Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 2 • Aprile 2012

RASSEGNA

Health Technology Assessment in oncologia

Periodicità Trimestrale - Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento Postale

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Periodico trimestrale
Reg. Trib. N. 506
del 15.09.2008
ISSN 2279-9168

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Redazione
Manuela Casula
Elena Loggia

© 2012 by
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. L'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno a persona o beni in quanto responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure a operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso nella scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 2 • Aprile 2012

Sommario

RASSEGNA
Health Technology Assessment in oncologia
Manuela Casula 5

SELEZIONE DALLA LETTERATURA
- **Rischio di fratture e riduzione della densità minerale ossea in associazione all'uso di PPI**
- **Effetti correlati al sesso del trattamento con statine: una metanalisi di trial**
- **Regimi di regolamentazione dei mercati farmaceutici: evidenze dall'Italia e dagli USA**

Elena Tragni 25

ANGOLO DEL MASTER 40

Editor in Chief
Alberico L. CATAPANO
Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
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
Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina
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 - Pharmaservices
Renato FELLIN
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara
Fernanda FERRAZIN
AIFA Agenzia Italiana del Farmaco
Andrea MEZZETTI
Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara
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
Università degli Studi di Milano
Mauro VENEGONI
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

in questo numero della rivista sono riportate le sintesi di tutte le presentazioni del convegno "Health Technology Assessment in Oncologia", tenutosi a Roma il 10 novembre dello scorso anno.

Si coglie in questo modo l'occasione di presentare un tema di particolare attualità. La valutazione delle tecnologie in ambito sanitario è oggi un imperativo dettato dalla limitatezza delle risorse e dalla necessità di fornire strumenti che possano supportarne un'allocazione ottimale e basata su scelte razionali.

Il convegno ha fornito l'opportunità di discutere questa tematica e di valutarne l'applicazione in uno degli ambiti più critici, quale quello delle terapie oncologiche.

Con questo numero inoltre avviamo la pubblicazione degli elaborati finali relativi ad alcuni progetti di stage nell'ambito del nostro Master in Farmacovigilanza. Poichè il corso dell'ultimo anno accademico è da poco terminato, abbiamo deciso di dare spazio a due progetti di anni precedenti che hanno prodotto risultati di rilievo.

Il primo (Iorio et al., "Uso e profilo di sicurezza dei farmaci antiepilettici") è stato svolto in un contesto aziendale utilizzando i dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza, il secondo (Corvasce et al. "Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva degli inibitori di pompa protonica nella regione Puglia") in ambito sanitario pubblico.

Come vedete, argomenti stimolanti e forieri di riflessioni.

Buona lettura

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

RASSEGNA

Health Technology Assessment in oncologia

Manuela Casula

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

L'**Health Technology Assessment** (HTA) è un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche ed etiche determinate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti e da quelle di nuova introduzione, attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo. L'obiettivo è quello di stimare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento hanno per il sistema sanitario, l'economia e la società.
La valutazione di una tecnologia sanitaria va inquadrata nell'ambito di un moderno approccio di sanità pubblica e di un modello generale di funzionamento dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte. L'HTA, in quanto strumento multidisciplinare di valutazione, risulta necessario per fornire ai decisori prove scientifiche al fine di intraprendere le scelte migliori in termini di efficacia, efficienza ed equità nel contesto sanitario, e questo appare particolarmente vero nel nostro Servizio Sanitario, o meglio nei nostri Servizi Sanitari Regionali.
Il convegno "Health Technology Assessment in Oncologia", tenutosi a Roma il 10 novembre 2011 presso l'istituto Superiore di Sanità, organizzato dalla Società Italiana di Scienze Farmaceutiche (SISF) e patrocinato dalla Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dalla Società italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) ha affrontato questo argomento di grande interesse e di notevole impatto in termini di appropriatezza terapeutica e di effetti sociali, con particolare attenzione all'ambito oncologico.

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN ONCOLOGIA

Roma, 10 novembre 2011 • Aula Pocchiari
Istituto Superiore di Sanità • Viale Regina Elena 299 • 00161 Roma

PROGRAMMA

HTA: definizioni ed utilizzo a livello europeo, nazionale e regionale - M. Marchetti
La valutazione di esito in ambito oncologico: quali differenze e criticità rispetto ad altre patologie
G. Apolone
HTA ed impatto sulle decisioni cliniche
R. Labianca
Portatori di interesse e Istituti di HTA: lo stato dell'arte a livello internazionale - C. Jommi
Valutazione economica: definizioni, principali tecniche di valutazione e ruolo della Budget Impact Analysis
R. Tarricone
HTA e valutazione economica dei farmaci in Europa: NICE, IQWiG, IHE - S. Capri
La valutazione economica in AIFA: l'attuale uso e le prospettive per il futuro - A. Cicchetti
Le prospettive delle politiche di prezzo/rimborso condizionato in campo oncologico - P. Siviero
L'uso della valutazione economica nelle decisioni aziendali in campo oncologico - A. Palozzo

RELATORI

Giovanni Apolone - Direzione Scientifica IRCCS Azienda Ospedaliera ASMN, Reggio-Emilia
Stefano Capri - Professore a contratto di Economia Politica, Istituto di Economia, Università Carlo Cattaneo LIUC Castellanza (VA)
Americo Cicchetti - Professore Straordinario di Organizzazione Aziendale, Facoltà di Economia - Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma
Claudio Jommi - Professore Associato di Economia Aziendale, Facoltà di Farmacia - Università degli Studi del Piemonte Orientale (NO), Responsabile Osservatorio Farmaci Cergas,Università Bocconi
Roberto Labianca - Direttore Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Ospedali Riuniti, Bergamo, Presidente CIPOMO (Collegio Italiano Primari Medici Oncologi Ospedalieri)
Marco Marchetti - Direttore dell'Unità di VAlurazione delle Tecnologie Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Consigliere SIHTA
Angelo Claudio Palozzo - Direttore UOC Farmacia, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
Paolo Siviero - Direttore Centro Studi, Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA - Roma
Rosanna Tarricone - Professore Associato di Economia Aziendale, Università Bocconi, Milano

Corrispondenza: Manuela Casula, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: sefap@unimi.it

HTA: definizioni ed utilizzo

La necessità di razionalizzare o addirittura di razionare le risorse disponibili sanitarie è un problema attuale, presente in Italia come in altri Paesi dove i sistemi sanitari utilizzano prevalentemente fondi pubblici per il loro finanziamento. Questa è la premessa che giustifica il crescente interesse per i sistemi di valutazione delle tecnologie e l'aumentata importanza del ruolo dell'*Health Technology Assessment* (HTA). L'attenzione è rivolta prevalentemente alla tecnologia perché la stessa tecnologia si è affermata come uno dei principali responsabili dell'aumento della spesa. Il concetto è da intendersi in senso ampio: tecnologia è non solo lo strumento o il dispositivo, ma tutti quei presidi, dai farmaci alle procedure organizzative, che consentono di ottenere risultati in termini di salute.
Non è pensabile che introducendo tetti di spesa e meccanismi di controllo sui costi senza entrare nel merito dell'utilizzo delle varie tecnologie si possano ottenere risultati consistenti e duraturi in termini di contenimento della spesa.
La riduzione dei costi non è ottenibile utilizzando solamente strumenti di tipo amministrativo; perciò l'introduzione di strumento come i DRG (in Italia dal 1995, negli Stati Uniti dal 1984) ha di fatto ridotto gli investimenti dei servizi in tecnologie, ma solo per un breve periodo di tempo.

DRG
Il *Diagnosis-related group* o più semplicemente DRG è un sistema che permette di classificare tutti i pazienti dimessi da un ospedale (ricoverati in regime ordinario o day hospital) in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate. Tale aspetto permette di quantificare economicamente e quindi di remunerare ciascun episodio di ricovero. Una delle finalità del sistema è quella di controllare e contenere la spesa sanitaria.

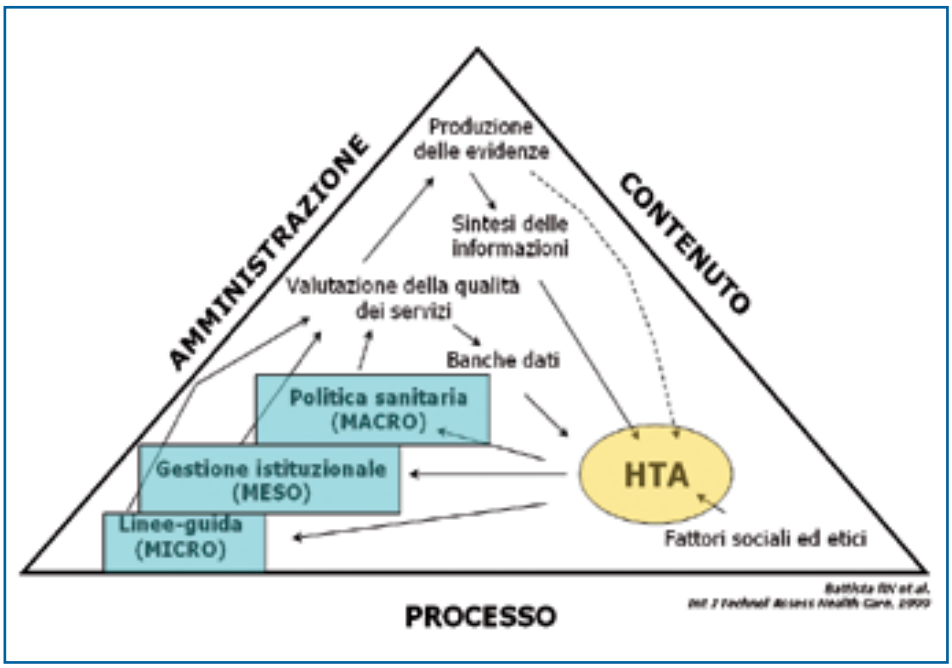
Le strade possibili sono sostanzialmente due: la razionalizzazione, cioè il miglioramento dell'utilizzo delle risorse disponibili, o il razionamento, cioè la riduzione delle risorse disponibili, ma con conseguente riduzione dei servizi a disposizione dei pazienti, un approccio che non rientra nel concetto di assistenza sanitaria proprio della nostra cultura ma che, di fatto, è stato introdotto nel sistema con la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

LEA
Il 23 febbraio 2002 è entrato in vigore il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 che definisce i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), vale a dire le prestazioni e i servizi che il Servizio sanitario nazionale è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket), con le risorse pubbliche raccolte attraverso la fiscalità generale. Le prestazioni e i servizi inclusi nei LEA rappresentano il livello "essenziale" garantito, ma le Regioni possono utilizzare risorse proprie per assicurare servizi e prestazioni ulteriori rispetto a quelli inclusi.

La valutazione della disponibilità e dei livelli di appropriatezza di utilizzo delle tecnologie deve tener conto del ciclo vitale delle tecnologie stesse, del fatto che queste sono spesso messe a disposizione del sistema prima che siano pienamente mature e che i processi di valutazione sono protratti dopo la loro introduzione, tanto che, per quanto bene siano impostati i percorsi di costruzione delle evidenze (più strutturati per i farmaci, meno per i dispositivi medici e quasi inesistenti per le procedure organizzative), si assiste a una fisiologica scarsità di evidenze all'immissione della tecnologia nel sistema.
Tutto ciò introduce alcuni rischi, in particolare quelli connessi a un utilizzo non appropriato. L'esempio degli stent medicati ha mostrato come una tecnologia immessa nel nostro sistema e subito notevolmente diffusasi senza che vi fossero adeguati livelli di evidenza sulla reale utilità e indicazioni sulle limitazioni dell'utilizzo abbia portato a tassi di impiego in Italia molto più elevati di quelli di altri Paesi.
C'è quindi la necessità di conoscere l'impatto dell'ingresso di una tecnologia nel siste-

ma e di declinare questa conoscenza da differenti punti di vista perché diversi sono gli attori coinvolti in questo processo, cioè quelli che vengono definiti *stakeholder* (dai professionisti sanitari, ai pazienti, alle aziende, alle istituzioni, ai mezzi di comunicazione di massa).
L'*Health Tecnology Assessment* è quindi il tentativo di produrre quelle informazioni di cui i decisori dovrebbero auspicabilmente disporre per conoscere l'impatto dell'innovazione tecnologica (**Figura 1**). Ciò permette di governare meglio l'utilizzo delle risorse pubbliche e indirizzare gli investimenti secondo scale di priorità, con l'obiettivo di migliorare l'efficacia e l'efficienza del sistema, cioè produrre il maggior beneficio possibile ai pazienti al massimo livello di validità e al minor costo possibile.
Valutare una tecnologia significa analizzarne i diversi elementi: caratteristiche tecniche, impatto sui sistemi organizzativi, livello di efficacia, costi, aspetti etici. L'HTA parte dalle evidenze disponibili e si articola in percorsi di valutazione inquadrati in uno specifico contesto, in modo da fornire al decisore locale gli strumenti per le scelte politico-sanitarie. La sicurezza del processo e la solidità dei risultati dipendono principalmente dalle evidenze disponibili.
Esistono diversi livelli di applicazione dell'HTA poiché risponde alle necessità informative dei decisori. Nel nostro sistema, essi sono presenti a livello centrale (Ministero, Regioni) e all'interno delle organizzazioni sanitarie (Direttori generali, Direttori Sanitari, Direttori Amministrativi, Primari), ma i diversi ruoli che ricoprono comportano una diversità in termini di informazioni richieste. Nel mondo, sono nate diverse agenzie di HTA per rispondere a queste differenti esigenze. Inoltre le stesse organizzazioni sanitarie, più vicine alla pratica clinica, hanno sviluppato modelli di HTA adattati al contesto locale di riferimento.
In Italia, negli ultimi anni, è aumentata la sensibilità verso l'importanza dell'HTA; le competenze e le attività sono però ad oggi minimali rispetto alle reali necessità. Le strutture coinvolte sono AIFA, Ministero della Salute, AGENAS, ISS, strutture regionali, aziende sanitarie, ma senza un'unificazione dei linguaggi e degli intenti. L'evoluzione dell'HTA in Italia ha tuttavia subìto recentemente un'accelerazione di estremo interesse. Nel 2004 è partito un progetto di ricerca per la creazione di un Network Italiano di *Health Technology Assessment*. La Carta di Trento nel 2006 ha dettato i principi di riferimento nazionali per la valutazione delle tecnologie sanitarie, chiarendo principi e metodi. Nel 2007 è nata la Società Italiana di HTA (SIHTA), con il chiaro intento di contribuire allo sviluppo scientifico e culturale dell'HTA nel sistema sanitario italiano quale modello di approccio all'eccellenza in sanità.

Figura 1
Il metodo dell'Health Technology Assessment



Il contenuto della carta di Trento

La valutazione delle tecnologie sanitarie deve coinvolgere tutte le parti interessate all'assistenza sanitaria.	CHI
La valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti gli elementi che concorrono all'assistenza sanitaria.	COSA
La valutazione delle tecnologie sanitarie deve riguardare tutti i livelli gestionali dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte.	DOVE
La valutazione delle tecnologie sanitarie deve essere un'attività continua che deve essere condotta prima della loro introduzione e durante l'intero ciclo di vita.	QUANDO
La valutazione delle tecnologie sanitarie è un processo multidisciplinare che deve svolgersi in modo coerente con gli altri processi assistenziali e tecnico-amministrativi dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte.	COME
La valutazione delle tecnologie sanitarie è una necessità e una opportunità per la *governance* integrata dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte.	PERCHÈ

Tutti questi riferimenti dimostrano come la circolazione delle conoscenze, il confronto, le collaborazioni e le sinergie tra professionisti, organizzazioni, aziende e istituzioni che utilizzano l'HTA siano fondamentali per valorizzare e consolidare la valutazione delle tecnologie come patrimonio dei Servizi Sanitari. Solo così è possibile passare dalle esperienze settoriali presenti nel nostro Paese a un approccio complessivo che veda l'impegno di tutte le competenze interessate. Questo giustifica la necessità di diffondere le metodologie di HTA e di promuovere la cultura alla base di tale metodologia.

La valutazione di esito in ambito oncologico

Nella valutazione dei farmaci antineoplastici è necessario considerare tre momenti distinti e scarsamente coordinati, in cui a livello di (i) FDA ed EMA, di (ii) AIFA e di (iii) Enti Regionali e Locali sono richieste informazioni mirate agli obiettivi, rispettivamente, di valutazione di efficacia e sicurezza, di definizione di prezzi e rimborsi, di identificazione sia del ruolo terapeutico che dell'impatto sul budget.
Gli studi preclinici e di fase I, II e III sui farmaci oncologici sono notevolmente protratti e parzialmente sovrapposti nel tempo. L'FDA incoraggia per alcuni farmaci una procedura alternativa di approvazione (*fast track*) che prevede meeting tra l'industria e la stessa Agenzia regolatoria per concordare il protocollo degli studi e la scelta degli end point. La rispondenza dei dati prodotti a quanto stabilito velocizza la revisione da parte dell'FDA.

Fast Track

Il *Fast Track* è un processo volto a facilitare lo sviluppo e accelerare la revisione dei farmaci per il trattamento di malattie gravi e che rispondono a un bisogno clinico non attualmente soddisfatto. Lo scopo è fornire rapidamente al paziente importanti farmaci nuovi. Se ci sono terapie esistenti, un farmaco *Fast Track* deve presentare qualche vantaggio rispetto al trattamento disponibile, come ad esempio:

- mostrare efficacia superiore
- evitare gli effetti collaterali gravi di un trattamento disponibile
- migliorare il processo diagnostico di una grave malattia per cui la diagnosi precoce è un importante determinante di esito
- diminuire la tossicità clinicamente significativa di un trattamento esistente

Un farmaco che riceve la designazione *Fast Track* è sottoposto a:

- incontri più frequenti tra industria e FDA per discutere il piano di sviluppo del farmaco e garantire la raccolta di dati adeguati, necessari per sostenerne l'approvazione
- corrispondenza scritta più frequente da parte della FDA su questioni come la progettazione degli studi clinici proposti
- idoneità per l'approvazione accelerata, cioè l'approvazione basata su end point surrogati
- *rolling review*: una società farmaceutica può presentare singole sezioni complete della *New Drug Application* (NDA) per la revisione da parte della FDA, piuttosto che aspettare il completamento dell'intera documentazione per sottoporlo a revisione.

La comunicazione tempestiva e frequente tra FDA e industria in tutto il processo di sviluppo del farmaco e di revisione garantisce che le questioni e i problemi vengano risolti rapidamente, accelerando l'approvazione dei farmaci e l'accesso dei pazienti.

Il percorso di ricerca e sviluppo finalizzato all'approvazione del farmaco prevede l'ottenimento di dati su *quality*, *safety* ed *efficacy*. La valutazione dell'efficacia, almeno nel contesto del regolare processo di approvazione, implica l'esecuzione di un trial clinico randomizzato con la produzione di dati di beneficio clinico, e ciò può richiedere tempi anche notevolmente lunghi. Sempre più frequentemente si fa ricorso all'*accelerated approval*, ovvero la richiesta di approvazione basata su end point surrogati e vincolata alla dimostrazione del reale beneficio in trial post-commercializzazione.

Accelerated approval

Nel 1992 l'FDA ha istituito l'*Accelerated Approval*, consentendo l'approvazione anticipata di farmaci di particolare interesse medico basata su un end point surrogato.
Un end point surrogato è un marker - un valore di laboratorio o una misura fisica - che viene utilizzato negli studi clinici come una misura indiretta o sostitutiva di un risultato clinicamente significativo, ad esempio la sopravvivenza o il miglioramento dei sintomi. L'uso di un end point surrogato può abbreviare notevolmente il tempo necessario per ricevere l'approvazione della FDA. L'approvazione di un farmaco sulla base di tali parametri è data a condizione che gli studi clinici post-marketing verifichino il beneficio clinico atteso.

Un punto critico del processo di ricerca e sviluppo, nel contesto delle valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA), è costituito dal fatto che l'industria farmaceutica produce la minima quantità di evidenze necessarie a confrontarsi con le Agenzie regolatorie. Queste informazioni non sono qualitativamente e quantitativamente sufficienti a dimostrare il vero valore del farmaco nella discussione, a livello nazionale, del prezzo e della rimborsabilità.
A fronte della richiesta di informazioni che consentano di valutare il prodotto e di predirne l'effetto sulla salute e l'impatto sui budget, questa scarsità dei dati comporta una negoziazione complessa, poco trasparente e molto lunga, che annulla i benefici in termini di tempo ottenuti dalle procedure accelerate.
L'importanza delle valutazioni di HTA si evidenzia soprattutto dalla prospettiva del pagatore: i farmaci sono nuovi ma non sono innovativi, mancano buoni livelli di evidenze sul valore aggiunto, sono molto costosi. La qualità dell'analisi farmacoeconomica è scarsa, non a causa dei modelli utilizzati ma perché mancano dati di *effectiveness* (l'efficacia nella reale pratica clinica) e le informazioni disponibili di spesa e di utilizzo di risorse derivano solo da stime e/o simulazioni. L'elevato costo dei farmaci antineoplastici ha un impatto negativo sul sistema; inoltre il prezzo non deriva dalla valutazione del reale valore del prodotto, ma è già noto a priori della negoziazione (specie in Italia, dove il prezzo di un farmaco commercializzato in altri Paesi è conosciuto prima che la discussione arrivi sui tavoli dell'AIFA), tanto da diventare esso stesso un determinante del valore, complicando la valutazione successiva dell'impatto che la sua introduzione avrebbe nel sistema.
L'*Outcome Research* (OR) può rendere disponibili informazioni complementari per i decisori che devono giudicare il valore di un farmaco nuovo, sinora utilizzato solo nell'ambito di studi clinici, e predirne l'utilizzazione su scala regionale o nazionale: è una misura sistematica degli outcome clinici e di altri tipi di outcome che serve a capire quanto davvero funzionino nel mondo reale e quanto costino terapie che hanno già dimostrato la loro efficacia. L'OR non consente di surrogare la mancanza di dati di efficacia; d'altra parte, permette di tradurre i dati di *efficacy* in informazioni di *effectiveness* e in questo senso si pone come pre-requisito alle valutazioni di HTA.

Outcome Research (OR)

L'*Outcomes Research* studia gli esiti soggettivi ed oggettivi degli interventi sanitari, dedicando particolare attenzione a quegli effetti del trattamento che i pazienti percepiscono e giudicano come più importanti: ad esempio, una modificazione nelle capacità funzionali nella vita quotidiana, la soddisfazione o, nel caso di malattie croniche, la qualità della vita, oltre alla mortalità. Si tratta delle cosiddette "misure centrate sul paziente" o "*patient-oriented measures*". Una caratteristica peculiare di questa disciplina è costituita dal fatto che essa studia l'efficacia "reale" degli interventi sanitari, ovvero quando l'intervento supera le condizioni cliniche sperimentali (che, proprio per questo sono ideali) e viene applicato alla popolazione.

La specificità dell'oncologia è una mancanza dei dati e delle informazioni necessarie a impostare corrette valutazioni di HTA. Ad oggi, il processo di ricerca e sviluppo dei farmaci antineoplastici è impostato sul modello delle *Rare/Orphan Disease* e si basa su trial condotti in piccoli sottogruppi, in cui è lecito utilizzare come comparatore il placebo (in mancanza di standard) e in cui il sistema di decisione del prezzo si basa su una proporzionalità con la rarità della malattia, e caratterizzati dall'ampio ricorso ad end point preliminari di attività o surrogati e dalla mancanza di outcome sulla qualità della vita e di solidi dati economici all'interno del trial.

HTA ed impatto sulle decisioni cliniche

Il Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO) è un'associazione che ha come scopi principali la tutela e la promozione dell'oncologia medica sotto l'aspetto scientifico, professionale e istituzionale e la promozione della ricerca scientifica interdisciplinare, con la formazione del personale e la collaborazione tra primari oncologi, Ministero della Salute e la pubblica amministrazione in genere.

Tra le attività del Collegio si distingue la stesura del documento "Indirizzi di sviluppo tecnico/organizzativo della Oncologia Medica Ospedaliera Italiana per il decennio 2011/2021". Gli obiettivi indicati nel documento sono:

1. riportare gli esiti delle valutazioni sugli strumenti utili ad attivare le strategie che guideranno l'oncologia medica ospedaliera nei prossimi 10 anni;
2. indicare le possibili progettualità finalizzate ad attivare gli strumenti individuati come a maggior interesse.

Le priorità identificate comprendono la deospedalizzazione (o continuità di cura), la riduzione della spesa sanitaria (soprattutto la spesa farmaceutica), la promozione della ricerca, il confronto con il contesto internazionale e l'introduzione dei costi standard.

