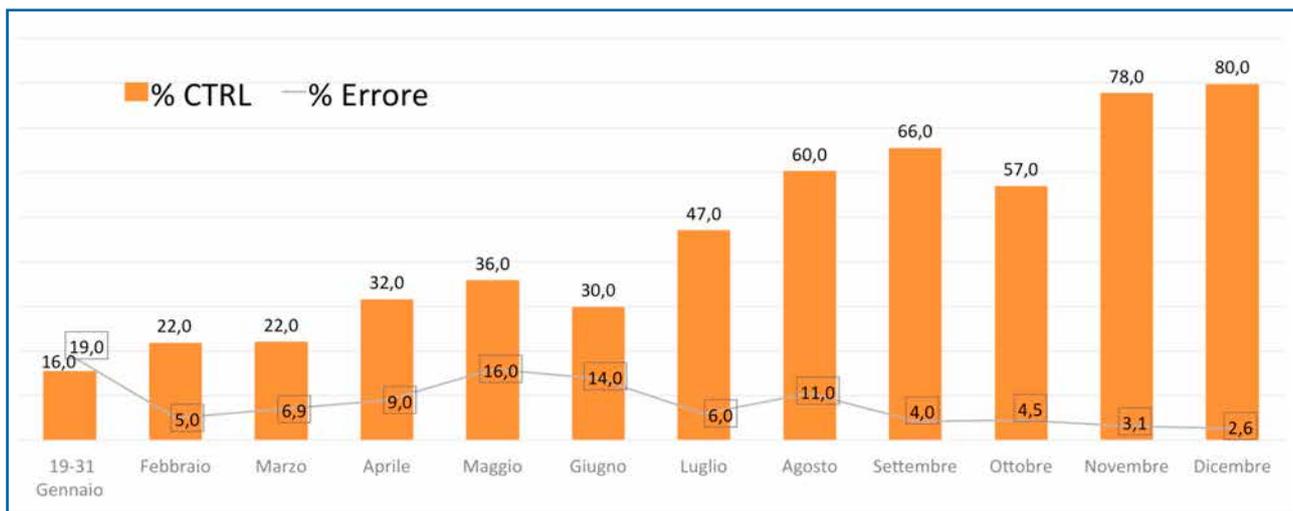
**Tabella 2** Monitoraggio del KPI di qualità nel corso del 2015.

MESE	MC QUALITY TARGET (%)	MC ITALIA ICSRs con errore (%)	Δ MC ITALIA vs AZ QUALITY TARGET (%)	CAP A	V A L U T A Z I O N E	C H I U S U R A	Commenti/ ulteriori info
Gennaio (19-31)	2,0	19,0	17,0				
Febbraio	2,0	5,0	3,0				
Marzo	2,0	6,9	5,0				
Aprile	2,0	9,0	7,0				
Maggio	2,0	16,0	14,0				
Giugno	2,0	14,0	12,0				
Luglio	2,0	6,0	4,0				
Agosto	2,0	11,0	9,0				
Settembre	2,0	4,0	2,0				
Ottobre	2,0	4,5	3,5				
Novembre	2,0	3,1	1,1				
Dicembre	2,0	2,6	0,6				

CAPA (Corrective and Preventive Actions)

Questo strumento di monitoraggio è stato sviluppato per rendere il personale addetto alla sicurezza in grado di effettuare una valutazione continua dell'andamento della percentuale di errore e di implementare eventualmente un'Azione Correttiva e Preventiva (*Corrective and Preventive Action, CAPA*).

Allo scopo di far emergere i fattori che potessero aver influenzato l'andamento annuale della percentuale di errore, abbiamo confrontato il numero mensile di ICSR controllati con quello dei casi riscontrati con errore. La **Figura 6** mostra l'andamento annuale della percentuale di ICSR controllati mensilmente (colonne rosse) in confronto con la percentuale di casi riscontrati con errore (linea verde); la percentuale di ICSR controllati aumentava fino a raggiungere l'80% nel mese di dicembre, mentre la percentuale di casi con errore si riduceva gradualmente a partire dal mese di maggio. Non abbiamo riscontrato una correlazione statistica tra queste due variabili ( $r = 0,28$ ). Comunque è importante notare che tra i mesi di maggio e giugno vi era stato un cambiamento nello staff che gestiva i casi.