Nell'ottica di preservare la continuità assistenziale, sono importanti l'individuazione di percorsi diagnostico-terapeutici, la definizione delle modalità di integrazione territorio-ospedale, la stesura di linee guida specifiche, lo sviluppo di modelli specifici e classificabili per la valutazione della qualità dell'assistenza e la collaborazione con altre società scientifiche che si occupano del paziente al di fuori del setting ospedaliero.

Il contenimento della spesa sanitaria in ambito oncologico si deve invece basare sull'utilizzo di farmaci equivalenti o biosimilari, la riduzione dello spreco di farmaco attraverso la collaborazione con il farmacista ospedaliero, l'intervento nel percorso registrativo e post-registrativo al fine di ottenere maggiori consenso e peso decisionale prima e dopo l'immissione del farmaco sul mercato, il *risk sharing* con le aziende farmaceutiche, l'ottimizzazione dei percorsi assistenziali allo scopo di eliminare i costi evitabili e l'adozione di strumenti per la verifica dell'appropriatezza, secondo le logiche dell'*Health Technology Assessment* (HTA).

La ricerca a livello ospedaliero richiede il riconoscimento di Unità di ricerca e la disponibilità di figure professionali competenti e preparate e di sistemi organizzativi di supporto.

Nel confronto con il contesto nazionale e internazionale, l'oncologia ospedaliera riscontra la necessità di coinvolgere il paziente e le associazioni di pazienti, sviluppando un processo di educazione e responsabilizzazione, di formare il personale al miglior utilizzo degli strumenti e di identificare ed applicare strumenti di *evidence-based medicine* per migliorare la sicurezza del paziente.

Infine, la definizione dei costi standard prevede la presenza attiva delle società scientifiche, dei gruppi di lavoro e dei pazienti nelle istituzioni (ministeriali e regionali) e l'analisi delle esperienze per individuare le *best practices* relative ad un approccio pro-attivo.

Le priorità identificate per i prossimi 10 anni sono:

1. Sviluppo di modelli specifici e classificabili sulla continuità di cura ospedale/territorio in oncologia.
2. Sviluppo di percorsi-paziente per specifiche patologie/gruppi di pazienti, evidenziando i costi evitabili, anche attraverso l'analisi delle esperienze per individuare le migliori strategie.
3. Definizione del processo territoriale con indicazione delle modalità di integrazione ospedale/territorio con il *case manager* dell'oncologia medica.

4. Adozione di strumenti (es. audit clinico) per la verifica dell'appropriatezza secondo le logiche HTA.
5. Attivazione del cambiamento dei comportamenti, delle attitudini e delle pratiche dell'oncologo medico.
6. Sviluppo di reti e costruzione di data center, istituzionalizzando il personale dedicato.
7. Sviluppo di un processo di educazione terapeutica per il paziente al fine di evolvere la sua consapevolezza in responsabilizzazione.
8. Formazione del personale al miglior utilizzo degli strumenti al fine di snellire i processi.
9. Identificazione e applicazione di strumenti basati sulle evidenze (*Failure Mode and Effects Analysis, Incident reporting, Root Cause Analysis*, audit clinico).
10. Confronto con le istituzioni (ministeriali e regionali) per poter intervenire sulla definizione dei costi standard.

Portatori di interesse e Istituti di HTA: lo stato dell'arte a livello internazionale

L'analisi delle relazioni tra Istituti che svolgono attività di *Health Technology Assessment* (HTA) a livello internazionale e i portatori di interesse (*stakeholder*) costituisce un tema rilevante per la multidisciplinarietà della valutazione della tecnologia, non solo perché le competenze che devono essere introdotte nel processo valutativo sono diverse, ma anche perché l'HTA genera raccomandazioni che possone essere tradotte in politiche di prezzo e rimborsabilità a notevole impatto sul sistema complessivo, e ciò evidenzia il potenziale vantaggio nel coinvolgere i portatori di interesse.

Questa analisi ha voluto evidenziare le differenze tra gli Istituti nazionali di HTA in termini di ruolo, struttura organizzativa, modalità di gestione dei processi di valutazione, criteri di prioritizzazione delle tecnologie da valutare e, soprattutto, rapporto con i portatori di interesse. Questi ultimi sono stati distinti in esterni al sistema (industria farmaceutica, pazienti e associazioni di pazienti), interni (i terzi pagatori, cioè coloro che effettivamente finanziano la spesa per le tecnologie, le aziende sanitarie, i *policy maker*, che traducono le valutazioni in scelte di politica sanitaria, e i centri di ricerca) e clinici, che non possono essere caratterizzati nè come esterni, nè come interni.

Sono stati analizzati 6 Paesi (Spagna, Francia, Germania, Gran Bretagna, Olanda e Svezia) per cercare di cogliere la diversità dei sistemi sanitari europei dal punto di vista della dimensione del mercato delle tecnologie sanitarie, dell'accentramento/decentramento istituzionale, della coincidenza/separazione di regolatore e terzo pagatore (modello Beveridge e Bismark).

Gli *stakeholder* possono essere coinvolti in tre modi: partecipando alle strutture di *governance* delle agenzie di HTA (caso raro), partecipando a commissioni tecniche che valutano e che traducono le valutazioni in raccomandazioni oppure fornendo un supporto strutturato al processo decisionale. A titolo esemplificativo, ci sono due Paesi diversamente aperti al coinvolgimento dei portatori di interesse: Inghilterra e Germania. Il NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) inglese, che vede, almeno formalmente, un forte coinvolgimento degli *stakeholder*, sia a livello strategico (coinvolgimento del pubblico in conferenze interattive), sia in termini di *membership* sull'*Appraisal Committee* (la Commissione che traduce la valutazione tecnica in raccomandazione prevede la partecipazione dell'industria, dei pazienti, dei clinici, degli ospedali, oltre a membri interni del NICE e del Ministero della Salute), sia in termini di *Public Consultation* (tutti i rapporti e le decisioni del NICE vengono resi pubblici e sono soggetti a commenti ed opinioni). Per contro in Germania c'è poca apertura a *stakeholder* esterni, ma viene dato notevole peso a quelli interni e, in particolare, ai terzi pagatori (assicurazioni sociali): essendo soggetti diversi dallo Stato che regola il mercato, c'è il rischio che le loro decisioni non vadano nella direzione di un governo della spesa complessiva, perciò li si coinvolge al fine di renderli consapevoli e di responsabilizzarli rispetto al processo decisionale.

L'industria è essenzialmente considerata una fonte informativa rilevante, specie in due circostanze particolari: quando si fa *horizon scanning* (prima che il prodotto

venga lanciato sul mercato l'industria è detentrice di gran parte delle informazioni) e quando si conducono valutazioni economiche (le agenzie di HTA generalmente non realizzano studi di valutazione economica, ma richiedono alle aziende dossier già preparati). Inoltre, l'industria è spesso soggetto attivo nella diretta sottomissione di richieste di prioritizzazione e valutazione riguardo i propri prodotti. In alcuni casi, specie quando la valutazione deve diventare una raccomandazione vincolante, è richiesta la partecipazione dell'industria anche alle commissioni tecniche di supporto.

Horizon Scanning (HS)
Il processo di *Horizon Scanning* consiste nel riconoscimento e nell'identificazione di quelle tecnologie sanitarie in fase di sviluppo e nella valutazione, spesso su base prospettica o previsionale, del loro possibile impatto sul Servizio Sanitario Nazionale in termini clinici e gestionali. Nei sistemi più progrediti, l'HS ricopre una funzione strategica che mira all'evoluzione governata e coordinata di un sistema sanitario e riveste il ruolo di "sentinella" in grado di allertare i decisori sulle potenzialità e sugli svantaggi dell'impiego di tecnologie cosiddette emergenti.

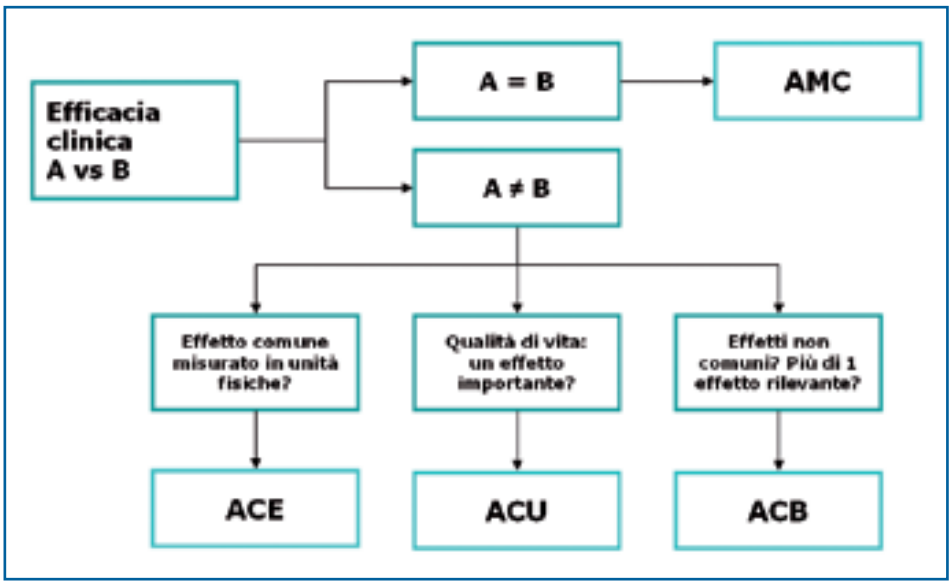
La partecipazione dei pazienti e delle relative associazioni presenta differenze enormi nel contesto europeo. Ci sono Paesi più aperti che limitano in modo tecnico il contributo dei pazienti formalizzandone le attività (Inghilterra), Paesi in cui la partecipazione è molto bassa (Spagna), e Paesi (come Francia e Germania) che hanno adottato un approccio amministrativo/burocratico: sono coinvolte solo le associazioni accreditate presso il sistema, dove l'accreditamento è strettamente legato alla capacità di partecipare effettivamente e attivamente al processo, ma anche all'entità della sponsorizzazione dell'associazione da parte delle aziende. C'è un forte dibattito sul contributo che pazienti e associazioni posso dare; in alcuni casi questo ha portato alla definizione di ambiti specifici del loro intervento (es. *patient reported outcome* o impatto sociale delle tecnologie), per qualificare il loro intervento ed evitare che i pazienti siano chiamati ad esprimersi su qualcosa che non comprendono, oppure che diventino più esperti di chi conosce bene la tecnologia.
I clinici sono portatori di informazione e vengono regolarmente coinvolti nel processo valutativo. Un elemento di distinzione tra le diverse realtà nazionali è però il loro reclutamento: a volte è estremamente informale (in Spagna esiste un network di ospedali da cui le agenzie di HTA regionali selezionano clinici di riferimento in base alla tecnologia oggetto della valutazione), altre volte più formale (basati su un bando pubblico con richiesta di specifiche competenze). Indipendentemente dalle modalità di arruolamento dei clinici, le decisioni finali spettano all'agenzia di HTA. Uno degli aspetti più critici è indubbiamente l'esistenza di un conflitto di interessi. Questi sono gestiti diversamente o tramite approcci più radicali che tendono a misurare il conflitto di interessi sulla base del numero di relazioni con le imprese o mediante approcci più pragmatici che considerano la presenza di un conflitto di interessi solo se i clinici hanno collaborato con l'impresa produttrice alla predisposizione dei relativi dossier.
I politici hanno un ruolo rilevante, sia in qualità di regolatori che, nei sistemi a Servizio Sanitario Nazionale, di terzi pagatori. Il soggetto politico viene coinvolto in due momenti essenziali: il processo di prioritizzazione e la traduzione della valutazione in raccomandazione e in prezzo/rimborso. L'Italia presenta una situazione abbastanza anomala, dal momento che la decisione, attraverso una delibera dell'AIFA, è presa dallo stesso soggetto che è, contemporaneamente, tecnico e politico. In altri Paesi, valutazione tecnica e regolamentazione sono condotte da enti separati. In alcuni casi il ruolo dei politici va oltre il processo di HTA, ma è molto più informale e meno trasparente; in altri casi, il processo è talmente formalizzato, con il coinvolgimento dei politici anche in fase consultiva, che difficilmente la raccomandazione prodotta dagli istituti di HTA viene poi bocciata dal soggetto politico.
La spiegazione dell'esistenza di tali differenze tra Stati europei risiede anche in caratteristiche estranee ai processi dell'HTA e che sono invece relative al rapporto che esiste tra i diversi *stakeholder*. Esistono alcuni modelli, come quello inglese, in cui il rapporto tra Stato e società è basato su una logica di tipo contrattuale, quindi bilaterale: il cittadino deve poter partecipare alle decisioni pubbliche. Il modello diametral-

mente opposto (quello cosiddetto "napoleonico"), sostiene invece che lo Stato è il rappresentante degli interessi pubblici, quindi decide senza coinvolgere gli *stakeholder*; anzi, in una logica di tipo organico, questo coinvolgimento non è appropriato perché gli *stakeholder* non sono detentori dell'interesse pubblico.
Altro fattore che può spiegare le differenze è la tipologia di sistema sanitario (modello Bismarck o modello Beveridge). Nel caso di modelli di tipo bismarckiano, tendenzialmente gli *stakeholder* interni (ospedali e clinici) e terzi pagatori vengono coinvolti per motivi anche di controllo politico e di responsabilizzazione nei confronti della spesa. Nei modelli a SSN, invece, è minore l'esigenza di controllo politico, data la coincidenza tra regolatore e terzo pagatore.
Infine, più connesso all'HTA, è importante il ruolo dell'agenzia che svolge questa attività. Si è evidenziato, infatti, un maggior coinvolgimento degli *stakeholder* nei casi in cui le raccomandazioni prodotte dall'agenzia di HTA sono vincolanti e servono a definire prezzo e condizioni di rimborso. Tale coinvolgimento dovrebbe infatti garantire un maggiore consenso sulle successive decisioni.
Il sistema amministrativo e il modello di sistema sanitario impattano pesantemente sul processo di coinvolgimento dei portatori di interesse e non è pensabile il trasferimento immediato di un'esperienza da un Paese a un altro. Tuttavia, anche nei sistemi strutturalmente più chiusi alla partecipazione degli *stakeholder*, si sta assistendo ad un processo di apertura. Questo perché gli *stakeholder* non solo forniscono informazioni rilevanti e il loro intervento può migliorare la qualità delle raccomandazioni, ma anche perché il loro coinvolgimento nelle valutazioni che guidano le decisioni di prezzo/rimborso può evitare che successivamente essi creino problemi su tali questioni.

Valutazione economica: definizioni, principali tecniche di valutazione e ruolo della Budget Impact Analysis

Nei decenni più recenti l'evidenza clinica è diventata il principale criterio di valutazione dell'innovazione in sanità (*evidence-based medicine*). Ultimamente, la crescente preoccupazione dei *policy maker* in merito all'aumento della spesa sanitaria ha spostato l'attenzione verso criteri di efficienza economica, a fronte del problema di reale sostenibilità in sistemi sanitari, come quelli europei, caratterizzati dal principio dell'universalismo. L'aumento della spesa sanitaria sta mettendo in crisi questi sistemi; inoltre i trend demografici ed epidemiologici hanno esacerbato queste problematiche: aumenta percentualmente la popolazione che deve essere sostenuta e diminuisce la popolazione attiva, cioè la base imponibile a cui si dovrà fare riferimento per raccogliere le risorse finanziarie necessarie. Questa situazione ha modificato nel tempo la domanda che i *policy maker* si pongono rispetto all'introduzione di una nuova tecnologia: se prima ci si interrogava sulla sua efficacia, ora ci si interroga sulla sua sostenibilità all'interno del sistema.
Il ruolo delle valutazioni economiche delle nuove tecnologie è fondamentale nell'ottica di supportare la prioritizzazione e i processi decisionali, ma anche come risultato del fallimento di altri settori che non sono oggi in grado di mantenerci in salute (stili di vita, ambiente di riferimento, educazione, ecc). In questo contesto, l'economia si pone quindi l'obiettivo di dare dei fondamenti razionali alle scelte, posta l'impossibilità di introdurre tutte le innovazioni tecnologiche efficaci.
La scarsità strutturale delle risorse e la necessità di operare delle scelte nell'allocazione comporta in ogni caso la negazione dell'accesso a quelle tecnologie che non vengono definite come prioritarie, e quindi l'imposizione di un "sacrificio" ad una porzione della popolazione target. La scelta deve esser condotta non solo sulla base dell'efficacia clinica, ma anche sulla base di una valutazione economica. Dal confronto di questi parametri emergono dati che possono essere forniti al *policy maker*.
La prima valutazione comporta il confronto tra i benefici clinici del nuovo prodotto e del prodotto di riferimento: il nuovo prodotto ha efficacia uguale o superiore? (**Figura 2**).
Se l'efficacia è uguale, la tecnica di valutazione economica è abbastanza semplificata e prende il nome di "Analisi di Minimizzazione dei Costi", che ha l'obiettivo di minimizzare la spesa sanitaria per il Sistema Sanitario, per la società o per il paziente, a seconda della prospettiva che si sceglie di utilizzare.

Figura 2
Schema riepilogativo per la scelta dell'analisi economica



Analisi di Minimizzazione dei Costi (CMA - Cost-Minimization Analysis)
È un particolare tipo di analisi costo-efficacia, in cui vengono confrontati solo i costi dell'intervento. L'efficacia viene considerata o ipotizzata uguale fra le alternative cliniche considerate: questo può avvenire anche a seguito di una sperimentazione clinica che abbia messo a confronto due interventi sanitari e che non abbia evidenziato differenze in termini di esito. L'obiettivo è quello di individuare l'alternativa meno costosa.

Se il beneficio clinico non è uguale, ci si chiede se la differenza è misurabile utilizzando un'unità di misura fisica comune ad entrambe le alternative. Se la risposta è affermativa, la tecnica di valutazione economica è l'Analisi di Costo-Efficacia.

Analisi di Costo-Efficacia (CEA - Cost-Effectiveness Analysis)
È un tipo di valutazione economica che mette a confronto interventi sanitari con lo stesso esito in termini di efficacia: ad esempio, numero di vite salvate, anni di vita acquisiti, riduzione del numero di episodi di malattia. I risultati di questo tipo di analisi sono dati dal rapporto fra le differenze dei costi delle due o più alternative considerate e le differenze di efficacia. Un tipico esempio di risultato è dato dal costo per anno di vita guadagnato. Un problema di questo tipo di analisi è dato dal fatto che non è possibile confrontare trattamenti con esiti clinici diversi fra loro.

Se la differenza ha come discriminante la qualità della vita del paziente (il caso emblematico è l'oncologia), l'analisi economica adatta è l'Analisi costo-utilità, una sorta di sofisticazione della CEA perché contempla nella valutazione dell'esito anche un indicatore dell'utilità per i pazienti.

Analisi Costo-Utilità (CUA - Cost-Utility Analysis)
È un tipo di valutazione economica in cui i costi sono espressi in termini monetari, mentre i benefici sono espressi, nella maggior parte dei casi, come QALYs (*Quality-Adjusted Life-Years*), ossia gli anni di vita pesati per la qualità della vita. In questo caso per la valutazione della qualità della vita (o utilità in termini economici) vengono usati questionari econometrici. I risultati delle analisi costo-utilità sono espressi generalmente come costo per QALYs guadagnato. L'analisi costi-utilità può essere impiegata per confrontare trattamenti con esiti diversi.

Qualora le due strategie non dovessero avere un effetto misurabile con un'unica unità di misura, la tecnica di elezione è l'Analisi Costo-Beneficio.

Analisi Costo-Beneficio (CBA - Cost-Benefit Analysis)
È un tipo di valutazione economica in cui i costi e i benefici sono espressi in unità monetarie. Il risultato è un valore numerico dato dal rapporto tra le differenze di costo delle due alternative considerate e la differenza monetaria dei benefici considerati per le due alternative. Permette il confronto anche fra alternative sanitarie e non sanitarie. I benefici sono stimati in termini economici attraverso le valutazioni delle preferenze di un campione di persone; un metodo è quello della *willingness-to-pay*, in cui alle persone viene chiesto di attribuire agli esiti di un trattamento, come ad esempio alla terapia successiva ad un infarto, la massima disponibilità a pagare per evitare l'esito negativo. Proprio la valutazione monetaria dei benefici rende la tecnica molto criticata in letteratura; in molte circostanze è difficile distinguere tra la disponibilità e la capacità di pagare da parte degli individui.

L'Analisi Costo-Efficacia (ACE) ha come obiettivo quello di massimizzare la produzione di salute a fronte di un budget finito. È meno ambiziosa delle altre tecniche, perché non va a supportare il processo decisionale rispetto a quanto la salute effettivamente vale in una società: se ciò fosse vero, dovrebbe poter dire al *policy maker* come spostare le risorse da un settore economico all'altro (sanitario e non) per massimizzare il ritorno degli investimenti sulla società. Quindi si pone ad un livello inferiore e fornisce il supporto alle scelte politiche a fronte di un tetto di spesa predefinito.
Da un punto di vista tecnico, la procedura è relativamente semplice: si tratta di confrontare i costi, confrontare i benefici e comparare i risultati (**Figura 3**). Il programma innovativo deve essere confrontato con un *comparator* che rappresenti contemporaneamente la pratica clinica corrente, l'opzione migliore disponibile per i pazienti e, possibilmente, la meno costosa. Se non esiste l'alternativa di confronto, poiché il programma innovativo copre bisogni precedentemente non soddisfatti, è necessario confrontarlo con il "non intervento", che non è sempre un'alternativa a costo zero.
È necessario stabilire se la valutazione dei benefici debba utilizzare esiti finali (anni di vita guadagnati, vite salvate, QALYs) o esiti intermedi o surrogati (riduzione della pressione arteriosa o dei livelli lipidici, giorni di malattia evitati, giorni liberi da attacchi, eventi avversi evitati, ecc). Queste misure intermedie sono ammissibili nell'ACE a patto che esista una correlazione plausibile tra loro e la mortalità o la sopravvivenza (es. diagnosi precoce del tumore), poiché altrimenti la valutazione non potrebbe fornire al decisore strumenti utili per confrontare strategie alternative in ambiti terapeutici differenti.
Il Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (RICE) è calcolato come rapporto tra il delta dei costi e il delta dell'efficacia clinica. A questo punto si pone però il problema di come interpretare e utilizzare il risultato. Alcuni governi, come quello britannico attraverso il NICE, hanno definito *ex ante* un "valore soglia"; in altri casi viene applicato un approccio più pragmatico, ragionando in termini di impatto sul budget. Il valore soglia ha il pregio di essere trasparente e già noto nel momento in cui si ipotizza l'introduzione di una nuova tecnologia; d'altra parte, questo valore dovrebbe esprimere la disponibilità a pagare quell'innovazione, da parte della società, rispetto all'unità di misura (QALY), cioè dovrebbe rappresentare quanto la società valuta in termini economici un anno di vita guadagnato: in realtà è un valore arbitrario dettato dal NICE, non dalla società. La *budget impact analysis* si pone l'obiettivo di valutare qual è l'impatto sul budget (con prospettiva nazionale, regionale o locale) dell'introduzione e della

Figura 3
Interpretazione dei risultati dell'analisi di costo-efficacia.

CONFRONTO TRA COSTI	CONFRONTO TRA EFFICACIA	SCELTA
$C_A \geq C_B$	$E_A < E_B$	DOMINANZA: SI MANTIENE IL PROGRAMMA B
$C_A \leq C_B$	$E_A > E_B$	COST-SAVING: SI ADOTTA IL PROGRAMMA A
$C_A > C_B$	$E_A > E_B$	SI CALCOLA IL RAPPORTO INCREMENTALE COSTO-EFFICACIA (RICE)

Tabella 1 CEA vs BIA, caratteristiche a confronto

	Analisi di costo-efficacia	Analisi di impatto sul budget
Problema	Quali sono le priorità?	Questa nuova tecnologia è sostenibile?
Obiettivo	Efficienza allocativa	Sostenibilità economica (contenimento dei costi)
Outcome salute	Compresi	Non compresi
Costi valutati	Potenzialmente tutti i costi, secondo la prospettiva utilizzata: diretti, indiretti, intangibili	Solo costi diretti
Prospettiva	Società	Terzo pagatore
Misura	Costo incrementale per outcome raggiunto	Spesa totale
Orizzonte temporale	Lungo (life time)	Generalmente medio-breve (1-5 anni)

diffusione di un'innovazione tecnologica, completando così la valutazione economica della CEA con una valutazione finanziaria (**Tabella 1**).

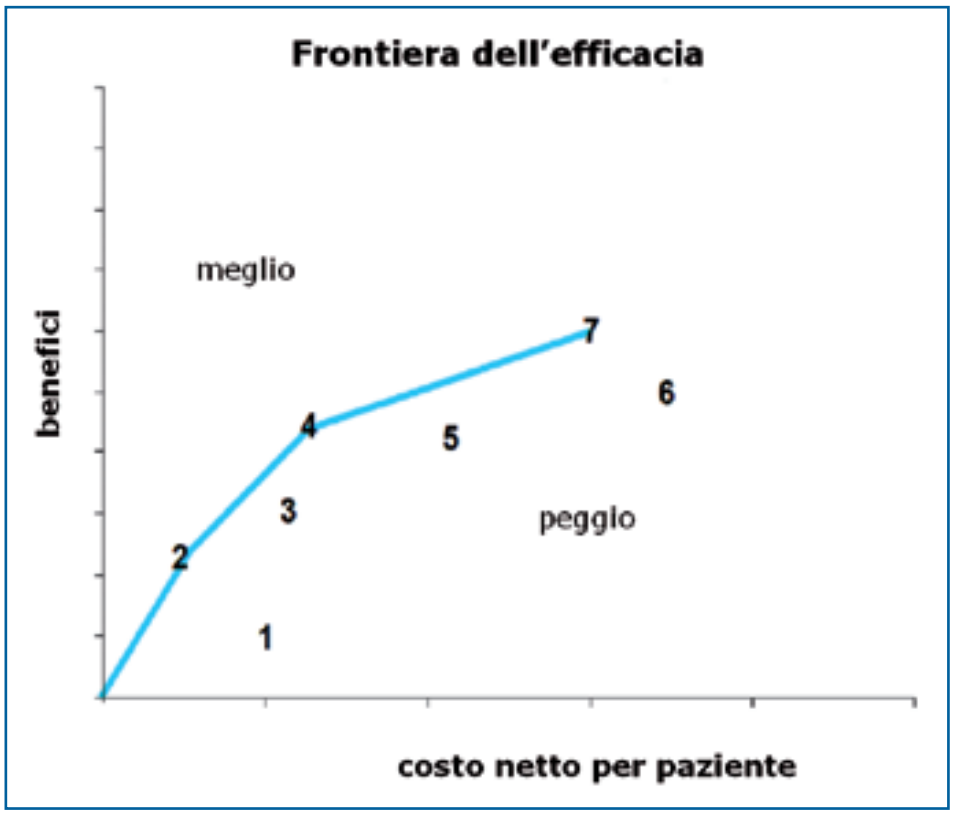
Budget Impact Analysis (BIA)
È una parte essenziale della valutazione economica completa di una tecnologia sanitaria ed è sempre più richiesta, insieme all'analisi costo-efficacia, prima dell'approvazione in formulario o della definizione del rimborso. Lo scopo di una BIA è quello di valutare le conseguenze finanziarie dell'adozione e della diffusione di un nuovo intervento di assistenza sanitaria all'interno di un contesto specifico. In particolare, una BIA predice come un cambiamento del mix di farmaci e altre terapie utilizzate per il trattamento di una particolare condizione di salute avrà un impatto sul trend di spesa per tale condizione. La BIA dovrebbe essere vista come complementare alla analisi costo-efficacia (CEA), non come una variante o sostituzione; infatti mentre la CEA valuta i costi e gli esiti di tecnologie alternative su un orizzonte di tempo specificato per determinarne l'efficienza economica, la BIA affronta il flusso finanziario delle conseguenze legate alla introduzione e alla diffusione delle tecnologie per valutare la loro convenienza.

I modelli di impatto sul budget, specie quelli dinamici, che tengono conto delle modifiche delle caratteristiche epidemiologiche della malattia nel tempo, rappresentano un utile strumento per la valutazione di scenari interattivi, effettuati modificando, da parte del decisore stesso, i dati di input allo scopo di rappresentare il proprio contesto nel modo più accurato. Permettono inoltre una valutazione dinamica della scelta, anche a fronte di cambiamenti nel contesto.
In conclusione, la risposta al quesito di sostenibilità di una nuova tecnologia dovrebbe basarsi sul valore effettivo che la società attribuisce a quella innovazione, mentre nella maggior parte dei casi è il *policy maker* a definire i criteri di accettazione. Questo significa che oggi competere per la salute diventa sempre più difficile, anche per il mondo dell'industria, poiché si tende a valutare come positive quelle tecnologie definite *breakthrough*, molto efficaci, ad alto ritorno e possibilmente *cost-saving*. Il processo decisionale è sempre più gestito dai *policy maker*, limitando fortemente il ruolo dei clinici. Esiste un problema di "equità", con forti differenze nell'utilizzo delle valutazioni economiche in Italia e in Europa e ciò determina la necessità di un forte coordinamento e di un processo di armonizzazione.

HTA e valutazione economica dei farmaci in Europa: NICE, IQWiG, IHE

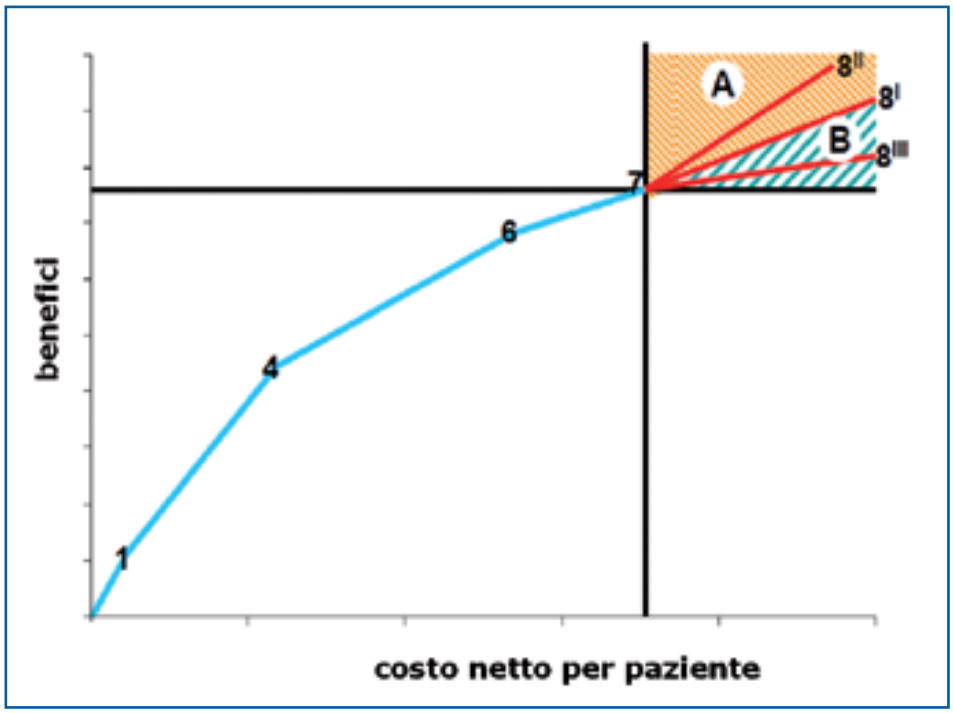
La realtà europea in termini di processi di *Health Technology Assessment* e di valutazione economica è particolarmente variegata.
Nel 2004 in Germania, nel contesto di una riforma del sistema sanitario, è stato istituito l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, Istituto per la Qualità e l'Efficienza nella Sanità), con la responsabilità di valutare l'efficacia e l'efficienza di farmaci, dispositivi e servizi sanitari. Nel 2007 si è deciso di allinearsi all'esperienza inglese del NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) e di stabilire una metodologia che consentisse di utilizzare anche in Germania la valutazione economica a fini di accesso al mercato. Pur avendo a disposizione uno strumento che permette di confrontare ambiti diversi, quali il costo per QALY, le linee guida tedesche hanno scelto di adottare indicatori specifici per gruppi di patologie. In particolare, viene utilizzata come tecnica economica la cosiddetta "frontiera dell'ef-

Figura 4 Delineazione della "frontiera dell'efficienza"



ficienza": su un asse si misurano i benefici (specifici di quell'area terapeutica) e sull'altro si misurano i costi sanitari diretti (a carico dei sistemi sanitari, escludendo i costi sociali) (**Figura 4**).
Ad esempio, se si rappresentano in grafico i farmaci disponibili per una determinata patologia, si può costruire una "linea di frontiera" collegando i punti più esterni; i

Figura 5 "Frontiera dell'efficacia" all'introduzione di un nuovo farmaco



farmaci che si trovano al di sotto di questa linea non possono essere considerati alternative valide perché a maggior costo a parità di beneficio (ad es. farmaco 5 rispetto a farmaco 4) o a minor beneficio a parità di costo (ad es. farmaco 3 rispetto a farmaco 4). Quando arriva un nuovo farmaco, non esistendo un valore soglia, bisogna valutare in che modo la frontiera progredisce (punto 8' in **Figura 5**): vengono individuate due aree che guidano il decisore ad accettare (punto 8") o rifiutare (punto 8'") il nuovo prodotto. Sostanzialmente, poiché il nuovo farmaco potrebbe posizionarsi su un allungamento della frontiera, ma con un rapporto incrementale benefici-costi ben più elevato dei farmaci già esistenti, gli autori della metodologia IQWiG raccomandano di considerare solamente farmaci che non deteriorino il rapporto incrementale determinatosi sulla frontiera fino a quel momento.

Con questo tipo di approccio non può esistere un valore soglia prefissato né tantomeno universale per tutte le aree terapeutiche, ma piuttosto si determina uno specifico valore di soglia dell'efficienza area per area e in relazione al valore determinatosi storicamente fino al momento in cui si applica per la prima volta il metodo a un nuovo farmaco. Perciò in alcune aree, ad esempio quelle a scarso tasso di innovatività o ad alta penetrazione di prodotti generici, si trovano farmaci con rapporti costo-beneficio molto favorevoli, e il farmaco innovativo difficilmente potrà trovare spazio; d'altra parte, in altre aree come quella oncologica i nuovi farmaci si trovano ad essere confrontati con prodotti con rapporto rischio-beneficio molto alto.

Questa metodologia è stata ampiamente criticata in letteratura. Sculpher e Claxton[1] hanno suggerito che la frontiera potrebbe essere troppo ristretta, producendo casi in cui lo stesso farmaco verrebbe valutato diversamente in diverse aree terapeutiche in quanto utilizzato per differenti indicazioni e quindi confrontato con prodotti diversi. Inoltre, il valore prodotto da un farmaco in un'area non può essere confrontato con il valore di un altro farmaco. Il decisore non ha quindi le informazioni necessarie per decidere in quale area convenga investire di più o limitare le innovazioni costose. Infine, la costruzione della frontiera sulla base di numerose terapie esistenti significa che esse sono state rimborsate precedentemente con criteri di efficienza e quindi l'utilità della creazione di una frontiera da parte dell'IQWiG risulta difficile da giustificare.

Ulteriori critiche sono state mosse da Brouwer e Rutten[2] il mancato confronto fra diverse aree terapeutiche potrebbe portare a problemi di equità. In effetti, qualora in due differenti aree terapeutiche venisse usato lo stesso indicatore di beneficio, ad esempio la mortalità o un punteggio su una data scala di disabilità, apparirebbe evidente come in un'area si avrebbe l'efficienza con valori differenti del medesimo indicatore. Mancando un criterio universale fra le aree, se l'inclinazione della linea di frontiera è solamente informativa, si corrono rischi di inefficienze per il sistema e di decisioni inique.

In definitiva, la metodologia IQWiG appare lontana dai principi della valutazione economica in sanità e soprattutto si basa su valori determinatisi storicamente in ciascuna area terapeutica; inoltre non definisce un valore di disponibilità a pagare (il valore soglia) che già potrebbe indicare l'orientamento della frontiera di efficienza. Infine, non rappresenta nessuna novità metodologica di per sé, in quanto il confronto fra terapie posizionate nel quadrante dei benefici e dei costi incrementali è ciò che viene normalmente fatto nella valutazione costo-efficacia.

L'IHE (*Institute for Health Economics*) svedese partecipa alla valutazione economica e stabilisce prezzi e rimborsi dei farmaci. Di oltre 200 farmaci valutati nella sua attività, il valore medio dell'ICER è di € 36.000. Per alcune condizioni particolarmente gravi sono stati accettati ICER nell'area di € 90.000. Tra i problemi del sistema svedese vi è il fatto che le decisioni di prezzo e rimborso sono nazionali, ma le decisioni sulle quantità da rimborsare sono regionali. Inoltre, l'attenzione è concentrata sui volumi di spesa (*budget impact*), con conseguente elevata variabilità regionale nell'utilizzo dei farmaci innovativi e rischio di disequità d'accesso alle nuove tecnologie.

In Gran Bretagna, fino al 2007 il sistema di determinazione del prezzo dei farmaci prevedeva la negoziazione del tasso di profitto atteso da parte delle aziende farmaceutiche dalle vendite nel Regno Unito, su un periodo di 5 anni (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*, PPRS); questo era consentito sia dal contesto culturale peculiare che dal fatto che le aziende, prevalentemente multinazionali, gestivano profitti per lo più al di fuori del mercato inglese. Il governo britannico ha poi deciso di cambiare il

sistema di determinazione dei prezzi e a tal fine nel 2007 ha iniziato a produrre una serie di documenti nei quali veniva prospettato un sistema fondato sul *value-based pricing* (VBP), cioè sul reale valore del farmaco, associando al valore economico del prodotto il suo valore clinico e terapeutico. Nel 2014 l'attuale sistema PPRS, basato su un libero accordo tra imprese farmaceutiche e il Servizio Sanitario sulla quota di profitto massima ottenibile, verrà quindi abbandonato. Oggi il NICE non ha alcun ruolo nella negoziazione del prezzo, tuttavia la definizione di un valore soglia ha un ruolo indiretto, spingendo le aziende farmaceutiche a proporre prezzi che non facciano superare tale valore, fissato a £ 30.000.

L'ambizione del nuovo sistema è di allineare interessi legittimamente diversi, cioè quelli delle imprese farmaceutiche con quelli del Servizio Sanitario e dei prescrittori, con una ricaduta positiva sui pazienti. Inoltre, il VBP potrebbe più correttamente essere definito come *benefit-based pricing*, cioè il prezzo al quale i benefici sanitari di un nuovo farmaco non sono minori dei benefici sanitari perduti a causa della sottrazione di risorse ad altri utilizzatori sanitari, sottrazione resasi necessaria per finanziare la nuova spesa.

Un articolo di Martin et al.[3] ha esaminato le scelte di spesa di alcune Autorità Sanitarie Locali inglesi, che operano in base ai vincoli di bilancio. È stato applicato un modello teorico di budget ai dati da 303 *Primary Care Trust* (PCT) britannici in relazione a dieci programmi di assistenza sanitaria (oncologia, diabete, cardiovascolare, ecc), per ricavare stime dell'elasticità della spesa in ogni programma rispetto al reddito complessivo del PCT. I risultati indicano che è possibile identificare un valore soglia reale, quindi esistono costi per QALY realmente misurabili. Relativamente all'oncologia, la spesa pro capite mostrava valori da £ 40 a oltre £120. Gli autori, relativamente al programma assistenziale riguardante i tumori, hanno calcolato che l'aumento dell'1% nella spesa procapite per il cancro (£ 82,80 nel 2005/2006) comportava, a parità di altre variabili (senza considerare, ad esempio, cambiamenti nell'attività di prevenzione della popolazione o l'introduzione di farmaci più efficaci), una riduzione dello 0,39% negli anni di vita perduti (*years of life lost*, YLL). Ciò implica un costo di £13.931 per anno di vita guadagnato [82/(0,01-0,00393)]. Le stesse stime effettuate su altri piani sanitari hanno fornito valori molto diversificati, come £ 7279 per l'ambito cardiovascolare, £ 7397 per il respiratorio e £ 26.453 per il diabete. Grazie ad ulteriori calcoli che hanno tenuto conto della qualità di vita della popolazione (con il limite di aver utilizzato dati ottenuti da questionari), è stato possibile convertire il costo per YLL in costo per QALY: £ 21.012 per l'oncologia, £ 12.593 per l'ambito cardiovascolare, £ 13.256 per il respiratorio e £ 47.069 per il diabete. Lo studio di Martin et al. aiuta ad immaginare in che modo si possa applicare un sistema basato sul VBP e, con qualche aggiustamento, uno schema di *opportunity cost* (cioè la quantità di un bene a cui occorre rinunciare per produrne un altro), che possa suggerire in quali aree convenga disinvestire per investire più efficacemente in altre. Applicato alle Regioni italiane, potrebbe costituire la metodologia più appropriata per gestire l'allocazione delle risorse.

La valutazione economica in Aifa: l'attuale uso e le prospettive per il futuro

I meccanismi di regolazione in campo farmaceutico nascono perché c'è un fallimento del mercato, cioè non è il mercato a stabilire prezzi e rimborsi.

Fallimento del mercato

In economia, viene chiamata "fallimento del mercato" quella situazione in cui i mercati non sarebbero in grado di organizzare la produzione in maniera efficiente, o non saprebbero allocare efficientemente beni e servizi ai consumatori. Il settore farmaceutico mostra tre caratteristiche di fallimento del mercato:

- esternalità positive, cioè il beneficio del consumo del bene va all'intera società e non solo al singolo, per di più senza che i beneficiari ne sostengano i costi;
- il monopolio legale prodotto dai brevetti, senza i quali non si avrebbe né ricerca né innovazione;
- asimmetria informativa tra i soggetti dell'offerta e quelli della domanda, in quanto non è il consumatore a scegliere liberamente, quindi la normativa fa sì che la scelta da parte del medico avvenga dopo una valutazione dei costi e dei benefici.

È un mercato atipico: il farmaco ha una duplice natura rappresentando da un lato un prodotto industriale, ma

essendo dall'altro uno strumento terapeutico; inoltre, è caratterizzato dai brevetti che garantiscono un periodo determinato di esclusività alle aziende che li producono. L'esistenza dei brevetti sollecita la ricerca, l'innovazione e la competitività, quindi sono necessarie norme legislative per regolare la commercializzazione dei farmaci e prima ancora la loro produzione. Un ruolo fondamentale è svolto dagli Stati che controllano la domanda e il prezzo del farmaco e non permettono un'offerta libera, dal momento che le aziende sono limitate dalla regolamentazione a livello di ricerca, produzione, autorizzazione e commercializzazione del farmaco. Anche i prezzi non possono sottostare alle regole della libera concorrenza. Le aziende non possono determinare il prezzo dei farmaci da loro prodotti, non comunicano direttamente con il consumatore ma solo indirettamente e vendono attraverso canali non diretti ma prestabiliti dallo Stato. Anche la domanda del consumatore è una domanda indiretta perché avviene attraverso la mediazione del medico.

Originariamente il ruolo del regolatore consisteva principalmente nell'indagare le tre dimensioni di *safety, effectiveness* e *budget impact*. Oggi questo ruolo è circoscritto al farmaco (e non a tutte le tecnologie), a una collocazione temporale precedente all'immissione in commercio e a una dimensione macro, per lo più nazionale. La necessità emergente di assicurare la sostenibilità dei sistemi sanitari sta modificando questo quadro e introducendo nuove richieste: la gestione della spesa sanitaria e la ricerca nel farmaco di un valore che sconfina quello legato alla salute (costo-efficacia, impatto sociale, impatto organizzativo, considerazioni etiche).

Il contenuto della regolazione è quindi più ampio ed è necessario uno sforzo di adeguamento da parte di tutte le realtà, nazionali e locali. Attualmente, le strategie dei governi sono focalizzate a ridurre i costi, ad aumentare l'efficienza dei servizi e a garantire la qualità delle performance sanitarie attraverso il miglioramento delle tecnologie. L'*Health Technology Assessment* (HTA) è un valido strumento per il processo di definizione di prezzi e rimborsi, in quanto può aiutare a stabilire il valore economico di una nuova tecnologia. Tuttavia, l'utilizzo dell'HTA è limitato, ancor più per quanto riguarda nuove tecnologie non di natura farmacologica (dispositivi medici, procedure) e le politiche di prezzo e rimborso si basano su un ristretto numero di fattori (per lo più effetti clinici e impatto sul budget). I processi decisionali dovrebbero invece tener conto di molti aspetti: benefici per la salute (morbilità e mortalità), costo-efficacia, reali necessità, disponibilità di alternative, impatto sulla salute pubblica, equità, caratteristiche innovative, impatto sul budget, considerazioni etiche. Inoltre è necessario considerare l'intero ciclo di vita del prodotto, che esprime il suo reale valore una volta inserito all'interno del sistema sanitario e questo valore cambia nel tempo. Ciò può rendere necessaria una ri-negoziazione di prezzo e rimborso, anche alla luce della disponibilità di nuovi dati sull'utilizzo del prodotto nel contesto del sistema, prima in termini di efficacia e sicurezza e poi, col passare del tempo, in termini di impatto sociale.

L'AIFA sta progressivamente affinando l'adozione di valutazioni multidimensionali di HTA a supporto delle decisioni regolatorie e di prezzo e rimborso. L'attenzione è focalizzata sulla definizione di un processo efficace e tempestivo per la valutazione dei farmaci ammessi alla negoziazione. Gli obiettivi perseguiti dall'Agenzia sono la trasparenza nei processi decisionali, la robustezza dell'approccio alla valutazione (*science-based*), la multidisciplinarietà, la tempestività delle decisioni, il coinvolgimento degli *stakeholder* e l'efficienza operativa.

A partire dal 2009 è stato avviato uno studio pilota interno all'AIFA con l'obiettivo di disegnare e testare un processo di attività (*workflow*) interno che permetta di garantire una valutazione dei dossier presentati dalle Aziende secondo i principi dell'HTA, al fine di supportare la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e la Commissione Prezzi e Rimborso (CPR) nella valutazione del farmaco e nella definizione del suo prezzo.

Lo studio ha seguito due direzioni principali: la valutazione di un singolo prodotto al momento della sua introduzione sul mercato, comparato con lo standard della pratica clinica (*Single Technology Assessment*, STA) e il confronto di tutte le tecnologie autorizzate per una specifica indicazione clinica (*Multiple Technology Assessment*, MTA).

I dossier inviati all'AIFA, relativamente a 13 farmaci (STA), sono stati valutati per verificarne la completezza e processati da un team multidisciplinare. Le informazioni ottenute sono state inserite in una griglia allo scopo di produrre un report standardizzato, che prevedeva:

- presentazione e valutazione delle evidenze scientifiche disponibili, sulla base di una fase di revisione sistematica e critica
- definizione dello scenario epidemiologico italiano
- valutazione del *place in therapy* del nuovo farmaco
- evidenziazione delle implicazioni per il SSN
- valutazione dell'innovatività del farmaco
- valutazione comparativa del farmaco rispetto agli altri trattamenti già autorizzati per la medesima indicazione terapeutica
- valutazione degli studi di farmacoeconomia

I risultati delle analisi dei singoli prodotti (STA) hanno mostrato risultati incoraggianti in termini di utilità e fattibilità: questo approccio non allunga i tempi e fornisce elementi informativi superiori.

Nell'ambito delle valutazioni di classe, le incretine sono state oggetto di un MTA. In particolare, sono state considerate quelle inserite nel Registro di Monitoraggio Attivo (exenatide, liraglutide, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin) ad agosto 2010. La valutazione si poneva una doppia finalità:

- presentare l'evidenza scientifica disponibile sull'efficacia clinica e la sicurezza delle diverse incretine, sulla base di una revisione sistematica della letteratura
- effettuare una prima stima della spesa farmaceutica in Italia per le incretine e supportare una analisi costo-utilità.

Dai dati raccolti è emerso che le evidenze di efficacia e sicurezza reali non permettono al momento di selezionare un'incretina migliore, sotto tutti gli aspetti, rispetto alle altre. Per quanta riguarda la spesa farmaceutica, la *budget impact analysis* ha stimato una spesa totale per incretine superiore ai 73 milioni di Euro.

Nel prossimo futuro, si assisterà a uno sviluppo ulteriore delle terapie molecolari mirate e dei farmaci biologici, non solo in ambito oncologico, con autorizzazioni di farmaci ad alto costo ed alto impatto in altre aree terapeutiche rispetto a quella oncologica. L'introduzione di prodotti innovativi sarà sempre più frequente, tanto da necessitare una visione prospettica nelle valutazioni delle tecnologie. Tutto ciò impone la necessità di strumenti sempre più efficaci per la valutazione dell'innovatività, che prendano in considerazione diverse dimensioni dell'impatto del farmaco e che siano in grado di rilevare se l'introduzione della nuova tecnologia, oltre a modificare l'entità della spesa, la sposti (*cost-shifting*) o la rimandi nel tempo (*cost-delaying*).

Le prospettive delle politiche di prezzo/rimborso condizionato in campo oncologico

Rispetto ad altre realtà europee, l'AIFA ha la peculiarità di unire l'aspetto regolatorio sull'immissione in commercio di un prodotto terapeutico e l'aspetto di valorizzazione sul mercato con la definizione di prezzo e rimborsabilità. Spesso, la valutazione farmacoeconomica parte dai dati scientifici del trial clinico e valorizza questi dati rispetto all'impatto sulla popolazione. La possibilità di correlare questi due aspetti è un valore aggiunto e permette l'ottimizzazione dell'utilizzo dei dati di registrazione nel processo di valutazione della tecnologia.