**Figura 6** Confronto tra la percentuale di ICSR controllati e la percentuale di quelli con errore.

#### KPI di compliance: percentuale di ICSR inviati al DES e al RA

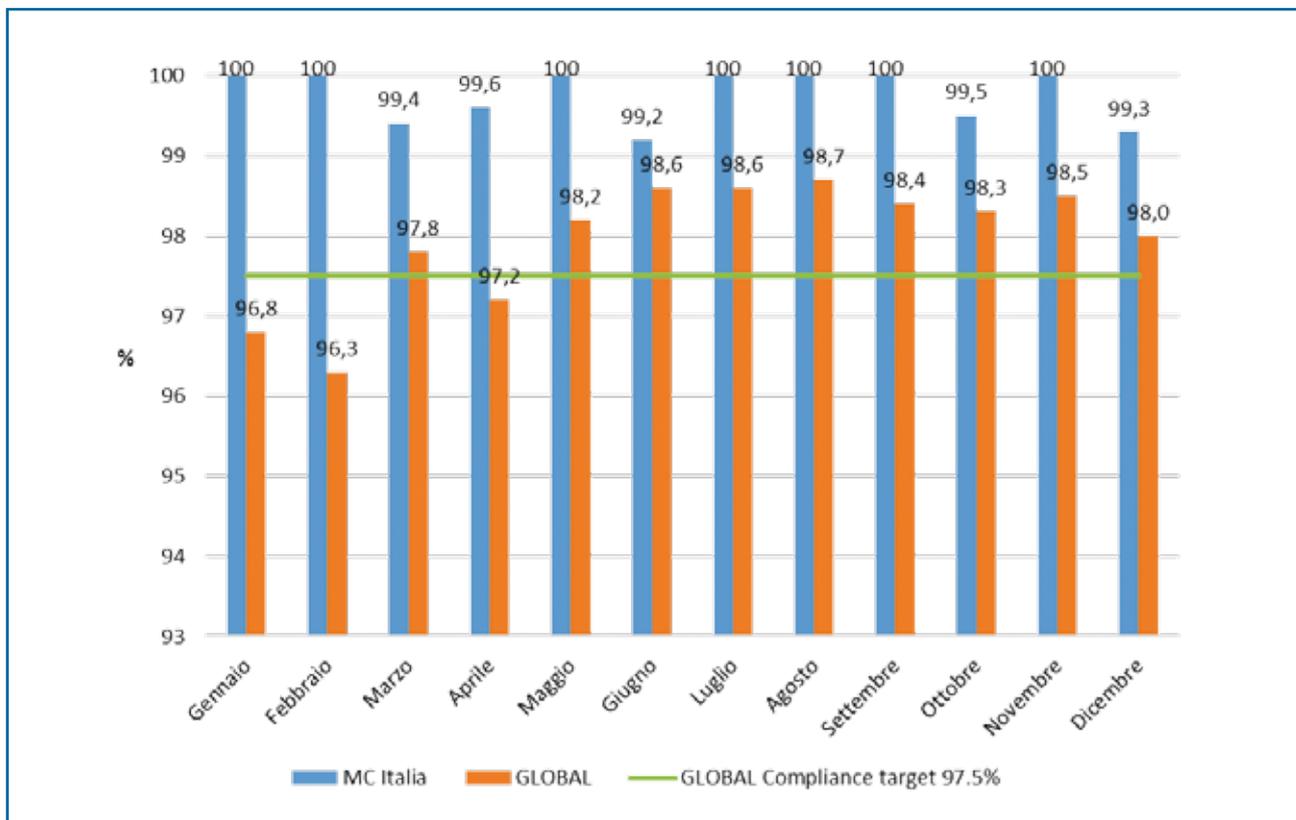
##### 1. ICSR inviati dalla MC Italiana al DES