La spesa farmaceutica impatta sul Prodotto Interno Lordo in modo pesante ed è una delle voci determinanti dei costi dello stato. Negli anni è andata complessivamente aumentando ma in modo sempre meno drammatico, grazie all'introduzione di efficaci politiche di contenimento. La spesa ospedaliera per farmaci oncologici rappresenta un'importante quota sul totale della spesa farmaceutica ospedaliera (23,1%), principalmente per gli elevati costi dei prodotti oncologici. Il modello proposto dall'Italia ha finora garantito, a fronte di una spesa elevata, la possibilità di accesso alle cure.

Considerato l'aumento di incidenza e prevalenza delle malattie oncologiche e della disponibilità di nuovi strumenti per la terapia, si pone il problema di come garantire l'accesso alle nuove tecnologie, come gestire l'incertezza durante la fase di determinazione del prezzo e del rimborso del farmaco e come garantire la sostenibilità del budget.

Esistono diversi strumenti a disposizione dell'AIFA per gestire la spesa: alcuni sono volti a limitare l'impatto di un farmaco sul budget della spesa farmaceutica, cercando al contempo di indirizzare il più possibile quel farmaco verso la popolazione che maggiormente potrebbe beneficiarne (note AIFA, Piani Terapeutici, tetti sul fatturato); altri

sono volti a gestire l'incertezza relativa all'efficacia clinica ed economica del farmaco (problematica che spesso riguarda i prodotti oncologici), cercando al contempo di raccogliere quelle informazioni che potrebbero completare la valutazione del prodotto (registri di monitoraggio e strumenti di rimborso condizionato, quali *cost-sharing*, *risk-sharing* e *payment by results*).

Cost-sharing
Nel *cost sharing* viene negoziato uno sconto sul prezzo del farmaco per i primi cicli chemioterapici, per tutti i pazienti eleggibili. Al termine del periodo di trattamento concordato, gli specialisti oncologi che hanno in carico i pazienti provvedono ad una valutazione clinica al fine di identificare, sulla base della progressione della malattia, i responder, per i quali il trattamento verrà continuato secondo le necessità mediche. Successivamente, e solo per questi pazienti, il SSN provvederà al rimborso dell'intero prezzo del farmaco.

Risk-sharing
Il *risk sharing* prevede il pagamento da parte del SSN dei primi cicli chemioterapici. Al termine del periodo di trattamento concordato, gli specialisti oncologi provvedono ad una valutazione clinica al fine di identificare i responder, per i quali il trattamento verrà continuato secondo le necessità mediche. Successivamente, e solo per questi pazienti, il SSN provvederà al rimborso dell'intero prezzo del farmaco. L'azienda farmaceutica ripaga una quota del costo di trattamento per i pazienti non responder.

Payment by results
Il *payment by results* prevede il pagamento da parte del SSN dei primi cicli chemioterapici. Al termine del periodo di trattamento concordato, gli specialisti oncologi provvedono ad una valutazione clinica al fine di identificare i responder, per i quali il trattamento verrà continuato secondo le necessità mediche. Successivamente, e solo per questi pazienti, il SSN provvederà al rimborso dell'intero prezzo del farmaco. L'azienda farmaceutica ripaga il costo completo di trattamento per i pazienti non responder.

Ad oggi, 32 prodotti oncologici sono stati inclusi nei Registri di Monitoraggio AIFA; tra questi, 21 sono stati negoziati con un rimborso condizionato, per un totale di 29 indicazioni terapeutiche (**Figura 6**).
Inoltre, l'AIFA accompagna l'utilizzo di alcuni farmaci ritenuti potenzialmente innovativi con progetti di monitoraggio finalizzati a definirne prospetticamente il ruolo nella pratica clinica e a ottenere informazioni complementari a quelle fornite dalla sperimentazioni clinica colmando il gap tra *efficacy* ed *effectiveness*.
L'AIFA utilizza gli strumenti di *Health Technology Assessment* (HTA) in diverse fasi regolatorie: prima della commercializzazione (per supportare le decisioni di prezzo e rimborso e per valutare il profilo di costo/beneficio dei farmaci), al momento dell'immissione sul mercato (per le raccomandazioni di appropriatezza d'uso) e nella fase post-marketing (per supportare le decisioni di ri-negoziazione di prezzo e rimborso, per valutare il profilo di rischio/beneficio a seguito di segnalazioni di reazioni avverse).
In un contesto sanitario caratterizzato sempre più da risorse economiche limitate, è fondamentale utilizzare degli strumenti di gestione che consentano ai *policy maker* e agli operatori sanitari di valutare i risultati conseguiti ed intervenire in modo adeguato. Il valore aggiunto degli schemi di

Figura 6
Indicazioni terapeutiche oncologiche sottoposte ad uno schema di rimborso condizionato AIFA

rimborso condizionato connessi all'implementazione dei registri di Monitoraggio AIFA consentono di evitare l'esclusione dal rimborso di farmaci potenzialmente utili per i pazienti eleggibili, accelerare l'accesso al farmaco dopo l'approvazione, raccogliere dati sull'uso effettivo in campo clinico e nel contempo contenere la spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale ottimizzando l'allocazione delle risorse e la sostenibilità del sistema.

L'uso della valutazione economica nelle decisioni aziendali in campo oncologico

I prodotti oncologici costituiscono la principale voce di spesa farmaceutica e al loro interno solo 4 specialità (trastuzumab, bevacizumab, pemetrexed e docetaxel) sono responsabili del 51% della spesa totale. Nell'ottica di interventi a maggior impatto economico, il governo della spesa attraverso il miglioramento dell'appropriatezza d'uso può risultare facilitato, perché le molecole target sono poche. Oltre allo strumento centralizzato costituito dal registro di monitoraggio AIFA, vi sono strumenti a disposizione degli Enti regionali e locali, come le Commissioni Oncologiche, la centralizzazione delle preparazioni, un'informatizzazione implementata e diffusa, provvedimenti *ad hoc* per i farmaci *off-label* e per i biosimilari.

La regione Veneto ha da tempo intrapreso numerose azioni mirate a ricondurre, secondo criteri di appropriatezza clinica, economicità ed efficienza nell'utilizzo delle risorse, le prestazioni sanitarie in ambito oncologico, erogate a favore dei cittadini con oneri a carico del Servizio Sanitario Regionale, ad un regime di erogazione più appropriato. L'introduzione dei biosimilari nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero veneto ha avuto esiti diversi: nel caso delle epoietine si è osservata una diminuzione della spesa complessiva, mentre nel caso del filgrastim si è avuta una diminuzione dell'uso di filgrastim e lenograstim, ma anche uno spostamento verso il pegfilgrastim. Questa situazione è stata oggetto di un audit ospedaliero per accertarne i motivi. È noto che filgrastim e derivati sono oggetto di cattivo utilizzo: in quasi la metà dei pazienti la somministrazione avviene a giorni alterni (con perdita di efficacia) e con solo 1-3 fiale del prodotto (cosiddetto "effetto cosmetico", a fronte di 4-6 fiale necessarie). L'audit ripetuto ha portato nel tempo a una riduzione della percentuale di pazienti con 1 fiala (dal 29% all'11%), con 2 (dal 18% al 17%) o 3 (dal 26% al 24%).

La centralizzazione dei trattamenti consente un controllo diretto della preparazione e l'appropriatezza viene garantita da una serie di figure professionali, dal medico prescrittore, al farmacista, al personale infermieristico. Oltre alla necessità di ridurre gli errori di terapia e perseguire maggiore appropriatezza, la centralizzazione risponde all'esigenza di ottenere impegni di spesa minori e maggiore efficienza dei sistemi. Inoltre può garantire l'applicazione di un sistema per la qualità e consentire il recupero di terapie non somministrate. A fronte dell'elevato costo dei medicinali antiblastici, il controllo degli scarti di produzione permette risparmi che compensano ampiamente il finanziamento della centralizzazione stessa.

La distribuzione diretta, un altro strumento di controllo della spesa, consente di avere un contatto diretto con il singolo paziente, comportando un notevole risparmio.

Il principale strumento di controllo è costituito dalla cartella clinica informatizzata, contenente una serie di trattamenti oncologici codificati e standardizzati che vengono seguiti dal momento della prescrizione del medico al momento della somministrazione al paziente. Il sistema informativo regionale prevede infatti, affinché il costo di un trattamento possa essere rimborsato, una prescrizione su scheda informatizzata che, a partire da una patologia di riferimento, permetta la scelta di protocolli condivisi con le Società scientifiche secondo criteri di *Evidence Based Medicine*. Tale scheda, oltre ai dati anagrafici e alle indicazioni diagnostiche, contiene i criteri clinici ai fini dell'eleggibilità del paziente, nonché eventuali altri dati che si rendessero necessari (es.: segnalazione obbligatoria del codice di inserimento nel Registro AIFA, per i farmaci che lo prevedono). Questo sistema consente l'intera gestione clinica di tutti i pazienti, la gestione organizzativa di tutte le attività medico-infermieristiche, la gestione della modulistica e la condivisione diffusa delle informazioni. Oltre alla disponibilità in tempo reale della documentazione clinica di un paziente e alla visione aggiornata del suo decorso, il sistema consente la tracciabilità di tutte le prescrizioni e somministrazioni e il monitoraggio in tempo reale delle principali attività e dei consumi.

La gestione appropriata del paziente oncologico deve prevedere anche la corretta esecuzione dei trattamenti ancillari, spesso mal somministrati. Può risultare utile, ad esempio, evidenziare le terapie che maggiormente necessitano di co-somministrazione di antiemetici e costruire degli schemi di trattamento standardizzati raccomandati.
Tutti questi strumenti hanno come obiettivo la garanzia di appropriatezza terapeutica e di sicurezza per il paziente oncologico. La loro applicazione può avvenire sia a livello centrale da parte della farmacia, ma anche nei reparti, soprattutto quello di oncologia, attraverso i farmacisti di corsia, in grado di fornire informazioni sulle terapie e assistere nelle fasi di prescrizione e somministrazione, ma anche identificare interazioni farmacologiche e verificare l'insorgenza di reazioni avverse. Inoltre, l'implementazione e l'ottimizzazione dell'utilizzo dei sistemi informatizzati può contribuire alla gestione delle informazioni e alla loro condivisione, producendo risultati in termini di dati di tossicità, valutazioni farmaco economiche e verifica dei esiti terapeutici e fornendo feedback al reparto e alle strutture responsabili della pianificazione.

Bibliografia

[1] Sculpher M, Claxton K. Health Econ 2010; 19:1 132-6.
[2] Brouwer WB, Rutten FF. Health Econ 2010; 19: 1128-31.
[3] Martin S, Rice N, Smith PC. Health Econ 2012; 21: 316-37.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Rischio di fratture e riduzione della densità minerale ossea in associazione all'uso di PPI

Lau YT, Ahmed NN
Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors
Pharmacotherapy 2012; 32: 67-79

Riassunto

Molto pazienti sono in terapia prolungata con gli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitor*, PPI) per i disturbi gastrointestinali della parte superiore dell'addome, ma la sicurezza a lungo termine di questa classe di farmaci, riguardante nello specifico il rischio aumentato di fratture all'anca e non solo, è stata messa in discussione. Dati osservazionali recenti hanno sollevato preoccupazioni in merito ad effetti avversi conseguenti a un uso prolungato dei PPI, come la diarrea associata al *Clostridium difficile*, la polmonite acquisita in comunità e le fratture.

Nel maggio 2010, la *Food and Drug Administration* americana ha rivisto il foglietto illustrativo dei PPI, includendo informazioni sui rischi potenziali di fratture ad anca, vertebre o radio, sulla base dei risultati tratti da sette studi epidemiologici.

È stata effettuata una revisione della letteratura pubblicata dal 1980 fino a febbraio 2011 e focalizzata sul rischio di diminuzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) e sulle fratture associate alla terapia con PPI.

Gli studi osservazionali suggerivano un incremento modesto del rischio di fratture associato all'uso di PPI. La maggior parte dei lavori ha preso in esame l'utilizzo di questi farmaci per un periodo superiore all'anno; è stato dimostrato in modo consistente un aumento del rischio di fratture all'anca del 20%-62% e di fratture vertebrali del 40%-60%. La durata dell'esposizione cumulativa o continua non sempre influenzava il rischio di frattura, ma in alcuni studi, le dosi più alte di PPI sembravano essere associate a un rischio maggiore di fratture rispetto alle dosi più basse. Solo tre studi hanno valutato nelle analisi per sottogruppi l'effetto della terapia a breve termine con PPI (<1 mese) o di 30 dosi cumulative, e due di questi non hanno osservato una correlazione tra PPI e rischio di fratture.

Allo stesso modo, varie metanalisi hanno recentemente riportato che i PPI sono associati a un aumento del 20%-56% del rischio di frattura all'anca, fratture vertebrali e qualsiasi altro tipo di frattura, tranne quella del polso che non ha raggiunto una significatività statistica. Queste metanalisi hanno rilevato che il rischio aumentava indipendentemente dalla dose o dalla durata dell'esposizione. Analisi per sottogruppi con differenti disegni sperimentali, rischi di bias e punteggi di qualità metodologica, hanno rilevato che queste caratteristiche non influenzavano l'associazione positiva tra uso di PPI e rischio di fratture. Tuttavia, le stesse metanalisi hanno riportato una eterogeneità significativa tra gli studi che valutavano il rischio di frattura all'anca. Le cause di eterogeneità comprendevano le differenze tra i pazienti inclusi e il disegno dello studio. Gli studi hanno utilizzato database europei, nord americani e asiatici. Le popolazioni di questi continenti si differenziano per livello di attività fisica, assunzione di calcio e vitamina D, indice di massa corporea e fumo di tabacco, che sono fattori notoriamente correlati al rischio di fratture. I pazienti in terapia con PPI hanno anche dimostrato di avere più comorbidità, una storia più frequente di fratture e una limitata attività fisica.

Poichè ciascuno studio ha aggiustato per variabili di confondimento differenti e dato che alcuni fattori di rischio noti per fratture non sono stati presi in considerazione, i confondenti non misurati e il confondimento residuo possono aver influenzato l'entità dell'associazione osservata tra rischio di fratture e PPI.

Un'altra potenziale causa di eterogeneità era costituita dalle diverse definizioni di esposizione a lungo termine ai PPI. Mentre la maggior parte degli studi ha valutato pazienti con uso cumulativo di PPI da 1 a 2 anni, uno studio ha dimostrato che i farmaci non erano associati a un rischio aumentato di frattura all'anca fino a 5 anni o più di terapia continua. Pertanto, la soglia temporale relativa all'aumento del rischio era variabile tra gli studi e necessita di essere ulteriormente valutata.

Al contrario, tutti e cinque gli studi che hanno determinato il rischio di fratture vertebrali hanno mostrato un'associazione positiva con l'uso di PPI, e le metanalisi non hanno segnalato eterogeneità tra gli studi. Tuttavia, i dati sulle fratture vertebrali sono limitati dalla scarsa accuratezza nella rilevazione dell'end-point. Sebbene i database utilizzati negli studi sulla frattura all'anca fossero stati validati, alcuni studi sulle fratture vertebrali si sono basati sulle auto-segnalazioni, che si sono dimostrate accurate solo nel 51% dei casi.

In conclusione si può affermare che i dati attualmente disponibili suggeriscono un rischio leggermente aumen-

Corrispondenza:
Elena Tragni, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: elena.tragni@unimi.it

tato di fratture vertebrali e all'anca associato all'uso di PPI, ma sono necessari ulteriori studi per valutare se si tratta di una relazione causale e per determinare la reale entità dell'effetto dopo aver eliminato il confondimento residuo. La terapia con PPI dovrebbe quindi essere ancora prescritta per le indicazioni appropriate. Tuttavia, i pazienti in trattamento con questi farmaci dovrebbero essere valutati periodicamente in relazione alla necessità di continuare o sospendere la cura, al fine di ridurre al minimo l'uso prolungato di PPI ingiustificato o di evitare un uso non appropriato di questi farmaci nei pazienti senza una chiara indicazione clinica.

Effetti correlati al sesso del trattamento con statine: una metanalisi di trial

Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, et al.
Meta-analysis of statin effects in women versus men
J Am Coll Cardiol 2012; 59: 572-82

Contesto

Trial clinici randomizzati controllati e metanalisi hanno dimostrato un beneficio delle statine nel ridurre morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari sia nei soggetti apparentemente sani che in quelli con malattia cardiovascolare clinicamente evidente (CVD). Tuttavia, vi è una scarsa informazione sui benefici delle statine nelle donne, soprattutto in prevenzione primaria. Recensioni e metanalisi sulle statine hanno mostrato un miglioramento degli end point sia nelle donne che negli uomini. Tuttavia l'effetto non raggiungeva la significatività statistica nelle donne, probabilmente per una minore rappresentatività di questa sottopopolazione negli studi, sottolineando la necessità di esplorare le differenze correlate al sesso che potrebbero fornire una base per strategie cliniche mirate. Lo scopo di questo lavoro è presentare i risultati di una metanalisi sugli end point sesso-specifici di trial clinici controllati randomizzati sul trattamento con statine.

Metodi

Le ricerche di dati pubblicato e i contatti con i ricercatori hanno portato all'identificazione di 18 trial clinici randomizzati sulle statine con end point sesso-specifici (N=141.235, di cui 40.275 donne; 21.468 eventi cardiovascolari). Gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC) per gli eventi cardiovascolari sono stati calcolati separatamente per donne e uomini mediante metanalisi a effetti random.

Risultati

Una riduzione statisticamente significativa dell'end point primario è stata osservata nelle donne (OR 0,81; IC al 95% 0,75-0,89; p<0,0001) così come negli uomini (OR 0,77; 0,71-0,83; p<0,0001), con riduzioni simili in entrambi i sessi (*p* per l'interazione 0,1837) (**tabella 1**). Nelle donne, il beneficio rispetto all'evento primario sembrava più pronunciato nei trial di prevenzione secondaria rispetto a quelli di prevenzione primaria (OR 0,78; 0,70-0,88; p<0,0001 e OR 0,85; 0,75-0,98; p=0,0209, rispettivamente; *p* per l'interazione 0,3397). Inoltre, il beneficio del trattamento con statine negli studi che utilizzavano come controllo placebo/cure tradizionali o statine a basse dosi era simile (OR 0,81; 0,72-0,91; p=0,0005 per entrambi i tipi di studi, *p* per l'interazione =0,4545).
Quando venivano esaminati tutti gli studi, l'end point primario risultava più basso anche negli uomini (OR 0,77; 0,72-0,84; p<0,0001), similmente quando i trial di prevenzione primaria venivano analizzati separatamente da quelli di prevenzione secondaria (OR 0,73; 0,63-0,84;

Tabella 1 Outcome correlati al sesso

Studio clinico	RR end-point primari		RR mortalità	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
4S	66,7	111,4	66,7	111,4
AF-TEXCAPS	64,1	53,7	98,5	156,8
ALLHAT-LLT	101,5	94,4	101,5	94,9
ASCOT-LLA	58,9	109,9	—	—
AURORA	94,8	100,6	—	—
CARE	81,6	58,3	91,5	92,6
CORONA	95,5	88,1	—	—
GISSI-P	84,7	106,7	71,4	151,1
GREACE	50,1	46,0	60,1	47,7
HPS	78,0	81,5	88,5	86,2
JUPITER	57,4	54,9	81,9	76,8
LIPID	79,8	84,0	76,1	95,4
MEGA	62,5	74,4	79,0	58,1
A to Z	86,0	92,4	—	—
PROSPER	80,3	96,5	105,0	89,5
PROVE-IT	87,8	75,1	64,7	82,2
TNT	83,5	85,9	95,1	131,6
SEARCH	96,4	87,7	—	—

p<0,0001 e OR 0,79; 0,72-0,87, p<0,0001 rispettivamente, *p* per l'interazione per tipo di prevenzione 0,2122).

La metanalisi per livello di rischio indicava un beneficio statisticamente significativo sull'end point primario derivante dalla terapia con statine a tutti i livelli di rischio sia nelle donne (OR 0,88; 0,81-0,95; p=0,0014 per il rischio alto; OR 0,75; 0,64-0,89; p=0,0011 per il rischio moderato, OR 0,59; 0,41-0,87; p=0,0066 per il rischio basso) che negli uomini (OR 0,87; 0,77-0,98; p=0,0254; OR 0,73; 0,67-0,80; p<0,0001; OR 0,61; IC 0,41-0,92; p=0,0170).

Nella metanalisi di 3 studi con end point sesso-specifici è stato osservato un beneficio statisticamente significativo sull'evento ictus (OR 0,74; 0,55-0,99; p=0,0396 nelle donne; OR 0,70; 0,57-0,84; p=0,0002 negli uomini). Anche il beneficio sulla malattia coronarica (CHD) era statisticamente significativo (OR 0,78; 0,67-0,94; p=0,0090 nelle donne; OR 0,73; 0,66-0,81; p<0,0001). Nei 2 studi con segnalazioni di eventi avversi suddivisi per sesso, non vi erano differenze significativa tra uomini e donne.

Quando venivano esaminati tutti gli studi la mortalità per tutte le cause risultava più bassa nelle donne (OR 0,90; 0,82-0,99; p=0,0344) (**tabella 1**); la stessa evidenza si aveva quando i trial di prevenzione primaria venivano analizzati separatamente (OR 0,87; 0,78-0,97; p=0,0142; *p* per l'interazione 0,5122). Questo effetto non era statisticamente significativo nei trial di prevenzione secondaria nelle donne (OR 1,03; 0,84-1,25; p=0,7926). Anche la mortalità per tutte le cause, dopo la valutazione di tutti gli studi, risultava inferiore negli uomini (OR 0,84; 0,77-0,92; p=0,0003), così come dopo l'analisi separata degli studi di prevenzione secondaria (OR 0,76; 0,66-0,87; p=0,0001). D'altra parte negli uomini, la mortalità per tutte le cause non era significativamente inferiore nel gruppo di intervento (statine) nei trial di prevenzione primaria (OR 0,92; 0,84-1,01; p=0,0664). Tuttavia, non vi era alcuna interazione statisticamente significativa tra la diminuzione della mortalità e il tipo di prevenzione negli uomini (*p* per l'interazione 0,2122).

Le limitazioni dello studio comprendono un possibile bias di pubblicazione, anche se è improbabile che questo abbia un effetto sesso-specifico significativo, in quanto in tutti gli studi le ipotesi e gli end-point primari analizzati non erano specifici . L'esclusione degli studi senza dati specifici per sesso ha diminuito il numero degli studi disponibili per la metanalisi riducendone di conseguenza la forza. Questa analisi indica che la terapia con statine apporta benefici sia nelle donne che negli uomini. Il trend che suggerisce maggiore beneficio negli uomini deve essere interpretato con cautela, poichè la potenza dello studio in questo senso era bassa (24%). L'analisi dei dati a livello del paziente, che dovrebbero essere disponibili, fornirà stime più precise e magari più consistenti rispetto a quelle presentate in questo report.

Conclusioni

Le statine riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause sia negli uomini che nelle donne. L'effetto sugli eventi cardiovascolari è presente sia nei trial di prevenzione primaria che secondaria. Pertanto, il trattamento con statine dovrebbe essere utilizzato in pazienti clinicamente idonei, senza porre attenzione specifica al sesso.

Regimi di regolamentazione dei mercati farmaceutici: evidenze dall'Italia e dagli USA

Atella V, Bhattacharya J, Carbonari L
Pharmaceutical price controls and minimum efficacy regulation: evidence from the United States and Italy
Health Serv Res 2012; 47: 293-308

Contesto

La regolamentazione del mercato svolge un ruolo cruciale in ambito farmaceutico. La logica alla base è duplice: garantire e migliorare la salute e la sicurezza del paziente e limitare le spese (in particolare la spesa pubblica) per i farmaci. Di conseguenza, i mercati farmaceutici sono caratterizzati da interazioni strette tra i produttori e il settore pubblico. Questa interazione è più forte quando lo Stato è contemporaneamente erogatore unico del servizio sanitario nazionale e regolatore (come, ad esempio, in Italia, Francia, Spagna). In un tale contesto, le Agenzie regolatorie in genere perseguono tre obiettivi: qualità del farmaco, accesso e controllo della spesa, anche se le autorità di rado definiscono esplicitamente delle priorità accettabili. Negli Stati Uniti, senza assicurazione sanitaria nazionale, questa interazione è limitata a garantire la salute e sicurezza del paziente.

Obiettivo

L'obiettivo di questo lavoro è di studiare come i sistemi di regolamentazione modifichino il rapporto tra prezzo e qualità nel mercato farmaceutico.

Metodi

È stato sviluppato un modello in cui le aziende farmaceutiche applicano prezzi diversi per i farmaci innovativi. Gli acquirenti si differenziano per la loro diversa disponibilità a pagare (*willingness to pay*) la qualità (*efficacy*) del farmaco.
Sono stati considerati due regimi normativi: (1) un regime con standard minimi di efficacia *(minimum efficacy standards* [MES]) e (2) un regime MES combinato con il controllo dei prezzi del farmaco (*price controls* [PC]) (MES+PC). Il primo regime riproduce la struttura di regolamentazione del mercato farmaceutico negli Stati Uniti, mentre il secondo quella di molti altri Paesi, tra cui in particolare l'Italia. In realtà, in Italia coesistono due sistemi PC differenti: il prezzo medio europeo (*Average European Price* [AEP]) – per i prodotti più vecchi e i *me too* – e uno schema basato sulla negoziazione del prezzo – per i nuovi farmaci registrati dall'EMA o per tutti quei farmaci per i quali l'AEP non può essere attuato –. Inoltre, in Italia esiste un libero sistema di definizione dei prezzi per gli *over-the-counter* (OTC) e per i farmaci non rimborsabili. Tuttavia, l'analisi empirica nel contesto italiano si è concentrata solo sui farmaci da prescrizione rimborsabili che sono sottoposti a PC.
Gli standard minimi di qualità sono tra i più importanti strumenti del regolatore. Quando sviluppa un composto innovativo, l'industria farmaceutica presenta una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. L'azienda è quindi tenuta a valutare ampiamente la sicurezza e l'efficacia del nuovo composto. Solo una piccola frazione dei composti testati nei laboratori finiranno in sperimentazione sull'uomo e solo una frazione di questi saranno approvati dalla *European Medicines Agency* (EMA), nella UE, o dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti. Sia la FDA che l'EMA richiedono alle aziende di stabilire la sicurezza e l'efficacia di nuovi prodotti per ottenerne la licenza. Gli standard di efficacia e sicurezza sono raggiunti attraverso risposte positive in diversi trial clinici randomizzati precedenti al lancio sul mercato. Se il farmaco rispetta gli standard e gli effetti collaterali sono accettabili, riceve l'approvazione e può essere commercializzato. Questo è ciò che viene definito un regime normativo che impone degli standard minimi di efficacia. Una volta che il prodotto è commercializzato, sono imposti svariati altri requisiti per consentire il rimborso da parte dei piani sanitari. Possono anche essere applicate diverse forme di controllo dei prezzi (ad esempio, tetti di spesa, prezzi di riferimento, percentuale di ritorno, e così via), insieme a liste positive (farmaci rimborsabili) e negative (farmaci a carico del consumatore). Pertanto, la regolamentazione può avere un impatto sostanziale sul portfolio di farmaci disponibili in un mercato, così come sul loro prezzo. Sui farmaci più innovativi, il contesto normativo può avere notevoli effetti a monte, mediante l'influenza sugli incentivi per lo sviluppo.
Il grado di controllo dei prezzi sui farmaci varia notevolmente tra diversi Paesi. Stati come la Germania consentono la liberalizzazione delle tariffe solo per i farmaci innovativi. Negli Stati Uniti i prezzi sono liberi, ma le *Health Maintenance Organizations* (HMO) e altri *Pharmacy Benefit Managers* (PBM) creano formulari di farmaci "di prima scelta" che i medici e i pazienti sono incoraggiati ad utilizzare tramite incentivi sui prezzi. Paesi come Italia, Francia e Spagna forniscono esempi di quadri normativi che scoraggiano le aziende farmaceutiche ad applicare prezzi elevati. I prezzi dei farmaci sono decisi attraverso la negoziazione tra il governo e l'industria, che deve accettare il prezzo finale per ottenere il rimborso dall'assicurazione sanitaria pubblica.
Questo articolo presenta un modello unificato di regolamentazione dei farmaci, in termini di prezzi e di qualità, applicabile a vari Paesi. Gli autori hanno testato alcune ipotesi utilizzando i dati del mercato farmaceutico degli Stati Uniti e dell'Italia, che rappresentano due buoni esempi dei regimi normativi precedentemente delineati. A tal fine, è stato sviluppato un nuovo metodo per ricavare e stimare la qualità del farmaco da un database di studi clinici randomizzati. La fonte primaria dei dati è il *Tufts-New England Medical Center-Cost Effectiveness Analysis Registry*, incrociato con i dati sui prezzi del *Medical Expenditure Panel Survey* (per gli Stati Uniti) e dell'AIFA (per l'Italia).

Risultati

La prima ipotesi "*Solo in un regime di MES i farmaci di alta qualità vengono consegnati al mercato*" valuta quale tipo di farmaco (per livello di qualità) verrebbe sviluppato in diverse condizioni di regolamentazione in mercati che non interagiscono tra loro. In realtà, i farmaci sviluppati nell'ambito della regolamentazione americana da un'azienda americana sono spesso venduti in Italia e altrove in tutto il mondo. Sebbene Italia e Stati Uniti rappresentino due sistemi normativi diametralmente opposti, effettivamente condividono gli stessi frutti della ricerca nello sviluppo di farmaci.

Anche se non è possibile verificare questa previsione con i dati disponibili, gli autori ritengono che l'ipotesi sia supportata dalla letteratura. In primo luogo, i Paesi con regimi PC più restrittivi tendono a mostrare maggiori ritardi nell'introduzione di nuovi farmaci. Mitchell (2007) riferisce che, tra il 2000 e il 2005, il 73% (52 farmaci) dei nuovi farmaci approvati sia nell'Unione europea che negli Stati Uniti ha ricevuto prima l'approvazione da parte della FDA. In media, l'approvazione dell'Agenzia americana avveniva 1 anno prima di quella da parte della EMA. Questo divario non dipende da una più rapida elaborazione della FDA, ma piuttosto dalla scelta dell'azienda di sottoporre prima la richiesta in USA. Analoghe conclusioni possono essere raggiunte all'interno dell'UE. Ad esempio, nel contesto europeo le strategie di impresa prevedono la commercializzazione dei farmaci prima in mercati come Regno Unito o Germania (dove la regolamentazione dei prezzi è meno stringente) e poi nei Paesi con più rigorosa regolamentazione dei prezzi (ad esempio, Francia, Italia e Spagna).

Per la seconda ipotesi "*Se viene implementato solo il sistema MES, il mercato sperimenta una maggiore dispersione dei prezzi rispetto al regime MES+PC*" ci si aspetta una minore variabilità dei prezzi in un regime PC che in un regime di prezzo relativamente libero. Si osserva che i prezzi dei farmaci negli Stati Uniti hanno una maggiore variabilità rispetto all'Italia, confermando la previsione teorica. In particolare, l'analisi statistica mostra che la differenza di variazioni di prezzo tra i due Paesi è statisticamente significativa.

Mediante analisi di regressione, è stata condotta la valutazione della terza ipotesi "*Vi è una correlazione più elevata tra il prezzo e l'efficacia per i farmaci di bassa efficacia in regime MES che MES+PC; se la differenza di prezzo tra i due regimi per un farmaco di alta efficacia è sufficientemente alta, allora il regime MES fornisce una correlazione più elevata anche per i farmaci ad alta efficacia rispetto al MES+PC*". I risultati mostrano una relazione positiva e statisticamente significativa tra qualità e prezzo negli Stati Uniti. Al contrario, in Italia vi è una relazione negativa tra il prezzo del farmaco e la qualità. Risultati simili si osservano distinguendo in farmaci di alta e bassa qualità, anche se emergono alcune differenze a seconda di come si seleziona la soglia di qualità per la costruzione dei sottogruppi. In particolare, la qualità esercita sul prezzo un impatto positivo e statisticamente significativo per i farmaci di bassa qualità, sia negli Stati Uniti e l'Italia, e non c'è differenza statisticamente significativa tra i due Paesi. Invece, per i farmaci di alta qualità, vi è una relazione positiva tra prezzo e qualità negli Stati Uniti, ma non in Italia. In generale, si può concludere che nel livello dei prezzi l'Italia sembra essere meno sensibile alla qualità di quanto avviene negli Stati Uniti. L'ipotesi viene così verificata.

Conclusioni

Da questo modello originano due principali previsioni teoriche. In primo luogo, la qualità media del farmaco dovrebbe essere maggiore sotto il regime MES. In secondo luogo, il regime MES+PC riduce la differenza di prezzo tra farmaci di alta e di bassa qualità. Nonostante la sua semplicità, le previsioni del modello sono state confermate dai dati statunitensi e italiani su costi e qualità. Si osserva che (1) c'è più variabilità tra i prezzi negli Stati Uniti (dove non sono controllati) che in Italia, e (2) esiste una correlazione più stretta tra prezzi dei farmaci e qualità negli Stati Uniti che in Italia.

Questi risultati hanno implicazioni nella corretta regolazione dei mercati farmaceutici. Il controllo dei prezzi offre alcuni vantaggi in termini di costi e di benefici. Dal lato dei benefici (a parte per prezzi più bassi, che, a parità di tutte le altre circostanze, portano benefici ai pazienti), c'è una bassa variabilità nei prezzi per un dato insieme di farmaci. La maggior parte dei soggetti preferisce quelle funzioni del welfare che valutano positivamente la riduzione dell'incertezza finanziaria associata all'acquisizione dello "stato di malato". Il regime PC risponde a questa esigenza diminuendo la variabilità del prezzo dei farmaci. Dal lato dei costi, tuttavia, il controllo dei prezzi riduce la disponibilità dei farmaci di altissima qualità. Inoltre, limita lo stretto legame tra qualità e prezzo del farmaco che è invece presente in un mercato senza controllo dei prezzi. Nella misura in cui lo sviluppo di farmaci di alta qualità è più costoso rispetto allo sviluppo di farmaci di qualità inferiore, questa ridotta correlazione compromette ulteriormente gli incentivi a disposizione delle aziende farmaceutiche per la produzione di farmaci di alta qualità.

MAFV

Master di secondo livello in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2004-2005

Uso e profilo di sicurezza dei farmaci antiepilettici: un'analisi dei dati di segnalazione spontanea del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF)

Maria Luisa Iorio[1], Ugo Moretti[2], Elisa Formenti[1], Gianfranco De Carli[1]

[1]GlaxoSmithKline
[2]Unità di Farmacologia Medica, Policlinico G.B. Rossi, Verona

PAROLE CHIAVE
Pharmacovigilance
Antiepilettic drugs
Adverse drug reaction
Drug utilization

Abstract

Objective: To analyse the safety profile of individual antiepileptic drugs (AEDs) in an Italian spontaneous reporting database over a 16-year period (January 1989-June 2005).

Methods: The data on AEDs were obtained from the database of the Italian Interregional Group of Pharmacovigilance (GIF). This database collects all spontaneous reports of suspected ADRs from six Italian regions: Veneto and Autonomous District of Trento, Lombardia, Sicilia, Emilia Romagna, and Friuli Venezia Giulia, which are the principal contributors to the Italian spontaneous surveillance system. Reports associated with AEDs were selected and only reports with a certain, probable or possible causality assessment (according to WHO criteria) were included. Only AEDs associated with at least 30 reports were considered. Toxicity profiles of individual AEDs were described and compared. Individual AEDs consumption data (Daily Defined Dose/ 1000 inhabitants/ day), referred to the GIF area and to the whole of Italy during the 5-year period 2000-2004, were derived from drug sales data.

Results: In the GIF database 37,906 reports (up to June, 30 2005) were present; 666 of them (1.76%) were associated with at least one AED. The most reported AED was carbamazepine (208 reports) followed by phenobarbital (98) and gabapentin (80). During the period 2000-2004, phenobarbital was the most used AED in the GIF area (2.85 DDD/ 1000 inhabitants/ day) followed by carbamazepine (1.81) and valproate (1.16). In the same period, vigabatrin was associated with the highest reporting rate (186 reports/DDD per 1000 inhabitants per day) followed by oxcarbazepine (154) and gabapentin (110). Considering only the serious reports, vigabatrin maintains the highest rate (186) followed by oxcarbazepine (100) and phenytoin (76). The distribution of ADRs was significantly different ($p<0.01$) within each system organ class and these differences were related to different AEDs. The most frequently reported ADRs involved the skin. Phenobarbital, lamotrigine, carbamazepine, and phenytoin had the highest percentage of skin reactions (69%, 67% and 60% respectively). Many haematological reactions were reported for each AED; the highest percentage was related to valproate (25%). Vigabatrin was associated with the highest percentage of reactions related to hearing, vision and other senses (97%). Phenytoin and valproate had the highest percentage of hepatic reactions (30% and 20%), whereas gabapentin of nervous system, psychiatric and urinary reactions (26%, 21% and 14%) and phenobarbital of musculoskeletal reactions (13%).

Conclusions: Clinicians should take into account the differences in the toxicity profiles to tailor each antiepileptic treatment to individual patients' characteristics.

Corrispondenza: Maria Luisa Iorio, e-mail: miorio@amgen.com

Introduzione

L'epilessia è definita come una condizione cronica neurologica caratterizzata da crisi ricorrenti [1]. È uno dei disordini neurologici gravi più comuni in tutto il mondo; nei Paesi sviluppati l'incidenza varia da 30 a 50 per 1000 abitanti per anno (prevalenza 6-8 per 1000 abitanti; incidenza cumulativa 3%) [2, 3]. In Italia l'incidenza dell'epilessia è stata stimata pari a circa 40 per 100.000 abitanti per anno, e la prevalenza va da 1,5 a 6,4 per 100.00 abitanti [4]. La malattia può insorgere a qualsiasi età, tuttavia l'incidenza è più alta durante i primi anni di vita e nella popolazione anziana [5]. Perciò l'epilessia è un problema di grande rilevanza all'interno della società, e in Italia è riconosciuta come "malattia sociale" dal 1965 [6].

Il trattamento farmacologico dell'epilessia è complesso; i farmaci antiepilettici vengono scelti in base al tipo di crisi e di sindrome epilettica, all'efficacia, al profilo di tossicità e al costo [7]. Sebbene molte persone affette da epilessia siano trattate con successo con uno degli oltre 20 farmaci attualmente disponibili sul mercato, dal 20 al 30% dei pazienti continua ad avere crisi nonostante l'utilizzo di antiepilettici sia da soli che in associazione [1, 8]. Nel caso in cui il trattamento farmacologico dovesse fallire si potrebbe prendere in considerazione la chirurgia, ma questa è limitata a specifici gruppi di pazienti. La terapia farmacologica resta quindi il punto di forza del trattamento della malattia [9].

I farmaci antiepilettici sono tra gli agenti attivi a livello centrale prescritti più comunemente [10]. In Italia nel 2004 sono stati classificati tra le 6 più prescritte categorie di farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale [11]. Ciò è dovuto anche al fatto che alcuni farmaci antiepilettici sono largamente utilizzati per trattare malattie diverse dall'epilessia, come emicrania, dolore neuropatico, disturbo bipolare, ansia e molte altre [5]. Fino agli inizi degli anni '90 erano disponibili solamente 6 composti (fenobarbital, primidone, fenitoina, etosuccimmide, carbamazepina e valproato). Questi farmaci hanno dei limiti di farmacocinetica, un potenziale teratogenico e un effetto negativo sulle funzioni cognitive che deteriorano la qualità della vita e ne limitano l'uso in alcuni soggetti. Inoltre il 20-30% dei pazienti sono refrattari a questi farmaci [12]. Lo sviluppo dal 1991 di dieci nuovi farmaci antiepilettici (felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, topiramato, tiagabina, vigabatrin e zonisamide) ha esteso le opzioni di trattamento [5]. Sembra che i cosiddetti antiepilettici "di nuova generazione" siano meglio tollerati, interagiscano meno con altri farmaci, abbiano meccanismi di azione unici e un più ampio spettro, e inoltre sembra che diano meno effetti avversi a livello cognitivo rispetto agli antiepilettici "di vecchia generazione" [12]. In definitiva, ciascuno dei farmaci antiepilettici ora disponibili si differenzia dagli altri per proprietà farmacologiche, spettro di efficacia, profilo di tossicità, potenziali interazioni e costo. Una maggiore disponibilità delle opzioni di trattamento può complicare la gestione della terapia, ma può anche offrire nuove opportunità per individualizzare il trattamento. Sebbene in molte situazioni la prima generazione di antiepilettici rappresenti ancora la scelta migliore, c'è un aumento delle evidenze che dimostrano che in molte condizioni gli agenti più nuovi possono essere utilizzati anche come trattamento iniziale [5, 10]. Un farmaco antiepilettico ideale deve essere efficace nel ridurre l'ipereccitabilità neuronale, ma deve anche garantire un rapporto bilanciato tra controllo delle crisi e rischio di effetti avversi fastidiosi o gravi [7]. Gli effetti avversi dei farmaci antiepilettici sono comuni, possono avere un impatto considerevole sulla qualità di vita, possono essere potenzialmente fatali e contribuire all'insuccesso del trattamento in oltre il 40% dei pazienti [13]. Gli effetti avversi dei farmaci antiepilettici possono essere reversibili e dose-dipendenti (come atassia, sedazione, vertigini, disfunzioni cognitive), cronici e non rapidamente reversibili (come cambiamenti del peso corporeo, irsutismo, iperplasia gengivale) e idiosincratici (come eruzioni cutanee, discrasia ematica, tossicità epatica) [10].

Il profilo di tollerabilità dei farmaci antiepilettici disponibili sul mercato differisce sostanzialmente tra un farmaco e l'altro e diventa spesso un fattore determinante nella scelta terapeutica, poiché i valori di efficacia mostrati dalla maggior parte degli antiepilettici sono simili. Ma decidere quale farmaco abbia il miglior profilo di sicurezza non è sempre facile [13]. I trial clinici non hanno fornito informazioni conclusive sul rapporto rischio/beneficio dei singoli antiepilettici di nuova generazione [7]. Nei trial

clinici condotti finora i nuovi farmaci antiepilettici sono stati studiati come terapia aggiuntiva, paragonata con la monoterapia tradizionale. Sebbene questi studi abbiano fornito utili informazioni sulla loro efficacia e sicurezza, fino ad oggi non sono stati disegnati trial che abbiano messo direttamente a confronto tra loro i nuovi antiepilettici [7]. Inoltre mancano studi farmacoepidemiologici sistematici che indaghino le reazioni avverse dei farmaci antiepilettici, il che rende difficile poterne valutare accuratamente l'incidenza [15]. Al momento, valori di incidenza degli eventi avversi dei farmaci antiepilettici sono stati riportati in ottanta trial randomizzati controllati (RCT), tuttavia da questi studi non sono emerse evidenze certe e convincenti per trarre conclusioni definitive [9].
Una fonte alternativa di evidenze è costituita dagli studi osservazionali *post-marketing*. Una sorveglianza *post-marketing* attenta e prolungata è essenziale per rilevare effetti avversi rari o cronici che non possono essere evidenziati durante la fase clinica *pre-marketing* [16]. Sebbene gli studi *post-marketing* abbiano diversi limiti, presentano anche punti di forza che supportano gli RCT. Tali studi hanno il vantaggio di fornire una numerosità alta di pazienti ed essere maggiormente rappresentativi della popolazione nell'ambito della pratica clinica quotidiana [7]. La scoperta di rari effetti idiosincratici dei farmaci recentemente immessi in commercio è una funzione critica della sorveglianza *post-marketing*. Anche tra i farmaci antiepilettici esistono molti esempi di gravi eventi avversi che sono stati rilevati solo nel periodo successivo alla commercializzazione (insufficienza epatica e pancreatite causate da acido valproico, anemia aplastica e insufficienza epatica da felbamato, difetti del campo visivo da vigabatrin) [17].

Scopo del progetto

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare il profilo di sicurezza di ciascun farmaco antiepilettico all'interno di un database italiano di segnalazione spontanea durante un periodo di circa 17 anni (gennaio 1988 - giugno 2005).

Metodi

In questo studio è stato analizzato il database del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF). Questo database raccoglie tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) provenienti da cinque regioni italiane: Veneto (dal 1988), Lombardia (dal 1993), Sicilia (dal 1996), Emilia Romagna (dal 2000), Friuli Venezia Giulia (dal 2003); e dalla Provincia Autonoma di Trento (dal 1988). Quest'area aveva una popolazione di circa 24 milioni di abitanti nel periodo dello studio (circa il 43% della popolazione italiana) e produce più del 60% di tutte le segnalazioni spontanee italiane.
Sono stati selezionati all'interno del database del GIF i report correlati con i farmaci antiepilettici (codice ATC N03A). Sono stati considerati solo gli antiepilettici con almeno 30 report ciascuno. Nel database del GIF ogni segnalazione è classificata secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la valutazione del nesso di causalità [18]. In quest'analisi sono state incluse solo le segnalazioni con nesso di causalità certo, probabile o possibile.
I farmaci sono classificati secondo il sistema Italiano Codifa collegato alla classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) e le reazioni secondo la *Adverse Reaction Terminology* dell'OMS (WHO-ART). Una segnalazione viene considerata grave se contiene almeno una reazione fatale, pericolosa per la vita, che ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione,o ha causato una invalidità permanente, o se contiene una ADR inserita nella "*Critical Term List*" dell'OMS [19].
I dati nazionali e regionali di vendita dei farmaci antiepilettici (di marca e generici) relativi a un periodo di 5 anni, dal 2000 al 2004, sono stati forniti dall'*Institute for Medical Statistics (IMS) Health* o estrapolati da database interni di GSK. Il consumo dei farmaci antiepilettici è stato espresso come dose giornaliera definita (DDD) per 1000 abitanti per giorno. Le informazioni sulla popolazione a livello nazionale e regionale sono state recuperate dal sito web dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT).
I profili di tossicità dei farmaci antiepilettici sono stati confrontati con gli altri usando il test del Chi quadro (χ^2) per le analisi statistiche.

Risultati

Nel database del GIF erano presenti 37.906 segnalazioni (fino al 30 giugno 2005); 6.131 di queste (16,1%) erano relative a vaccini.
Seicentosessantasei segnalazioni (1,76%) erano riferite ad almeno un farmaco antiepilettico; 645 di queste (96,8%) riportavano solo un farmaco antiepilettico sospetto, 20 riportavano 2 antiepilettici sospetti e una ne riportava 3. Il farmaco antiepilettico segnalato più frequentemente è stato la carbamazepina (208 report, 61,2% di ADR gravi) seguito dal fenobarbital (98, 73,2% di ADR gravi) e dal gabapentin (80, 31,3% di ADR gravi) (**Tabella 1**). Tra gli antiepilettici considerati, il fenobarbital è risultato il farmaco più utilizzato nell'area del GIF (2,64 DDD/1000 abitanti x die), seguito da carbamazepina (1,77) e dal valproato (1,15) durante il periodo 2000-2004 (**Tabella 2**). Durante lo stesso periodo il consumo nazionale di antiepilettici ha avuto un andamento simile (**Figura 1**). La **figura 2** mostra il "*reporting rate*" (numero di report/DDD per 1000 abitanti per die) di tutti gli effetti avversi per ciascun farmaco antiepilettico considerato nel periodo dal 2000 al 2004: il vigabatrin (VGB) aveva il valore più alto (186), seguito da oxcarbazepina (OXC) (154), gabapentin (GBP) (110), fenitoina (PHT) (84), lamotrigina (LTG) (83), carbamazepina (CBZ) (59), acido valproico (VPA) (34) e fenobarbital (PB) (16). Considerando solo i report gravi, il VGB mantiene la percentuale più alta (186), seguito da OXC (100), PHT (76), CBZ (42), GBP (29), LTG (26), VPA (22) e PB (11).
La **tabella 3** mostra la distribuzione dei profili di tossicità secondo la classificazione in classi sistemico-organiche (SOC). La distribuzione delle ADR è risultata significativamente diversa ($p < 0,01$) all'interno di ciascuna SOC e di ciascun farmaco. PB, LTG e CBZ mostravano la maggiore percentuale di reazioni cutanee (rispettivamente 69, 67 e 60%), molto più alta rispetto agli altri antiepilettici.
Sono state riportate molte reazioni ematologiche per ciascun farmaco antiepilettico (la percentuale più alta era relativa all'acido valproico (25%). VGB è risultato il farmaco più coinvolto nelle reazioni a carico degli organi di senso (97%).
PHT e VPA avevano la percentuale maggiore di reazioni epatiche (30 e 20%), mentre GBP di reazioni dei sistemi nervoso, psichiatrico e urinario (26, 21 e 14%) e PB di reazioni muscolo-scheletriche (13%).