Per quanto riguarda i KPI di *compliance*, abbiamo analizzato l'andamento della percentuale di ICSR inviati in tempo al DES dall'Azienda italiana e l'abbiamo confrontata con quella dell'intero gruppo aziendale mondiale (**Figura 7**). Nel corso del 2015, la MC italiana era sempre sopra la soglia stabilita del 97,5% e raggiungeva il valore del 100% nella maggior parte dei mesi (7/12). Al contrario, il gruppo aziendale globale non raggiungeva la soglia attesa in tre mesi (gennaio, febbraio e aprile) ed in generale mostrava valori più bassi rispetto all'Azienda italiana.

Anche per il KPI di *compliance* abbiamo sviluppato uno strumento di monitoraggio che confronta questi parametri ed esprime in percentuale le ICSR inviate tardivamente nel corso dell'anno (**Tabella 3**).

In generale, le percentuali mensili di ICSR inviate tardivamente al DES sono simili, con il divario maggiore osservato nei mesi di gennaio (+3,2%) e febbraio (+3,7%) e con una media mensile del +1,8%.

Dal momento che esistono diversi sistemi di segnalazione tra le Aziende di AZ, abbiamo confrontato le MC europee con lo stesso metodo di segnalazione degli ICSR al DES con quelle che utilizzavano un sistema differente (**Tabella 4**).



**Figura 7** Percentuale di ICSR inviati al DES dall'Azienda italiana in confronto con il gruppo aziendale globale (anno 2015).

**Tabella 3** Sistema di monitoraggio mensile di AZ Italia.

MESE	MC Compliance Target (%)	MC Italia in tempo (%)	Global in tempo (%)	MC Italia tardivi (%)	Global tardivi (%)	Δ MC Italia vs Global tardivi (%)	C A P A	V A L U T A Z I O N E	C H I U S U R A	Commenti/ ulteriori info
Gennaio	97,5	100	96,8	0	3,2	+3,2				
Febbraio	97,5	100	96,3	0	3,7	+3,7				
Marzo	97,5	99,4	97,8	0,6	2,2	+1,5				
Aprile	97,5	99,6	97,2	0,4	2,8	+2,5				
Maggio	97,5	100	98,2	0	1,8	+1,8				
Giugno	97,5	99,2	98,6	0,8	1,4	+0,6				
Luglio	97,5	100	98,6	0	1,4	+1,4				
Agosto	97,5	100	98,7	0	1,3	+1,3				
Settembre	97,5	100	98,4	0	1,6	+1,6				
Ottobre	97,5	99,5	98,3	0,5	1,7	+1,2				
Novembre	97,5	100	98,5	0	1,5	+1,5				
Dicembre	97,5	99,3	98,0	0,7	2,0	+1,3				

**Tabella 4** Confronto tra MC europee in base al sistema di segnalazione.

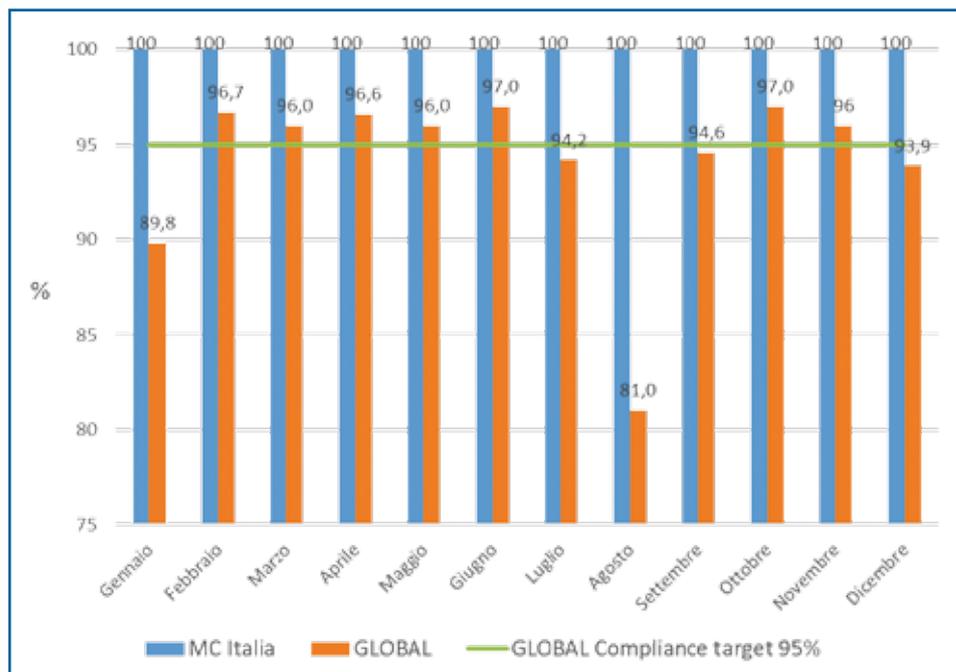
MC europee con sistema di segnalazione simile a quello italiano	ICSR inviati al DES	Tardivi	COMPLIANCE (%)
ITALIA	3222	8	99,7
SPAGNA	986	7	99,3
BELGIO	592	21	96,4
TOTALE	4800	36	99,2
MC europee con sistema di segnalazione diverso	ICSR inviati al DES	Tardivi	COMPLIANCE (%)
UK	2292	55	97,6
SVEZIA	1028	38	96,3
FINLANDIA	595	7	98,8
TOTALE	3915	100	97,4

Come si può vedere, tra le MC europee con un sistema di segnalazione simile a quello italiano solo quella belga risultava sotto la soglia di compliance, ma in generale le percentuali erano decisamente sopra il valore soglia. Al contrario, nel gruppo di MC con un diverso sistema di segnalazione, tre erano sotto la soglia e solo quella finlandese raggiungeva il valore atteso. In questo gruppo, le percentuali erano in genere più basse rispetto al primo gruppo e leggermente inferiori alla soglia.

## 2. ICSR inviati da AZ Italia a RA:

Un altro importante KPI di compliance; che abbiamo osservato, era la percentuale mensile di ICSR inviati tempestivamente all'Autorità Regulatoria (RA) dalla MC italiana in confronto con l'analoga percentuale inviate dall'intero gruppo aziendale (GLOBAL) (**Figura 8**).

**Figura 8** Percentuale di ICSR inviati mensilmente dall'Azienda italiana a Regulatory Authority in confronto con quelle dell'Azienda Globale nell'anno 2015.



Nella **Figura 8** si può facilmente notare che nel 2015 la MC italiana era sempre sopra la soglia prevista del 95%. Nel gruppo aziendale globale, invece, la percentuale di ICSR inviati mensilmente in tempo a RA era sotto la soglia in 5 mesi, con una brusca caduta in agosto (81,0%).

Analogamente agli ICSR inviati al DES, anche in questo caso abbiamo sviluppato un sistema di monitoraggio che quantificava la grandezza del divario su base annuale tra l'Azienda italiana e le altre Aziende (**Tabella 5**).

**Tabella 5** Sistema di monitoraggio mensile dell'Azienda italiana (ICSR inviati a RA).

MESE	MC Compliance Target (%)	MC Italia in tempo (%)	Global in tempo (%)	MC Italia tardivi (%)	Global tardivi (%)	$\Delta$ MC Italia vs Global tardivi (%)	C A P A	V A L U T A Z I O N E	C H I U S U R A	Commenti/ ulteriori info
Gennaio	95	100	89,8	0	10,2	+10,2				
Febbraio	95	100	96,7	0	3,3	+3,3				
Marzo	95	100	96,1	0	3,9	+3,9				
Aprile	95	100	96,6	0	3,4	+3,4				
Maggio	95	100	96,4	0	3,6	+3,6				
Giugno	95	100	97,3	0	2,7	+2,7				
Luglio	95	100	94,2	0	5,8	+5,8				
Agosto	95	100	81,0	0	19,0	+19,0				
Settembre	95	100	94,6	0	5,4	+5,4				
Ottobre	95	100	96,5	0	3,5	+3,5				
Novembre	95	100	96,2	0	3,8	+3,8				
Dicembre	95	100	93,9	0	6,1	+6,1				

Nel 2015, le maggiori differenze tra la MC italiana e le altre Aziende sono state osservate nei mesi di gennaio (+10,2%) e di agosto (+19,0%), con una differenza media mensile di +5,8%.