Tabella 1 Report di ADR attribuite a farmaci antiepilettici* nell'area del GIF, gennaio 1988 - giugno 2005

Farmaco	Report N (% gravi)	Donne %	Età media (anni ± DS)	Report in pazienti <15 aa %
Carbamazepina	208 (62,5%)	59,9%	49,0±23,9	11,1%
Fenobarbital	98 (61,2%)	42,3%	48,6±21,9	13,3%
Gabapentin	80 (31,3%)	70,9%	61,3±16,5	1,3%
Fenitoina	56 (73,2%)	61,8%	54,2±21,4	5,4%
Acido valproico	55 (63,6%)	50,0%	34,0±23,2	30,9%
Lamotrigina	51 (39,2%)	70,6%	37,3±22,1	17,6%
Oxcarbazepina	43 (62,8%)	50,0%	54,2±22,1	2,3%
Vigabatrin	35 (97,1%)	55,9%	37,8±15,4	5,7%

**Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR.*

Tabella 2 Consumo dei farmaci antiepilettici* nell'area del GIF, 2000-2004

	DDD	DDD/1000 abitanti x die	DDD	DDD/1000 abitanti x die
	Area GIF	Area GIF	Italia	Italia
Carbamazepina	18.864.631	1,77	78.366.543	1,81
Fenobarbital	16.812.582	2,64	116.890.351	2,85
Gabapentin	10.261.770	0,63	27.748.816	0,69
Fenitoina	4.877.024	0,37	16.307.203	0,40
Acido valproico	15.186.485	1,15	28.520.300	1,16
Lamotrigina	2.537.506	0,23	10.069.248	0,25
Oxcarbazepina	1.410.012	0,26	11.547.273	0,28
Vigabatrin	626.895	0,07	3.095.088	0,07

**Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. DDD = dose giornaliera definita. Fonte: i dati di vendita di tutti i farmaci sono stati forniti dall'IMS oppure estrapolati da dati interni di GSK.*

Considerando le ADR cutanee gravi, sono stati riportati 13 casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) correlati a CBZ, 10 a PB, 7 a PHT e 4 a LTG; 7 casi di necrolisi epidermica tossica (TEN) correlati a PB, 2 a OXC e 1 a CBZ, PHT, LTG e GBP. Sono stati segnalati anche 6 casi di eritema multiforme (EM) associati a CBZ e 5 a LTG (**Tabella 4**). Tra le altre ADR cutanee riportate c'erano dermatite esfoliativa (8), esfoliazione della cute (6), eruzione bollosa (3), reazione di fotosensibilità (1).

Figura 1
Consumo dei singoli farmaci antiepilettici nell'area del GIF paragonato con il consumo nazionale, 2000-2004

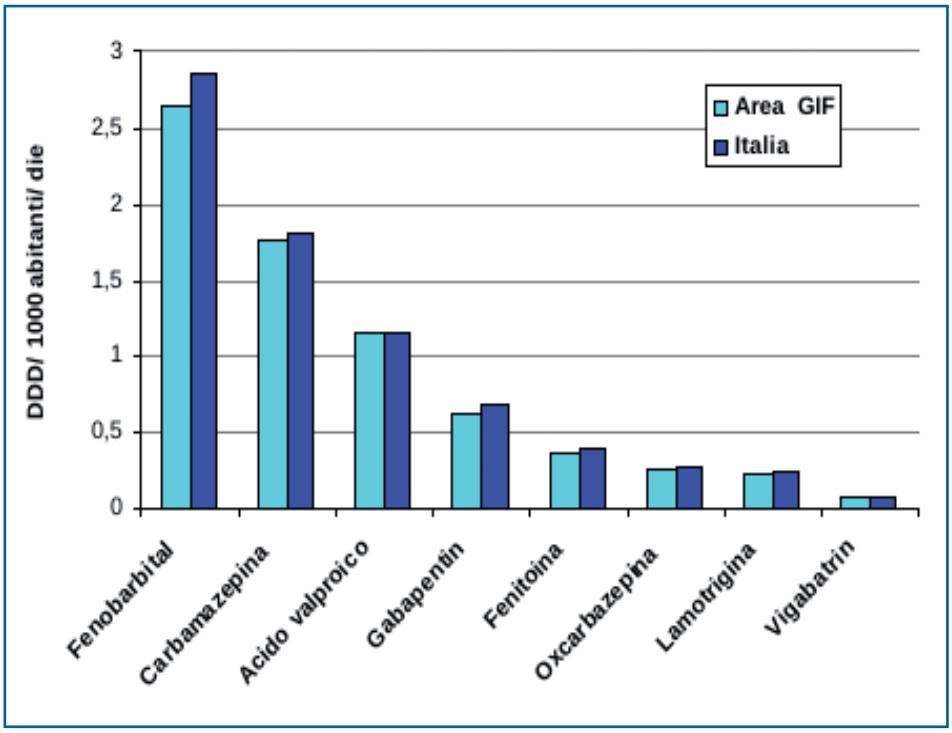
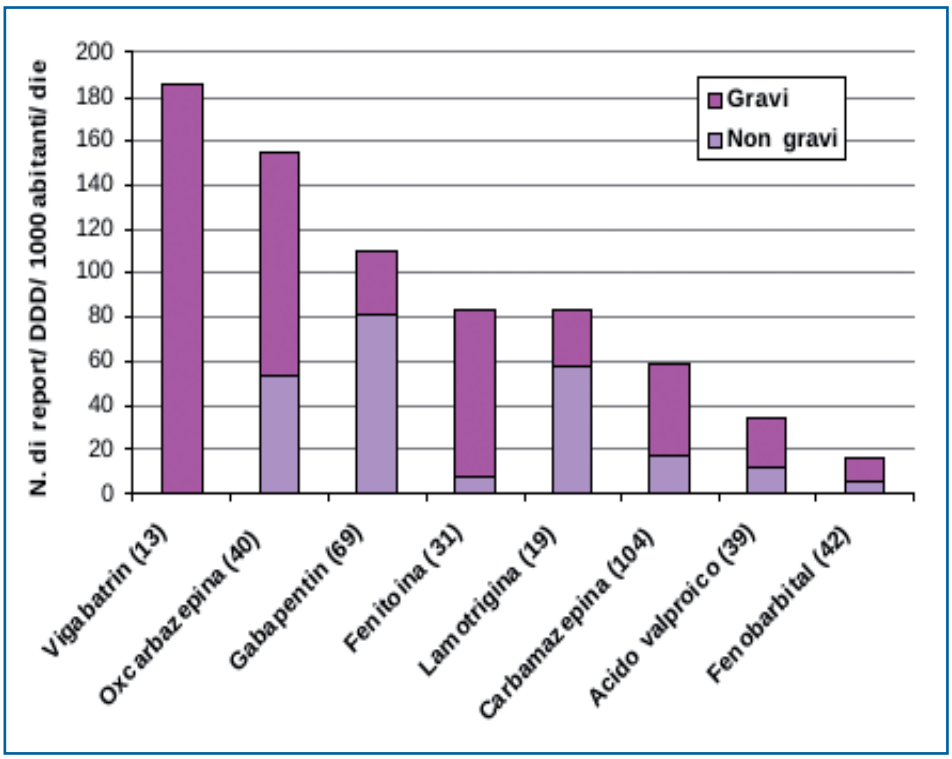


Figura 2
"*Reporting rate*" delle ADR gravi e non gravi dei singoli farmaci antiepilettici nell'area del GIF, 2000-2004 (in parentesi è riportato il numero totale dei report)



Le reazioni ematologiche sono state le ADR segnalate più frequentemente dopo le reazioni cutanee (92 casi, 15% delle segnalazioni totali). Reazioni ematologiche gravi sono state associate a ciascun antiepilettico considerato, tranne a VGB (**Tabella 5**). Alla PHT sono stati correlati 17 report di ADR che hanno coinvolto il sistema epatico, inclusi 9 casi di epatite, 1 di insufficienza epatica e uno di danno epatocellulare. Ci sono state 11 segnalazioni di ADR epatiche associate a VPA, incluso un caso di coma e 8 casi di epatite.

Tabella 3 Distribuzione dei profili di tossicità dei farmaci antiepilettici*. secondo il numero di report presenti nel database del GIF, gennaio 1988-giugno 2005

Classe sistemico-organica	Carbamazepina	Fenobarbital	Gabapentin	Fenitoina	Valproato	Lamotrigina	Oxcarbazepina	Vigabatrin
Totale[a]	208	98	80	56	55	51	43	35
Cutanea[b]	124 (60%)	68 (69%)	20 (25%)	30 (54%)	14 (25%)	34 (67%)	11 (26%)	0
Ematologica[b]	38 (18%)	12 (12%)	4 (5%)	10 (18%)	14 (25%)	5 (10%)	9 (21%)	0
Endocrino-metabolica[b]	12 (6%)	1 (1%)	4 (5%)	4 (7%)	7 (13%)	0	14 (33%)	0
Epatica e biliare[b]	17 (8%)	6 (6%)	3 (4%)	17 (30%)	11 (20%)	3 (6%)	1 (2%)	0
Organi di senso[b]	3 (1%)	0	3 (4%)	0	3 (5%)	3 (6%)	1 (2%)	34 (97%)
Nervosa[b]	16 (8%)	2 (2%)	21 (26%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (8%)	6 (14%)	1 (3%)
Psichiatrica[b]	6 (3%)	0	17 (21%)	0	3 (5%)	2 (4%)	5 (12%)	2 (6%)
Muscolo-scheletrica[b]	4 (2%)	13 (13%)	3 (4%)	2 (4%)	0	2 (4%)	1 (2%)	0
Urinaria[b]	11 (5%)	1 (1%)	11 (14%)	1 (2%)	3 (5%)	2 (4%)	3 (7%)	0
Altre[b, c]	14 (7%)	2 (2%)	10 (13%)	2 (4%)	4 (7%)	0	1 (2%)	0

** Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. [a]Un report può contenere reazioni avverse che coinvolgono più organi o apparati; più eventi correlati alla stessa SOC sono stati conteggiati come uno solo. [b]Differenze significative (χ^2 test, $p < 0,01$) tra i farmaci nei report che si riferiscono a questa SOC. [c]Le reazioni a carico dell'apparato cardiovascolare, fetale, respiratorio e le neoplasie rappresentano non più del 4% delle segnalazioni totali da antiepilettici; sono state incluse in questo gruppo anche le reazioni che coinvolgono disordini generali e l'apparato gastrointestinale.*

Tabella 4 Numero totale dei report di ADR cutanee (e in particolare di SJS, TEN, EM) associati ad ogni singolo farmaco antiepilettico* nel database del GIF, gennaio 1988 – giugno 2005

	Report di ADR cutanee			
	Totale (% gravi)	Casi di SJS	Casi di TEN	Casi di EM
CBZ	124 (21%)	13	1	6
PB	68 (38%)	10	7	5
GBP	20 (5%)	0	1	0
PHT	30 (43%)	7	1	2
VPA	14 (14%)	0	0	2
LTG	34 (24%)	4	1	1
OXC	11 (27%)	0	2	0
VGB	0	0	0	0
Totale	301 (26%)	34	13	16

**Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. CBZ = carbamazepina, PB = fenobarbital, GBP = gabapentin, PHT = fenitoina, VPA = acido valproico, LTG = lamotrigina, OXC = oxcarbazepina, VGB = vigabatrin, SJS = Sindrome di Stevens-Johnson, TEN = Necrolisi epidermica tossica, EM = Eritema multiforme.*

Tabella 5 Gravi ADR ematologiche correlate ad ogni singolo farmaco antiepilettico* nel database del GIF, gennaio 1988-giugno 2005

	CBZ	PB	GBP	PHT	VPA	LTG	OXC
Agranulocitosi	1			1	1		
Depressione midollare					1		1
Aplasia midollare				1			
Granulocitopenia	5	3		1	4		
Emolisi	1						
Leucopenia	14	2	2	1	1		3
Porpora	5	2		2	3	1	2
Trombocitopenia	9			1	5		3
Pancitopenia	3						
Aumento protrombina						1	

**Sono stati inclusi solo i farmaci antiepilettici associati ad almeno 30 report di ADR. CBZ = carbamazepina, PB = fenobarbital, GBP = gabapentin, PHT = fenitoina, VPA = acido valproico, LTG = lamotrigina, OXC = oxcarbazepina, VGB = vigabatrin, SJS = Sindrome di Stevens-Johnson, TEN = Necrolisi epidermica tossica, EM = Eritema multiforme*

Dodici segnalazioni di ADR sono state correlate complessivamente a OXC, 9 delle quali riportavano iponatremia (di cui 8 riferite a pazienti di oltre 65 anni) e 2 inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).
Nella quasi totalità dei report (31 su 34) associati a VGB sono state segnalate ADR che hanno coinvolto la vista e sono state quasi tutte gravi: 30 casi di difetti del campo visivo e 1 di neurite ottica. Il maggior numero di segnalazioni correlate a GBP ha coinvolto il sistema nervoso: 21, di cui solo 5 gravi (2 casi di ipercinesia, 1 di discinesia, 1 di ipocinesia, 1 di convulsioni).
Diciassette segnalazioni di reazioni psichiatriche sono state associate a GBP, solo 3 di queste erano gravi: 2 di allucinazioni e 1 di tentativo di suicidio.
GBP aveva anche una percentuale decisamente alta (14%) di reazioni avverse urinarie (3 casi di edema facciale e uno di insufficienza renale acuta). Tra gli eventi non gravi sono stati riportati 3 casi di pollachiuria, 1 di disuria e 1 di oliguria.
Va inoltre notato che il PB aveva una percentuale elevata (13%) di ADR muscolo-scheletriche (9 report, 6 gravi). Le reazioni segnalate includevano 5 casi di malattia di Dupuytren.

Discussione

La proporzione di pazienti che ha sperimentato effetti avversi in seguito a terapia antiepilettica va da meno del 10% a oltre il 70%, a seconda del metodo di studio, delle caratteristiche dei pazienti, del dosaggio e della durata del follow up [20]. I farmaci antiepilettici sono simili in termini di efficacia, mentre il profilo di tollerabilità varia tra l'uno e l'altro e può diventare il fattore determinante in base al quale scegliere quale molecola utilizzare nel singolo paziente. In alcuni studi è stato suggerito che i farmaci antiepilettici più recenti siano complessivamente meglio tollerati di quelli più vecchi, ma tale affermazione va considerata con cautela [21] dal momento che gli studi clinici non hanno fornito informazioni conclusive per una valutazione comparativa del loro rapporto beneficio-rischio [7]. Data la scarsa disponilità di dati farmacoepidemiologici provenienti da studi sistematici, non è possibile conoscere l'incidenza precisa degli eventi avversi associati ai farmaci antiepilettici [15]. Inoltre, l'esposizione clinica ai farmaci più nuovi è ancora relativamente limitata e l'esperienza dimostra che possono essere necessari molti anni prima di scoprire importanti effetti collaterali [20].
Gli studi di sorveglianza *post-marketing* possono rappresentare un'importante fonte alternativa di dati, soprattutto per quanto riguarda la rilevazione di un segnale relativo a nuova ADR. Attraverso i dati provenienti dai sistemi di segnalazione spontanea non è possibile ottenere il valore esatto dell'incidenza degli effetti avversi a causa di vari fattori confondenti e della sottosegnalazione, principale limite di questi sistemi. Tuttavia questo tipo di dati non dovrebbe essere completamente ignorato. Quando i dati di consumo sono disponibili e il tasso di segnalazione è adeguato, si ritiene accettabile confrontare i profili beneficio-rischio di farmaci che appartengono alla stessa classe terapeutica, hanno indicazioni simili, sono commercializzati nello stesso Paese in un periodo di tempo paragonabile [13, 22]. In queste condizioni si può assumere che il grado di sottosegnalazione sia dello stesso ordine di grandezza [24].
La nostra analisi delle segnalazioni spontanee raccolte nel database del GIF durante un periodo di 17 anni (gennaio 1988 – giugno 2005) e associate all'uso di 8 farmaci antiepilettici selezionati, mostra un differente profilo di sicurezza per ciascuno di questi farmaci, come riportato in letteratura *[25]*. Nel periodo dal 2000 al 2004, i dati di segnalazione spontanea messi in relazione con i dati di consumo durante gli stessi anni, mostrano notevoli variazioni del tasso di segnalazione tra i singoli farmaci antiepilettici. I valori più alti di "*reporting rate*" sono stati associati a VGB, OXC e GBP. Tuttavia questi dati vanno interpretati con cautela poiché possono essere influenzati da molti fattori (tempo di commercializzazione, diverso tasso di sottosegnalazione, effetto Weber - tasso di segnalazione maggiore subito dopo la commercializzazione di un nuovo prodotto).
Nel database del GIF, come per altre categorie di farmaci [26], le reazioni avverse segnalate più frequentemente per i farmaci antiepilettici erano quelle a carico della cute; PB (69%), LTG (67%), CBZ (60%) e PHT (54%) erano i farmaci più coinvolti

in questo tipo di reazioni. Le reazioni cutanee indotte da antiepilettici sono un effetto idiosincratico ampiamente riconosciuto e una delle sfide della terapia antiepilettica più difficili da vincere. La valutazione epidemiologica è complicata dalla mancanza di consenso sulla segnalazione e sulla classificazione sistematica di questo tipo di reazioni. Sulla base delle implicazioni terapeutiche, è stata proposta una suddivisione delle ADR cutanee in tre categorie:

1) reazioni lievi come esantema, orticaria, alopecia, pigmentazione, eruzione fissa, fotosensibilità, reazione di tipo lichenoide e reazione bollosa;
2) reazioni moderate/gravi che comprendono dermatite esfoliativa, vasculite ed eritema nodoso;
3) reazioni complesse gravi, che includono: eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) [27].

Tutte le reazioni cutanee segnalate nel database del GIF sono citate in letteratura tra le più comuni e sono state correlate con i farmaci antiepilettici in un grande numero di case report e di studi. Pelekanos et al. [28] hanno osservato che esantemi e orticarie rappresentano il 65% di tutte le eruzioni cutanee causate da antiepilettici e le percentuali associate a CBZ, PB e PHT sono simili, con frequenze variabili tra il 2,5 e il 6%. Nel database del GIF, PB e PHT mostravano le percentuali più alte di reazioni cutanee gravi (rispettivamente 38% e 43%); in particolare SJS e TEN erano maggiormente associate a PB (17 casi, 17,3% delle segnalazioni totali), CBZ (14 casi, 6,7%), PHT (8 casi, 14,3%) e LTG (5 casi, 9%). Un caso di SJS ha causato ospedalizzazione e un altro ha avuto esito fatale, 2 casi di TEN hanno richiesto ospedalizzazione e 5 casi hanno avuto esito fatale. Sia la SJS che la TEN sono gravi malattie potenzialmente fatali della cute e delle mucose che condividono caratteristiche cliniche e istopatologiche, ma variano nell'estensione del coinvolgimento epidermico (meno del 10% della superficie corporea nella SJS e più del 30% nella TEN). La stima dell'incidenza della TEN va da 0,4 a 1,2 casi per milione di persone-anno e quella della SJS da 1 a 6 casi per milione di persone-anno. La morte sopraggiunge in più del 18% dei pazienti con SJS e in più del 50% dei pazienti con TEN. La SJS e la TEN hanno in genere eziologia farmaco-correlata; sono più di 100 i farmaci correlati allo sviluppo di queste patologie, compresi i farmaci antiepilettici, specialmente PB, CBZ, PHT e LTG [29-35].

Nel primo studio caso-controllo condotto per valutare il rischio relativo di SJS o TEN associato ai diversi farmaci antiepilettici, PB è risultato il terzo farmaco più implicato immediatamente seguito da CBZ, VPA e PHT *[30]*. Il follow up di questo studio ha confermato che gli antiepilettici aumentano il rischio di SJS e TEN e che questo rischio è in gran parte limitato alle prime 8 settimane di terapia [32]. Questi dati sono stati confermati anche dal recente studio di Mockenaupt et al. [29]. Gli autori hanno osservato che più del 90% dei casi di SJS e TEN è comparso nei primi 63 giorni di trattamento e hanno valutato che il rischio di SJS e TEN per CBZ, LTG, PHT e PB varia tra 1 e 10 per 1000 nuovi utilizzatori. L'incidenza per 10.000 anni-persona su tutti gli utilizzatori era di un ordine di grandezza simile per CBZ, LTG, PB, PHT (rispettivamente 0,5, 1,8, 1,3 e 1,2) ed era più bassa per VPA (0,1). I medici, quando prescrivono CBZ, LTG, PB e PHT, dovrebbero avvisare i loro pazienti di riferire tempestivamente la comparsa di eventuali segni e sintomi durante questo periodo ad alto rischio *[29]*.

Nel database del GIF non era presente nessuna segnalazione di SJS o TEN da VPA, mentre un caso di TEN ad esito fatale era correlato a GBP. Dalla letteratura VPA sembra implicato in queste patologie solo quando si utilizza come terapia aggiuntiva LTG [34], di cui va ad aumentare le concentrazioni plasmatiche agendo da inibitore enzimatico. Non si conosce nessun caso di reazioni cutanee gravi causate da GBP [36-38]. Nell'RCP italiano del gabapentin SJS e TEN non sono riportate, mentre in quello americano la SJS viene elencata tra gli eventi avversi segnalati durante l'esperienza *post-marketing*. Tuttavia, per nostra conoscenza non ci sono ulteriori informazioni disponibili.

Nel database del GIF le ADR ematologiche, dopo quelle cutanee, erano le reazioni avverse da antiepilettici segnalate più frequentemente. Sono state segnalate reazioni ematologiche gravi per ciascuno dei farmaci antiepilettici selezionati, tranne che per il VGB. Il più alto numero di segnalazioni era associato a CBZ; le ADR più frequenti in-

cludevano leucopenia seguita da trombocitopenia. Un caso di agranulocitosi ha avuto esito fatale, mentre non ci sono stati casi di anemia aplastica. In letteratura gli antiepilettici sono stati associati raramente a reazioni ematologiche gravi, tra queste le più citate sono l'anemia aplastica, l'agranulocitosi e la trombocitopenia [39]. Uno studio di coorte, condotto su 29.357 pazienti tra 10 e 74 anni d'età in terapia con CBZ, VPA, PHT o PB, ha mostrato una potenziale associazione tra discrasie ematiche e utilizzo di questi farmaci in 18 pazienti. La percentuale complessiva delle discrasie ematiche era di 3-4 per 100.000 prescrizioni e le percentuali non differivano tra i quattro farmaci. È noto che la leucopenia è comune nei pazienti in terapia con CBZ, si sviluppa in circa il 10% di questi individui, è asintomatica, transitoria e sembra essere dose-correlata. Ma in circa il 2% dei pazienti trattati con CBZ la leucopenia può essere persistente e non chiaramente correlata al dosaggio. La terapia con CBZ è stata associata anche a trombocitopenia, che a volte è transitoria durante le prime settimane di trattamento. Si stima che l'anemia aplastica nella popolazione generale abbia una frequenza di 2 per milione di anni-paziente. La frequenza dell'anemia aplastica e dell'agranulocitosi sembra essere 5-8 volte maggiore nei pazienti in terapia con CBZ rispetto alla popolazione generale e non sembra correlata al dosaggio. Nei pazienti trattati con CBZ viene raccomandato il monitoraggio ematologico [39] e il foglietto illustrativo contiene importanti *warning* riguardo al rischio di depressione midollare. Tuttavia, secondo parecchi studi è stata data troppa enfasi alla tossicità ematologica da CBZ e al rischio di reazioni avverse gravi che sarebbe in realtà basso: circa 1 su 200.000 per l'anemia aplastica, 1 su 700.000 per l'agranulocitosi e 1 su 450.000 per la morte connessa con questi eventi [41].

Nella nostra analisi il VPA aveva la proporzione maggiore di reazioni ematologiche e tra queste la più segnalata è stata la trombocitopenia; sono stati inoltre segnalati un caso di agranulocitosi e uno di depressione midollare. La trombocitopenia si manifesta in più del 31% dei pazienti trattati con VPA ed è generalmente moderata e dose-correlata; in alcuni è stata occasionalmente osservata insufficienza midollare ad esito fatale [39].Nel database del GIF erano presenti due casi di leucopenia associati a GBP; 3 casi di leucopenia, 2 di porpora, 3 di trombocitopenia e uno di depressione midollare associati a OXC. In letteratura sono pochi i dati disponibili sulle reazioni ematologiche causate da GBP [37], mentre non ci sono dati a riguardo relativi all'OXC.

Nella nostra analisi il VGB ha mostrato complessivamente la percentuale più alta di report gravi (97,1%); in quasi tutti si segnalava un deficit del campo visivo. Questi dati sono confermati dalla letteratura: circa il 30% dei pazienti in terapia con VGB è a rischio di difetti irreversibili del campo visivo con una frequenza minore nei bambini. Dovrebbero essere eseguiti test del campo visivo all'inizio della cura e a intervalli regolari durante il trattamento. I pazienti con difetti pre-esistenti dovuti ad altre cause non dovrebbero essere trattati con VGB *[42]*. L'impiego del farmaco è ora limitato agli spasmi infantili (sindrome di West) o, come ultima scelta, agli attacchi parziali refrattari. La restrizione del campo visivo indotta da VGB è stata segnalata per la prima volta nel 1993 e successivamente è stata confermata da altri autori [43-45], tuttavia molte domande sull'incidenza e sul meccanismo di questa associazione rimangono ancora senza risposta.