## Discussione

Abbiamo analizzato i dati di una *Marketing Company* che gestisce un considerevole quantitativo di ICSR ogni anno. La strategia e le procedure messe in atto dall'Azienda per individuare ed, eventualmente, mitigare gli errori riscontrati ha portato al controllo mensile di un grande numero di casi. La prima analisi è stata fatta considerando un KPI di qualità, costituito dalla percentuale di casi controllati mensilmente con errore e che era un parametro critico nel processo di gestione degli ICSR nella MC. La Global MC ha settato la soglia target di qualità al  $\leq 2\%$ . Abbiamo scoperto che, durante il periodo di osservazione di un anno (2015), la soglia target di qualità non è mai stata raggiunta con una grande variabilità nella percentuale di errore (compresa tra il 2,6% e il 19,0%). Al fine di spiegare tale risultato, abbiamo ricercato l'esistenza di una correlazione tra il numero di ICSR e la percentuale di casi con errore. Abbiamo ipotizzato che il grande numero di report poteva aver influenzato la rilevazione dell'errore spiegando così la grande variabilità nel corso dell'anno, ma l'analisi dei nostri data non ha supportato questa ipotesi. Perciò, non sembra necessario intervenire sul metodo di controllo per aumentare la qualità del processo. Un altro fattore che potrebbe aver influenzato il processo di qualità è il turnover del personale che ha gestito gli ICSR tra maggio e giugno. Infatti, da quando la MC italiana ha esternalizzato le attività di farmacovigilanza ad un provider esterno, il turnover del suo personale potrebbe aver causato un calo nella soglia di attenzione che potrebbe spiegare il marcato incremento nella percentuale di ICSR trovati con errore in quel periodo (14% e 12%). Questo importante aspetto dovrebbe essere preso in considerazione da qualsiasi MC che esternalizza le attività di farmacovigilanza e che può utilizzare i KPI per monitorare la performance dei providers.

Tenendo conto di questa osservazione, abbiamo implementato un'azione correttiva che consisteva nella selezione casuale mensile di ICSR per evitare in futuro ogni possibile *bias* dovuto alla selezione arbitraria dei casi come fatto precedentemente. Inoltre, una possibilità per migliorare la qualità di una MC potrebbe essere quella di potenziare il monitoraggio in modo più preciso, vale a dire, come abbiamo proposto, valutando il divario mensile rispetto alla soglia target utilizzando uno strumento di monitoraggio per focalizzare meglio le principali deviazioni.

Per quanto riguarda i KPI di compliance, abbiamo analizzato due parametri:

- 1) la percentuale di ICSR inviati al DES in tempo, secondo le tempistiche stabilite dalle procedure operative aziendali con una soglia target fissata al 97%;
- 2) la percentuale di ICSR sottomessi alle Autorità Regolatorie in tempo, con una soglia fissata al 95%.

Questi indicatori sono stati presi in considerazione sia per la MC italiana sia per l'intero gruppo di MC nel mondo. I risultati ottenuti con il primo indicatore hanno dimostrato una eccellente compliance della MC italiana, sempre oltre la soglia target per tutto il periodo osservato. Al contrario, i dati osservati delle Global MC hanno mostrato un trend discontinuo con la soglia target non sempre raggiunta. Poiché esistono diversi sistemi di segnalazione tra le MC, abbiamo selezionato le principali MC europee (EU MC) che annualmente gestiscono un simile numero di ICSR e le abbiamo divise in due gruppi: EU MC con un sistema di segnalazione simile a quello italiano (Spagna, Italia, Belgio) e le EU MC con un diverso sistema di segnalazione (Regno Unito, Svezia e Finlandia). Quindi abbiamo confrontato i dati annuali di ICSR inviati al DES da diverse MC ed abbiamo scoperto che le EU MC con un sistema di segnalazione simile a quello italiano avevano una performance migliore rispetto alle EU MC con un sistema diverso. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che il sistema di segnalazione simile a quello italiano amministra report di sicurezza da fonti spontanee ed anche dall'Autorità Regolatoria (che sono più semplici da gestire in quanto trattasi di schede standardizzate). Gli altri sistemi, al contrario, gestiscono solo report spontanei che possono essere più complicati e che provengono da sorgenti imprevedibili (per esempio dallo screening del web). Inoltre, i continui cambiamenti degli obblighi di segnalazione e, conseguentemente, delle procedure interne aziendali potrebbero aver influenzato le differenze tra i sistemi. A questo proposito, il sistema di farmacovigilanza messo in atto da AstraZeneca consente un continuo monitoraggio di qualsiasi deviazione ed un tempestivo intervento con azioni preventive e correttive.

Quanto alla percentuale di ICSR inviati alle Autorità Regolatorie, i dati analizzati hanno mostrato una performance eccellente della MC italiana con il 100% di casi inviati in tempo durante l'anno 2015, mentre i risultati del Global hanno mostrato un buon trend complessivo ma i valori sono stati per quattro volte sotto la soglia target, con un marcato calo durante il mese di agosto (-13,8%). La nostra ipotesi è che, durante le vacanze, la sottomissione di ICSR alle autorità regolatorie può diventare più difficile e per questo le MC dovrebbero implementare procedure operative più snelle ed efficienti. A questo proposito, le MC stanno attualmente migliorando le linee guida allo scopo di semplificare i metodi di codifica e di rendere più veloce l'intero processo.

In conclusione, la valutazione continua dei KPI è un'attività cruciale per migliorare e mantenere i requisiti di qualità di un sistema di farmacovigilanza all'interno di una *Marketing Company* e rappresenta la via migliore per garantire un sistema di qualità efficace ed efficiente.

## Bibliografia

- [1] Mammì M, et al. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013; 4(Suppl. 1): S 33-S37.
- [2] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE II. Quality Assurance in Pharmacovigilance (ii). *GIFF* 2014; 7(1): 27-35.
- [3] EMA. Good pharmacovigilance practices. Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp). Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [4] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module I. EMA/541760/2011. Disponibile al sito [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf). Ultimo accesso 17 Novembre 2016.
- [5] Gagnon S, Schueler P, Fan J. Pharmacovigilance and Risk Management. In: Bairu M, Chin R, editors "Global Clinical Trials Playbook, 1st Edition". Elsevier, 30 May 2012. Chapter 13. [https://www.elsevier.com/\\_data/assets/pdf\\_file/0010/96967/Pharmacovigilance-and-risk\\_link.pdf](https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0010/96967/Pharmacovigilance-and-risk_link.pdf).
- [6] Directive 2001/83/EC, 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal L - 311, 28/11/2004*, p. 67-128.
- [7] Commission Implementing Regulation (EU) N. 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Disponibile al sito [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2012\\_520/reg\\_2012\\_520\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_en.pdf). Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [8] Lanati A. Qualità in biotech e pharma – gestione manageriale dei processi dalla ricerca ai suoi prodotti. Ed. Springer. 2009.
- [9] ISO-9001/2015. Disponibile al sito <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>. Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [10] Continuous Improvement – Plan, Do, Check, Act. Disponibile al sito <http://www.qualityandproducts.com/2009/04/24/continuous-improvement-plan-do-check-act/>. Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [11] 9001 Quality Management system Documentation Structure. Disponibile al sito <https://systemdocuments.wordpress.com/2014/11/19/9001-quality-management-system-documentation-structure/>. Ultimo accesso 17 novembre 2016.
- [12] De Carli G. Quality Assurance e Farmacovigilanza. PARTE I. Quality Assurance in Pharmacovigilance (i). *GIFF* 2014; 6(4): 5-16.