Tutti i farmaci antiepilettici, tranne GBP e VGB, sono sottoposti a metabolismo epatico e quindi il fegato è particolarmente vulnerabile alla tossicità indotta da questi farmaci. In uno studio recente, condotto analizzando i report contenuti nel database dell'OMS, gli antiepilettici sono risultati tra i farmaci maggiormente associati a morte per danni epatici insieme con gli analgesici, i farmaci anti-HIV e gli antibiotici. In particolare il VPA è risultato il terzo farmaco più associato, dopo paracetamolo e troglitazone [47]. L'epatotossicità da valproato è ormai ben nota, ma fu identificata solo 10 anni dopo la sua commercializzazione [17].

Nella nostra analisi abbiamo trovato reazioni avverse epatiche per ciascuno dei farmaci antiepilettici considerati, escluso il VGB. Il valproato e la fenitoina mostravano le percentuali più elevate (30 e 20% rispettivamente), seguiti dalla carbamazepina (8%). L'aumento degli enzimi epatici è stato segnalato per tutti gli antiepilettici selezionati ed era presente almeno una segnalazione di epatite per tutti, tranne che per OXC ed VGB.

Lievi aumenti degli enzimi epatici, di solito transitori e dose-correlati, possono comparire in più del 50% dei pazienti in terapia antiepilettica [39]. Valproato e felbamato (non incluso nel nostro studio) sono i farmaci antiepilettici associati più frequentemente ad episodi fatali di epatotossicità. Con VPA il rischio più elevato (1:500) è nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età con disordini neurologici complessi e in politerapia [48, 49]. L'incidenza diminuisce con l'età ed è pari a 1:37.000 nei pazienti adulti in monoterapia e a 1:12.000 per quelli in politerapia; gli eventi fatali oltre i 20 anni sono estremamente rari [20]. L'epatotossicità associata a valproato negli adulti è una diagnosi rara, ma potenzialmente severa: si presenta di solito durante i primi 2-3 mesi di terapia [39]. Il monitoraggio biochimico di routine purtroppo non riduce il rischio, perciò è importante che il paziente stesso sia in grado di identificare le manifestazioni cliniche iniziali, indici di possibile grave epatotossicità. Un aumento moderato degli enzimi epatici di solito non è preoccupante, ma richiede comunque vigilanza. L'utilizzo di VPA in presenza di malattie epatiche coesistenti è sconsigliato [46]. Sono stati segnalati occasionalmente casi di epatotossicità grave indotti anche da altri farmaci antiepilettici. Con PHT, CBZ, PB e LTG, danni a livello del fegato si presentano solitamente accompagnati da chiazze cutanee e da febbre nelle settimane iniziali del trattamento come componenti di una reazione di ipersensibilità [20]. Nei dati GIF, la fenitoina ha provocato in un caso insufficienza epatica ad esito fatale. L'incidenza di tossicità epatica correlata a PHT è sconosciuta, ma una volta sviluppata è fatale nel 10-38% dei pazienti [39]. La carbamazepina presenta un tasso di mortalità pari al 25% [25]. In due review [39, 46] l'epatotossicità grave non è stata associata con VGB, OXC e GBP. Nei nostri dati abbiamo trovato una segnalazione di epatite correlata con GBP. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), sia italiano che statunitense, come effetti avversi epatici sono riportate solamente le alterazioni dei test di funzionalità epatica e in letteratura abbiamo trovato soltanto due report di tossicità epatica acuta indotta da GBP [13]. Il meccanismo di epatotossicità indotta da GBP è sconosciuto, anche se è stato suggerito un meccanismo di tipo immunologico [51]. Il controllo ripetuto dei test di funzionalità epatica non è richiesto nei pazienti che assumono la maggior parte dei farmaci antiepilettici; si dovrebbe porre maggiore attenzione sul riconoscimento dei gruppi ad alto rischio e si dovrebbero fornire maggiori informazioni sui sintomi di un danno epatico incipiente [52].

Nella nostra analisi abbiamo osservato che la carbamazepina e l'oxcarbazepina, suo 10-cheto analogo, avevano un profilo di tossicità simile. La CBZ mostrava però una percentuale più alta di reazioni cutanee, mentre l'OXC di reazioni a livello del sistema endocrino. In letteratura l'incidenza dei rash cutanei appare più bassa con OXC che con CBZ; poiché i due farmaci hanno un'efficacia simile, OXC può essere un'alternativa utile alla CBZ nei casi di comparsa di rash cutanei [53-56]. Nel database GIF l'oxcarbazepina aveva la percentuale più elevata di reazioni avverse endocrino-metaboliche; erano presenti 9 segnalazioni di iponatremia (concentrazione serica di sodio <135 mEq/L), quasi tutte in pazienti >65 anni (6 segnalazioni associate a CBZ) e due segnalazioni di inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) (2 associate a CBZ). L'iponatremia sembra un problema comune della terapia con OXC, anche se può portare raramente a complicazioni gravi [15, 57, 58]. La SIADH è una causa ben nota di iponatremia; molti farmaci sono stati associati a questa sindrome, tra cui CBZ ed OXC [59-62]. La maggior parte dei pazienti con iponatremia indotta da CBZ o da OXC è asintomatica; in casi rari è stata segnalata intossicazione da acqua, che ha reso necessaria la sospensione della terapia. Il meccanismo attraverso cui CBZ o OXC possono indurre iponatremia non è stato ancora capito completamente; si è comunque ipotizzato che l'iponatremia indotta da OXC non sia attribuibile a SIADH [61, 63, 64]. L'incidenza riportata in letteratura di iponatremia associata a CBZ varia da 0 a 31% [61]. In un database di 2.026 pazienti trattati con OXC l'incidenza complessiva di iponatremia clinicamente rilevante era del 3,0%. Il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, nessun caso è stato osservato in bambini al di sotto dei 6 anni d'età. L'incidenza di iponatremia era di 0,4% nei bambini tra 6 e 17 anni, di 3,8% negli adulti tra 18 e 64 anni, e di 7,3% per quelli di 65 anni o più vecchi [63]. L'iponatremia sembra essere più frequente durante il trattamento con OXC, sebbene mancano dati dai trial clinici che paragonano direttamente la frequenza durante il trattamento con

CBZ [60]. Nella pratica clinica l'uso di OXC è stato associato più spesso (30/104 dei pazienti, 29%) a iponatremia rispetto all'uso di CBZ (64/479 pazienti, 14,4%) [65]. Nei pazienti in terapia con CBZ o con OXC si raccomanda un controllo periodico dei livelli serici e urinari di sodio, dell'osmolalità dell'urina e del peso corporeo per identificare in tempo i sintomi di una SIADH incipiente e prendere di conseguenza le giuste contromisure, come restrizione dei fluidi assunti o riduzione della dose di farmaco. Inoltre è stata suggerita in alcuni case report pubblicati anche una relazione tra l'utilizzo di VPA e la comparsa di iponatremia [67-69]. Si ritiene che l'acido valproico possa causare SIADH, sebbene il meccanismo di induzione non sia chiaro. Si raccomanda di monitorare i livelli serici di sodio nei pazienti in terapia cronica o con dosi elevate di VPA se si manifestano sintomi di intossicazione da acqua [59].
Nella nostra analisi il GBP è stato associato alla percentuale più alta di reazioni avverse a carico del sistema nervoso, in particolare atassia e vertigine. Gli eventi avversi neurologici da GBP sono frequenti e ben noti in letteratura [15, 37, 38, 70-72]. In uno studio osservazionale di coorte, condotto in Inghilterra utilizzando la tecnica del "*Prescription Event Monitoring*" (PEM), un sistema di *post-marketing surveillance* attivo, l'atassia è stata classificata come il sesto evento con il più alto tasso di incidenza nel primo mese di trattamento con GBP e nel 50% di questi casi era motivo di interruzione [37].
Per quanto riguarda gli eventi avversi psichiatrici, nella nostra analisi come nello studio PEM, erano il terzo gruppo di eventi più frequenti correlati a GBP. Nel database del GIF la sonnolenza era l'evento psichiatrico più frequente, seguito da confusione, agitazione e allucinazioni. Le allucinazioni sono state rilevate per la prima volta durante lo studio PEM sul GBP e in precedenza non erano elencate nell'RCP; sebbene riportate soltanto in un piccolo numero di pazienti, erano l'evento più spesso associato a interruzione del trattamento con GBP (70%) [37]. Anche se l'incidenza esatta degli effetti avversi psichiatrici del GBP non è nota, dai dati dei trial clinici non sembrano configurarsi come eventi comuni [15]. Per tali eventi è tuttavia difficile valutare se vadano attribuiti alla terapia con GBP, alle condizioni medico-sociali dei pazienti o ad altri farmaci concomitanti.
Il GBP è risultato anche il farmaco antiepilettico con la maggiore proporzione di ADR urinarie, tra cui è presente anche 1 caso di insufficienza renale acuta. Le reazioni avverse renali non sono elencate nell'RCP italiano del GBP, mentre sono incluse nell'RCP statunitense tra gli eventi osservati durante i trial clinici. Tra gli effetti avversi urinari non frequenti sono elencati: ematuria, disuria, poliuria, minzione frequente, cistite, ritenzione urinaria, incontinenza urinaria; fra quelli rari sono elencati: dolore renale, nocturia, calcoli renali, anuria, glicosuria, nefrosi, piuria ed anche insufficienza renale acuta.
Pochi report hanno descritto disfunzioni renali associate a GBP. Un singolo case report [73] ha descritto la comparsa di danno renale reversibile in un paziente trattato con GBP per 12 settimane; la disfunzione renale non era mai stata indicata prima come probabile effetto collaterale a insorgenza tardiva del GBP. Successivamente un altro case report [74] ha descritto un paziente che ha sviluppato disfunzione renale acuta reversibile dopo avere iniziato la terapia con GBP. Gli autori hanno ipotizzato che GBP può produrre un effetto cumulativo di vasocostrizione renale che può essere interrotto con la sospensione del farmaco. Poiché i fattori che predispongono a questo effetto sono poco chiari, è consigliabile monitorare con attenzione il dosaggio di GBP al fine di somministrare la dose efficace minima. L'uso concomitante con altri farmaci che interessano il flusso ematico renale dovrebbe essere intrapreso con cautela e i livelli serici di creatinina dovrebbero essere strettamente monitorati.
Infine, nel database del GIF il PB è risultato il farmaco antiepilettico più coinvolto nelle ADR riguardano il sistema muscolo-scheletrico abbiamo ricevuto 5 segnalazioni di malattia di Dupuytren relative a PB. Questa patologia è uno stato fibrotico progressivo che interessa la fascia palmare e digitale. Nell'RCP del PB i disordini del tessuto connettivo non vengono segnalati come possibili effetti collaterali avversi. Lo sviluppo delle contratture di Dupuytren è stato associato all'utilizzo dei farmaci antiepilettici in alcuni case report e studi retrospettivi [75-77]. Una correlazione tra la malattia di Dupuytren e l'epilessia è stato notata per la prima volta nel 1941 [78]. Succes-

sivamente molti studi hanno confermato quest'associazione, osservata specialmente con il fenobarbital, con un'incidenza molto variabile, dall'8 al 57% [78-80]. Nelle persone affette da epilessia si è osservata una maggiore incidenza di gonfiori delle articolazioni (42%) e noduli plantari dei piedi (malattia di Ledderhose) (30%), che suggerisce una propensione a condizioni fibrotiche croniche. Tali condizioni possono essere il risultato di una stimolazione degli anticonvulsivanti sui fattori di crescita tissutali [75]. Sebbene alcuni dati disponibili in letteratura mostrino una correlazione statisticamente significativa tra utilizzo di barbiturici e sviluppo di disordini del tessuto connettivo [76], questa correlazione non è mai stata spiegata adeguatamente e le evidenze fornite appaiono limitate e contraddittorie [79-82]. Inoltre, in un recente studio caso-controllo condotto nel Regno Unito, che ha utilizzato il "*General Practice Research Database*" (GPRD) [83], nessun farmaco antiepilettico è stato associato significativamente alla malattia di Dupuytren. Sono necessari ulteriori studi per capire l'eziologia e la patogenesi della malattia di Dupuytren ed il possibile ruolo dei farmaci antiepilettici.

Conclusioni

Dai dati di consumo presi in considerazione, la terapia antiepilettica sembra ancora principalmente affidata ai farmaci "di vecchia generazione". L'analisi dei dati di segnalazione spontanea raccolti nel database del GIF mostra un diverso profilo di tossicità per ciascun farmaco antiepilettico. I risultati ottenuti spesso non si discostano dai lavori pubblicati in letteratura. Alcune delle associazioni farmaco-reazione avversa discusse in questo lavoro (GBP e TEN, GBP e reazioni ematologiche, GBP e grave epatotossicità, GBP e reazioni dell'apparato urinario) non sono elencate nella scheda tecnica del prodotto o non sono state riportate altrove. I medici dovrebbero considerare con attenzione il diverso profilo di tossicità dei farmaci antiepilettici in modo da poter scegliere la terapia più adeguata in relazione alle caratteristiche individuali del singolo paziente.

Abbreviazioni

VPA= acido valproico, CBZ= carbamazepina, PHT= fenitoina, PB= fenobarbital, GBP= gabapentin, LTG= lamotrigina, OXC= oxcarbazepina, VGB= vigabatrin, ADR= reazione avversa da farmaci, GIF= gruppo interregionale di farmacovigilanza, DDD= dose giornaliera definita ("defined daily dose"), SOC= classe sistemico-organica ("system organ class"), RCT= studi clinici randomizzati controllati, SJS= sindrome di Stevens-Johnson, TEN= necrolisi epidermica tossica

Bibliografia

[1] Blume WT, Luder HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001; 42: 1212-1218.
[2] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia 1993; 34: 453-468.
[3] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia 1991; 32: 429-445.
[4] Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) Working Group. Manuale italiano di epilettologia. Ed. Piccin 1992; 334-339.
[5] LaRoche SM, Helmers SL. The New Antiepileptic Drugs Scientific Review. JAMA, 2004; 291: 605-614.
[6] D.M: del 5.1.1965, n 249 ai sensi D.P.R. dell'11.2.1961.
[7] Acharya NV, Pickering RM, Wilton L, Shakir SAW The safety and effectiveness of newer antiepileptics: a comparative postmarketing cohort study. J. Clin. Pharmacol 2005; 45: 385-393.
[8] French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of new onset epilepsy. Neurology 2004; 62: 1261-1273.
[9] Wilby J, Kainth A, Hawkinsmet N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9: 1-157.
[10] Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs; Epilepsia 2005; 46 (Suppl 4): 31-37.
[11] ISS, AIFA, CeVEAS, Azienda USL and Policlinico of Modena Working Group. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2004. OsMed, Min. Della Salute. Tav. B8.
[12] Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. Lancet Neurol 2004; 3: 618-621.
[13] Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand 2005; 112 (Suppl 181): 30-35.
[14] Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. Br Med J 1996; 313: 1169-1174.
[15] Wong Ian CK, Lhatoo Samden D. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. Drug safety 2000; 23: 35-56.
[16] Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. J Clin Pharmacol 2002; 53: 123-131.
[17] French JA. Postmarketing surveillance of new antiepileptic drugs: the tribulations of trials. Epilepsia 2002; 43: 951-955.

[18] Olsson S. Role of OMS programme on international drug monitoring in co-ordinating world-wide drug safety efforts. Drug Safety 1998; 19: 1-10.
[19] Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, OMS Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2000.
[20] Perucca E, Beghi E, Dulac O, et al. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. Epilepsy Res 2000; 41: 107-39.
[21] Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 531-543.
[22] Leone R, Venegoni M, Motola D, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials. An analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. Drug safety 2003; 26: 109-120.
[23] Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide. Results of spontaneous reporting from a northern Italian area Drug safety 2001; 24: 1081-1090.
[24] Pierfitte C, Bégaud B, Lagnaoui R, et al. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 329-331.
[25] Battino ZD, Dukes GMN, Perucca E, 2139. Antiepileptic drugs. in: Aronson JK, Dukes GMN, (Eds.), Meyler's side effects of drugs. Elsevier, Amsterdam 2000.
[26] Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. J Clin Pharmacol 1999; 48: 839-846.
[27] Ruble J, Matsuo F. Anticonvulsant-induced cutaneous reactions Incidence, mechanisms and management. CNS Drugs 1999; 12: 215-236.
[28] Pelekanos J, Camfield P, Camfield C, Gordon K. Immune-mediated rash due to antiepileptic drugs: clinical features and management. Epilepsia 1991; 32: 554-559.
[29] Mockenaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology 2005; 64: 1134-1138.
[30] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Steven-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. The NEJM 1995; 333: 1600-1607.
[31] Lin MS, Dai YS, Pwu RF, et al. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. Int Med J 2005; 35: 188-190.
[32] Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Steven-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. The Lancet 1999; 353: 2190-2194.
[33] Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous reactions. Clin in Dermatol 2005; 23: 171-181.
[34] Dunn N, Wilton L, Shakir S. Stevens-Johnson Syndrome and antiepileptics. The Lancet 1999; 354: 1033.
[35] Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Steven-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1990; 126: 43-47.
[36] Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial epilepsy. Neurology 1998; 51: 1282-1288.
[37] Wilton L, Shakir SA postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3100 patients in England. Epilepsia 2002; 43: 983-992.
[38] Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants comparative review of drug interactions and adverse effects. Drugs 2000; 60: 23-33.
[39] Arroyo S, de la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. Epilepsy research 2001; 47: 155-174.
[40] Blackbum SC, Oliart AD, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. Pharmacotherapy 1998; 18: 1277-1283.
[41] Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. Epilepsia 1987; 28 (Suppl. 3): S64-S70.
[42] Kalvianinen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. CNS Drugs 2001; 15: 217-230.
[43] Faedda MT, Giallonardo AT, Marchetti A, et al. Terapia con vigabatrin nelle epilessie parziali resistenti. G Neuropsicofarmacol 1993; 15: 105-108.
[44] Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. BMJ 1997; 314: 180-181.
[45] Wilton LV, Stephens MD, Mann RD. Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study. Br Med J 1999; 319: 1165-1166.
[46] Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. Seizure 2006; 15: 156-164.
[47] Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the OMS database. Digestive and liver disease 2006; 38: 33-38.
[48] König SA, Siemes H, Blazer F, et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. Epilepsia 1994; 35: 1005-1015.
[49] Bryant AE, Dreyfuss FE. Valproic acid hepatic fatalities III: US experience since 1986. Neurology 1996; 2: 465-469.
[50] Baldev KS, White-Scott S. Side effects of add-on gabapentin in individuals with epilepsy, mental retardation, and developmental disabilities. Epilepsia 1997; 38 (Suppl 8): 180.
[51] Lasso de la Vega MC, Zapater P, Such J, et al. Gabapentin-associated hepatotoxicity. American Journal of Gastroenterology 2001; 96: 3460-3461.
[52] Schmidt D, Siemes H. Role of liver function tests in monitoring anticonvulsant use. CNS Drugs 1998; 10: 321-328.
[53] Dam M, Ekberg R, Loyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. Epilepsy Res 1989; 3: 70-76.
[54] Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. Epilepsia 1994; 35(Suppl. 3): S23-S25.
[55] Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients on oxcarbazepine treatment. Acta Neurol Scand 1993; 87: 224-227.
[56] Beran RG. Cross-reactive skin eruption with both carbamazepine and oxcarbazepine. Epilepsia 1993; 34: 163-165.
[57] Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatremia during oxcarbazepine therapy. Epilepsia 1989; 3: 70-76.
[58] Nielsen OA, Johannensen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine induced hyponatremia, a cross sectional study. Epilepsy Res 1988; 2: 269-271.
[59] Miyaoka T, Seno H, Itoga M, et al. Contribution of sodium valproate to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone Int Clin Psychopharmacol 2001; 16: 59-61.
[60] Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? Epilepsy and behaviour 2004; 5: 627-635.
[61] Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, et al. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. Epilepsia 1994; 35: 181-188.

[62] Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. Ann Pharmacother 2003; 37: 1694-1702.
[63] Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. Seminars in Neurology 2002; 22: 27-39.
[64] Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. Ann Neurol 2002; 51: 613-620.
[65] Dong X, White J, Leppik IE, et al. Oxcarbazepine versus carbamazepine-induced hyponatremia: a follow-up study. Neurology 2003; 60 (Suppl. 1): A431-432.
[66] Kloster R, Børresen H, Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Seizure 1998; 7: 419-420.
[67] Ikeda K, Moriyasu H, Yasaka M, et al. Valproate related syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): a case report. Rinsho Shinkeigaku 1994; 34: 911-913.
[68] Amano K, Takamatsu J, Ogata A, et al. A case of severe mental retardation association with inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) induced by sodium valproate. Kiushu Neuropsychiatry 1998; 44: 263-267.
[69] Branten AJW, Wetzels JFM, Weber AM, et al. Hyponatremia due to sodium valproate. Ann Neurol, 1998; 43: 265-267.
[70] Goa KL, Sorkin EM. Gabapentin: a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. Drugs 1993; 46: 409-427.
[71] Chadwick D. Gabapentin. Lancet 1994; 343: 89-91.
[72] Lhatoo SD, Wong ICK, Polizzi G, et al. Long term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 1592-1596.
[73] Grunze H, Dittert S, Bungert M, Erfurth A. Renal impairment as a possible side effect of gabapentin Neuropsychology 1998; 38: 198-199.
[74] Gallay B, de Mattos A, Norman D. Reversible acute renal allograft dysfunction due to gabapentin. Transplantation 2000; 70: 208-209.
[75] Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease Postgrad Med J 2005; 81: 425-428.
[76] Mattson RH, Cramer JA, McCutchen CB. Barbiturate-related connective tissue disorders. Arch Intern Med 1989; 149: 911-914.
[77] Coral P, Zanatta A, Teive HA, et al. Dupuytren's and Ledderhose's diseases associated with chronic use of anticonvulsants. Case report. Arq neuropsiquiatr 1999; 57 (3B): 860-862.
[78] Lund M. Dupuytren's contracture and epilepsy. Acta Psychiatry Neurol 1941; 16: 465-492.
[79] Arafa M, Noble S, Royle G, et al. Dupuytren's and epilepsy revisited. Journal of Hand Surgery (Br Vol) 1992; 17B: 221-224.
[80] Critchley EM, Vakil SD, Hayward HW, Owen VM. Dupuytren's disease in epilepsy: result of prolonged administration of anticonvulsants. J Neurosurg Psychiatry 1976; 39: 498-503.
[81] Laplane D, Carydakis C. Side effects of antiepileptic therapy. Study of 197 cases. Rev Neurol 1985; 141: 447-455.
[82] Thurston AJ. Dupuytren's disease. Journ of Bone and Joint Surgery 2003; 85B: 469-477.
[83] Geoghegan JM, Forbes J, Clark DI, et al. Dupuytren's disease risk factors. Journal of Hand Surgery (Br and Eur Vol) 2004; 29B: 423-426.

MAFV

Master di secondo livello in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2008-2009

Valutazione dell'appropriatezza prescrittiva degli inibitori di pompa protonica nella regione Puglia

Fulvia Corvasce, Piero Leoci

Assessorato Politiche per la promozione della Salute e delle Persone e delle Pari Opportunità – Servizio Programmazione Assistenza Territoriale Prevenzione – Ufficio Politiche del Farmaco

PAROLE CHIAVE
Acid illness
Proton pump inhibitors
Appropriate prescription
Pharmaceutical expense
AIFA notes

Abstract
Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most commonly prescribed groups of drug in the world. PPIs are indicated in the treatment of acid related dyspepsia and peptic ulcers and are an integral part of eradication therapy for H. pylori infection. The PPIs have a better tolerable and effectiveness profile than others drugs for acid illness care.
I've analyzed the ADRs number for PPIs in Puglia. The ADRs evaluated are presented in PPI labels and so they don't change the PPI risk/benefit ratio that is in benefit's favour. These PPIs characteristics often induced an inappropriate and unjustified prescription. In the last years in Puglia there were lots of PPI prescriptions and PPI cost became the big part of regional pharmaceutical expense. The PPI pharmaceutical expense had to be adjusted, and so the "Puglia regional commission for drug's prescription appropriateness" elaborated a law (n.39 article n.12 on 28-12-2006) with the aim to rationalize the PPIs prescription. So I analyzed the effects of the law on the PPIs prescriptions considering PPIs spending in Italy and in Puglia region for 2006, 2007, 2008 and for a semester of 2009.
We can remark that the PPIs expense in the 2007 is smaller than expense in the 2006 both in Italy and Puglia. In 2008 the Puglia PPIs expense is increased of 18,6% as to year 2007, while in Italy we can remark a reduction for the same period. Finally in the semester of 2009 PPIs spending is increased both in Italy and in Puglia .
The PPIs power and effectiveness are similar among the five drugs based on milligrams of drug used. The quite good effectiveness and tolerable PPIs profile and the low ADRs number often caused a unnecessary prescription. The application of regional and national restrictions could improve therapy's quality for acid illness and also these guidelines could reduce PPIs inappropriate use and could reduce SSN's expense for these drugs.

Introduzione

La secrezione gastrica e le patologie acido-correlate

La regolazione della secrezione gastrica delle cellule parietali ricopre un ruolo molto importante nell'insorgenza dell'ulcera peptica e di altre patologie acido-correlate e rappresenta un bersaglio particolare per l'azione dei farmaci.

Corrispondenza: Fulvia Corvasce, e-mail: fulvia1984@libero.it

Le cellule parietali secernono una soluzione isotonica di HCl con un pH minore di 1, essendo la concentrazione degli ioni H^+ un milione di volte più alta rispetto alla concentrazione presente nel plasma. Gli ioni cloruro vengono trasportati con un meccanismo attivo nei canalicoli delle cellule che comunicano con il lume delle ghiandole gastriche e quindi con il lume dello stomaco. La secrezione di cloro è accompagnata da potassio che, per mezzo della pompa protonica H^+/K^+ ATPasi, viene scambiato con gli ioni H^+. In una reazione catalizzata dall'anidrasi carbonica, acqua ed anidride carbonica si combinano a formare acido carbonico che poi si dissocia liberando H^+ e ioni bicarbonato.
Le cellule parietali vengono stimolate principalmente da gastrina (un ormone), acetilcolina (un neurotrasmettitore) ed istamina (un ormone locale). Nelle cellule parietali le prostaglandine della serie E contrastano il meccanismo istaminergico. Altre cellule epiteliali del rivestimento mucoso secernono, sotto l'influenza di meccanismi mediati dalle prostaglandine, bicarbonato e muco che formano uno strato simile ad un gel che protegge la mucosa dal succo gastrico.
Alterazioni di tali funzioni secretorie delle cellule parietali provocano l'insorgenza di patologie quali gastriti, ulcera peptica (gastrica e duodenale), malattie da reflusso gastro-esofageo e la sindrome di Zollinger-Ellison (condizione patologica rara prodotta da un tumore secernente gastrina).
Le cause che possono portare a gastrite sono numerose. Tra queste molto frequenti sono: un uso errato e/o eccessivo di alcuni farmaci (acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori, in particolare), infezioni (batteriche o virali) e fattori irritanti (alcool, fumo, caffeina).
In alcuni casi alla base della gastrite ci potrebbe essere l'infezione da *Helicobacter pilori*, un bacillo Gram(-) che abbassa la resistenza delle difese della barriera della mucosa gastrica e ne provoca l'infezione e circa il 10% delle persone che soffrono di gastrite causata da *Helicobacter pilory* potrà sviluppare un'ulcera gastrica duodenale. Tuttavia l'ulcera è una più grave condizione patologica, infatti interessa gli strati più profondi della mucosa gastrica ed è caratterizzata da scarse capacità riparative spontanee. Questo bacillo può anche determinare l'infiammazione delle cellule della parete esofagea, determinando l'esofagite.
L'insorgenza di gastriti, sanguinamenti gastrici ed erosioni è spesso anche determinata dall'utilizzo, soprattutto per il trattamento di patologie croniche, di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Questa classe di farmaci inibisce la formazione delle prostaglandine, sintetizzate dalle cellule della mucosa gastrica, che stimolano la secrezione di muco e bicarbonato, diminuiscono la secrezione acida e causano vasodilatazione, tutti fattori che servono per proteggere lo stomaco dal danno.
In particolare una recente metanalisi condotta su 16 studi, ha dimostrato che sia la presenza di *Helicobacter pylori* e sia l'impiego di FANS tradizionali possono aumentare il rischio di insorgenza di un'ulcera peptica o di sanguinamento gastrico in modo indipendente, ed hanno un effetto sinergico nei pazienti in cui sono presenti entrambi questi fattori di rischio.
Inoltre numerosi studi hanno riportato casi di ulcere gastriche e duodenali in soggetti che utilizzano antiaggreganti piastrinici, soprattutto in casi con storie di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante ed in pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici, ed insufficienza renale in trattamento pre-dialitico.

Approcci terapeutici

La terapia di queste patologie acido-correlate richiede l'utilizzo di specifiche classi di farmaci che riducano la secrezione acida, quali antagonisti del recettore H_2 ed inibitori di pompa protonica, o che neutralizzino l'acidità, come sali di magnesio o alluminio. Solitamente questi trattamenti sono affiancati all'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, quando sia stata verificata la sua presenza.
Gli antagonisti del recettore H_2 inibiscono competitivamente il legame dell'istamina a tutti i recettori H_2, ma vengono utilizzati principalmente come inibitori della secrezione acida gastrica. Inibiscono la secrezione acida stimolata dall'istamina, dalla gastrina e dall'acetilcolina; con la riduzione del volume di succo gastrico si osserva anche la diminuzione della secrezione di pepsina.

Questi farmaci vengono somministrati per via orale ed il loro assorbimento è buono; gli effetti indesiderati sono rari, sono stati riportati casi di diarrea, vertigini, dolori muscolari, irritazioni cutanee transitorie e ipergastrinemia. In particolare la cimetidina inibisce il citocromo P450 e può determinare una riduzione del metabolismo (potenziando così l'azione) di una serie di farmaci come gli anticoagulanti e gli antidepressivi triciclici.
I farmaci antiacidi, invece, agiscono attraverso la neutralizzazione dell'acido gastrico, provocando così un aumento del pH dello stomaco. Questo determina l'inibizione dell'attività peptica che cessa a pH 5 (per questo valore di pH il pepsinogeno non è attivato in pepsina ed il muco non viene lisato). Somministrati in quantità adeguate e per un periodo sufficientemente lungo, possono portare alla guarigione dell'ulcera duodenale ma la loro efficacia è inferiore nell'ulcera gastrica. I sali di magnesio ed alluminio sono gli antiacidi più usati, soprattutto vengono utilizzate miscele dei due sali per preservare la normale funzionalità intestinale, in quanto i sali di magnesio causano diarrea ed i sali di alluminio costipazione.
L'*Helicobacter pilory* è implicato nella produzione di ulcere gastriche e duodenali e la terapia utile a promuoverne l'eradicazione comporta l'associazione di tre farmaci, un inibitore di pompa protonica e due tra antibiotici quali claritromicina ed amoxicillina antibatterico come il metronidazolo.
Infine l'assunzione di FANS causa una deficienza nella produzione di prostaglandine e questo contribuisce alla formazione di ulcere. Il misoprostolo è un analogo delle PGE_1 endogene, in cui sono state introdotte delle modifiche che ne impediscono la conversione a prodotti inattivi. Questo farmaco inibisce la secrezione acida gastrica, sia basale sia indotta da cibo, istamina, gastrina e caffeina mediante un'azione diretta sulle cellule parietali; inoltre promuove un incremento del flusso sanguigno nella mucosa ed aumenta la secrezione di muco e bicarbonato. Il suo uso principale è nella prevenzione del danno gastrico da uso cronico di FANS [1].

Inibitori della pompa protonica (IPP)

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

Negli ultimi anni è aumentato il consumo degli inibitori di pompa protonica, classe di farmaci che costituisce una delle innovazioni farmacologiche più rilevanti, in quanto la loro scoperta ha fortemente influenzato la gestione e la conoscenza delle patologie acido-correlate.
Gli IPP disponibili in Italia sono oggi 5: il capostipite omeprazolo (immesso nel 1989), il lansoprazolo (1995), il pantoprazolo (1997), il rabrepazolo (1999) e l'esomeprazolo (2002). Tali composti, strutturalmente simili, sono delle basi deboli (derivati benzimidazolici sostituiti) che si accumulano nell'ambiente acido dei canalicoli delle cellule parietali gastriche, dove vengono attivati. Il loro accumulo preferenziale nelle aree a basso pH fa in modo che il farmaco abbia un effetto specifico sulle cellule parietali.
Questa classe di farmaci agisce bloccando irreversibilmente l'enzima H^+/K^+ ATP-asi (cosiddetta pompa protonica), stadio finale del processo di secrezione acida della cellula parietale gastrica, indipendentemente da ogni stimolo (istaminergico, colinergico, gastrinico) e da ogni secondo messaggero intracellulare.
Vengono somministrati principalmente per via orale e presentano un'emivita plasmatica relativamente breve (1-2 ore), ma l'effetto di una dose singola influisce sulla secrezione acida per 2-3 giorni grazie all'accumulo nei canalicoli ed al blocco irreversibile degli enzimi. Infatti la cellula parietale gastrica, per ripristinare la secrezione acida, è costretta a produrre nuove pompe protoniche o ad attivare pompe inattive.
Gli IPP sono metabolizzati a livello epatico da isoenzimi appartenenti alla famiglia del citocromo P450: il CYP3C19 ed il CYP3A4 (enzimi coinvolti nel metabolismo di numerosi altri farmaci). Il pantoprazolo è anche metabolizzato da una sulfotransferasi citosolica e questo spiega la sua minore interazione con farmaci che utilizzano il citocromo P450 per la metabolizzazione.
È stata accertata la presenza di un polimorfismo genetico del cyt P450 (isoforma CYP3C19), infatti l'1-2% della popolazione è composta da lenti metabolizzatori (carenti dell'enzima) che sono maggiormente predisposti alle interazioni farmacologiche; così come ci sono soggetti definiti metabolizzatori rapidi che riducono i tempi di emi-

vita plasmatica dei farmaci, con conseguente riduzione dei loro effetti. In particolare è stata osservata una più bassa percentuale di eradicazione dell'*Helicobacter pilory* nei soggetti metabolizzatori rapidi che hanno assunto lansoprazolo ed omeprazolo, ma non con rabrepazolo [2].

Effetti collaterali

Gli IPP sono generalmente ben tollerati, i più comuni effetti indesiderati sono: disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, stitichezza, meteorismo, dolore addominale), cefalea, reazioni di ipersensibilità, prurito, vertigini, edemi periferici, raramente dolore muscolare ed articolare.

Gli IPP, riducendo l'acidità gastrica, possono favorire l'insorgenza di infezioni gastrointestinali e possono provocare ipergastrinemia, ma il dibattito sui possibili effetti di promozione carcinogenica gastrica è ampio e tuttora in corso. Infatti studi di follow-up fino a dieci anni non hanno mostrato trasformazioni displasiche della mucosa gastrica, ma solo aspetti iperplasici [3]. Inoltre in presenza di *Helicobacter pylori*, il trattamento prolungato con IPP induce un allargamento della gastrite antrale al corpo gastrico, con peggioramento dell'atrofia ghiandolare. Queste complicazioni sono presenti nei pazienti con esofagite piuttosto che nei pazienti con ulcera gastrica e duodenale, e suggeriscono l'eradicazione dell'infezione dei pazienti candidati a terapie prolungate.

Recentemente, diversi studi hanno messo in dubbio la sicurezza degli IPP. Nel 2008 due ricercatori australiani [4] hanno esaminato il meccanismo sottostante alla grave ipomagnesia tra i pazienti che fanno uso per lungo periodo degli IPP. Hanno concluso che l'impiego di questi farmaci può inibire il trasporto attivo di magnesio nell'intestino, ma non è chiaro se sia un effetto idiosincrasico. Ecco allora che l'impiego per lunghi periodi degli IPP può portare ad una deplezione di magnesio nell'organismo, con possibile comparsa di gravi complicanze associate all'ipomagnesia.

Inoltre uno studio di revisione canadese ha preso in esame il periodo 1996-2004 ed ha mostrato un aumentato rischio di fratture dell'anca per le persone esposte agli IPP per 5 anni o più (OR 4,55). Le conclusioni di tale studio sono state avvallate da uno studio che ha esaminato i dati dal 1987 al 2003 dell'UK *General Practice Database*, che ha identificato un aumento statisticamente significativo delle fratture dell'anca con l'esposizione agli IPP per più di un anno, ma soprattutto ha riscontrato che il rischio aumenta con l'aumentare della durata della terapia e del dosaggio.

L'assorbimento di calcio con la dieta dipende da un basso valore di pH nello stomaco, quindi l'insorgenza di fratture può derivare da una riduzione dell'assorbimento dello ione, dovuto all'innalzamento del valore di pH gastrico mediato dagli IPP.

Bisogna considerare che questi sono studi osservazionali e sono pertanto soggetti a confondimento, per cui sono necessarie ulteriori indagini per verificare questa associazione [5].

Interazioni

La prescrizione degli IPP deve essere effettuata considerando, oltre agli effetti collaterali sopra descritti, le eventuali interazioni che possono verificarsi con altri farmaci assunti in concomitanza.

Le interazioni derivano per lo più dalla competizione per il legame agli stessi enzimi epatici da parte di principi attivi differenti. Infatti possono essere prolungati i tempi di eliminazione di farmaci come il diazepam, la fenitoina, il warfarin, ed altri antagonisti della vitamina-K che sono tutti substrati dell'isoenzima CYP2C19, implicato nel metabolismo degli IPP. Inoltre può essere alterato l'assorbimento di alcuni farmaci, con conseguente riduzione della loro efficacia a causa della ridotta acidità intragastrica determinata dagli IPP; per esempio l'assorbimento di ketoconazolo ed itraconazolo può diminuire durante il trattamento con gli IPP. È stato osservato che la somministrazione di omeprazolo riduce i livelli plasmatici di atazanavir e può aumentare i livelli sierici di tacrolimus.

Tutto ciò rende necessaria una prescrizione razionale di questa classe di farmaci perché, nonostante il loro profilo di sicurezza ed efficacia sia stato ampiamente testato, non sono state considerate le possibili interazioni farmacologiche che sono emerse successivamente e che è stato possibile rilevare grazie al monitoraggio *post-marketing*.

Infatti recenti studi hanno dimostrato una importante interazione tra gli IPP ed il clopidogrel (antiaggregante piastrinico), con conseguente riduzione dell'efficacia di quest'ultimo. Clopidogrel è un pro-farmaco, per cui dopo la sua somministrazione deve essere convertito nella sua forma attiva. Questa attivazione, che è un passaggio critico per l'effetto antiaggregante piastrinico, viene effettuata dal citocromo P450 (isoforma CYP2C19) che anche metabolizza gli IPP. I pazienti che assumono clopidogrel, dopo un infarto miocardico, sono a più alto rischio di recidiva se stanno assumendo contemporaneamente gli IPP, poiché vengono persi i benefici legati al farmaco antiaggregante. Uno studio condotto per 6 anni su più di 13.000 pazienti di 66 anni di età o più, ha riscontrato un significativo aumento di ri-ospedalizzazione per infarto miocardico, quando i pazienti assumevano gli IPP [6]. Bisogna però considerare che gli IPP sono metabolizzati a vari gradi da parte del CYP2C19 ed un gruppo di Ricercatori dell'Università medica di Vienna ha ipotizzato che l'interazione farmacologica tra omeprazolo e clopidogrel non rappresenti un effetto di classe.
Inoltre è stato commentato all'interno di "Reazioni" (N. 11/2009) dell'AIFA un caso di iperfosforemia all'aumento del dosaggio del protettore gastrico, in una paziente che assumeva omeprazolo e sevelamer con un buon controllo della fosforemia [7]. Il sevelamer è correntemente utilizzato nella riduzione dell'iperfosforemia nei pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi o dialisi peritoneale . È un polimero non assorbibile contenente cloro, che può essere scambiato con il fosforo; in tal modo il fosforo introdotto con gli alimenti viene legato ed eliminato. Nel caso di valori di pH gastrico troppo elevato le capacità leganti del sevelamer si riducono; quindi questo farmaco và assunto lontano dagli IPP per evitare che venga ridotta o annullata la sua azione.
È dunque necessaria un'attenta valutazione di tutti i fattori che possono concorrere all'insorgenza di interazioni con questa classe di farmaci e non bisogna considerare la sola patologia presentata (ulcera, reflusso gastro-esofageo, gastroprotezione da FANS), ma bisogna valutare la presenza eventuale di patologie concomitanti e la presenza di politerapie.

Efficacia relativa

L'efficacia terapeutica degli IPP è definita da due parametri: l'area sottesa dalla curva (AUC: concentrazione plasmatica di farmaco raggiunta in funzione del tempo) e l'emivita di attivazione per un valore di pH pari ad uno, relativa anche all'emivita di eliminazione sierica. Numerosi studi hanno dimostrato che i due fattori sono sovrapponibili per i vari IPP e da questo deriva una simile potenza ed efficacia antisecretoria. L'emivita di attivazione a pH 1 varia da 1 a 5 minuti e l'emivita di eliminazione plasmatica è di 1 o 2 ore, quindi le differenze nelle tempistiche di attivazione hanno poco significato se raffrontate al maggior tempo di permanenza al livello delle pompe protoniche. Sulla base di queste considerazioni farmacologiche si può dedurre che gli IPP hanno un simile rapporto dose-risposta, cioè una simile potenza ed efficacia quando usati allo stesso dosaggio in milligrammi [8]. Successivamente è stata valutata l'efficacia clinica dei differenti IPP per dosaggi differenti, ed è emersa la loro variabilità biologica in quanto hanno mostrato lo stesso effetto in diverse condizioni cliniche quando utilizzati a vari dosaggi nell'ambito di uno stesso studio.
Data questa loro variabilità risulta difficile dimostrare una maggiore potenza di un farmaco rispetto ad un altro, in quanto è stato osservato che due farmaci differenti, usati a dosaggi differenti, possono portare alla risoluzione di una stessa condizione clinica.
Studi effettuati sull'ultimo principio attivo immesso in commercio, l'esomeprazolo (enantiometro-S dell'omeprazolo), hanno messo in dubbio il concetto di equipotenza degli IPP, ma tali studi non sono stati esaustivi poiché erano discutibili i metodi di reclutamento e gli end-point.
È importante però sottolineare che da una serie di articoli [9-11] si evince che l'esomeprazolo (al dosaggio più alto di 40 mg) fornisce un più rapido ed efficace controllo dell'acidità gastrica rispetto agli altri IPP; infatti ha dimostrato una migliore efficacia nel mantenere il pH intragastrico maggiore di 4 e per una durata superiore (blocco irreversibile della pompa protonica per 18 ore invece che 12 ore come gli altri principi attivi). Questa peculiarità è molto importante per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

che prolifera rapidamente per valori di pH acidi e per ridurre l'acidità dei succhi gastrici, evitando che provochino danni alle cellule dell'esofago nel reflusso gastro-esofageo. Inoltre la biodisponibilità dell'esomeprazolo aumenta di tre volte al quinto giorno di terapia e ciò determina un controllo della secrezione acida più efficace e prolungato rispetto agli altri IPP [12]. La commercializzazione degli IPP a diversi dosaggi definiti standard non è legata alla loro relativa efficacia, che risulta essere abbastanza simile a parità di dosaggio, ma è legata a diverse strategie per bilanciare dosaggio ottimale e sicurezza (20 mg omeprazolo e rabeprazolo, 30 mg lansoprazolo, 40 mg per pantoprazolo ed esomeprazolo). Inoltre il profilo di efficacia e sicurezza è sostanzialmente sovrapponibile [13], quindi la scelta di una molecola rispetto ad un'altra và effettuata considerando i vantaggi di ciascun farmaco: lunga esperienza dell'omeprazolo; maggiore rapidità d'azione del lansoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo che determinano una più veloce scomparsa dei sintomi da reflusso; minori interazioni farmacologiche del pantoprazolo nei pazienti in politerapia perché interferisce meno con altre categorie di farmaci; maggiore efficacia clinica dell'esomeprazolo nei casi gravi di esofagite poiché prolunga l'inibizione acida gastrica; minore influenza sulla motilità gastrica, con conseguente riduzione dell'insorgenza di turbe dispeptiche in coloro che assumono rabeprazolo e pantoprazolo.

Appropriatezza prescrittiva

Gli inibitori di pompa protonica sono tra i farmaci più prescritti al mondo e negli ultimi anni la loro prescrizione in Italia rappresenta il 5-10% del volume prescrittivo totale. Il loro uso è costantemente aumentato negli ultimi dieci anni, soppiantando gli altri farmaci precedentemente utilizzati, grazie all'ottimo profilo di tollerabilità e all'efficacia terapeutica superiore.

Il loro uso ha prodotto grandi miglioramenti nel trattamento delle patologie acido-correlate, in associazione con farmaci gastrolesivi e per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. Infatti gli IPP hanno migliorato la qualità di vita dei pazienti che presentano questo tipo di patologie e di conseguenza si è ridotto il numero di ricoveri ospedalieri per interventi chirurgici ed endoscopici emostatici e si è riscontrata anche una riduzione della mortalità dei pazienti con le caratteristiche endoscopiche più ad alto rischio. Questi aspetti hanno indotto ad un ricorso non sempre giustificato degli IPP e spesso non è stata rispettata l'appropriatezza prescrittiva per questi farmaci.

Con il termine appropriatezza (in ambito sanitario) si definisce la misura dell'adeguatezza delle attività intraprese per trattare uno specifico stato patologico, basandosi sull'efficacia e sull'efficienza di una terapia e coniugando l'aspetto sanitario e quello economico. Quindi bisogna ricercare un giusto equilibrio tra rischio-beneficio e costo-efficacia di uno specifico trattamento. Spesso questi criteri non sono stati rispettati e la prescrizione degli IPP è risultata inappropriata e non necessaria, ed il loro impiego, nel corso degli ultimi anni, è enormemente aumentato raggiungendo uno quota rilevante della spesa farmaceutica sostenuta in tutto il territorio nazionale ed in particolare nella regione Puglia. Di conseguenza nel 2004 sono stati attuati dei provvedimenti a livello nazionale. Infatti l'AIFA ha elaborato la Nota 1 e la Nota 48, specifiche per questa classe di farmaci, sulla base delle indicazioni riportate nelle schede tecniche per ciascun principio attivo. Lo scopo è stato quello di promuovere una corretta prescrizione degli IPP e soprattutto di fissarne i criteri di rimborsabilità, cercando di governare la loro dispensazione e di evitare un uso inappropriato.

NOTA 1

Gastroprotettori: - misoprostolo - esomeprazolo - iansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti a alto rischio*: - per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore: • in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB); • in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi. Si considerano soggetti ad alto rischio i soggetti: • con storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; • in concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici. Non giustifica il ricorso alla gastroprotezione la sola presenza di uno o più dei seguenti fattori: - la terapia con ASA di soggetti non a rischio; - l'età >65 anni; - la presenza di infezione da *Helicobacter pylori* (per la quale è indicato il trattamento eradicante). Gli inibitori di pompa, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB.

NOTA 48

Farmaci antiulcera: Anti H2: - cimetidina - famotidina - nizatidina - ranitidina - roxatidina Inibitori di pompa: - esomeprazolo - iansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni*: - *durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):* • ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (Hp); • per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; • ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio); • malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio); - *durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno:* • sindrome di Zollinger-Ellison; • ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante; • malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante). Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die). Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale. La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.

Nonostante tali limitazioni nazionali, la spesa per gli IPP nella regione Puglia è continuata a crescere ed è quindi stato necessario razionalizzare l'assistenza farmaceutica sia territoriale che ospedaliera per questa classe di farmaci.
A tale scopo nel 2006 la Regione Puglia ha elaborato l'articolo 12 appartenente alla legge regionale n. 39 del 28-12-2006. Nell'articolo 12 della suddetta legge, è stato definito un tetto massimo di spesa giornaliera per gli IPP pari a € 0,90 per DDD (dose definita giornaliera) definita sulla base delle liste di trasparenza AIFA; solo nel caso di "intolleranza, insufficiente risposta clinica o possibili interazioni farmacologiche, si può prescrivere una specialità il cui costo per DDD sia superiore a € 0,90//DDD giustificando tale scelta nella scheda sanitaria individuale del paziente".

Tabella 1 Confronto tra prezzi e dosaggi degli IPP e calcolo della DDD più economica

Principio attivo	Dosaggio (mg)	N. cpr o cps/ confezione	Prezzo (euro)	DDI	DDI/confezione	Costo DDI (euro)	Dosaggio più economico
Lansoprazolo	15	14	6,06	30	7,0	0,8657	30
	30	14	11,23	30	14,0	0,8021	
Omeprazolo	10	14	11,88	20	7,0	1,6971	10
	20	14	25,13	20	14,0	1,7950	
Pantoprazolo	20	14	11,08	40	7,0	1,5829	20
	40	14	22,46	40	14,0	1,6043	
Rabeprazolo	10	14	10,55	20	7,0	1,5071	20
	20	14	19,39	20	14,0	1,3850	
Esomeprazolo	20	14	19,39	30	9,3	2,0775	40
	40	14	25,14	30	18,7	1,3468	

cpr: compresse; cps: capsule

Nella **tabella 1** è possibile osservare i prezzi dei singoli principi attivi per ciascun dosaggio, aggiornati al luglio 2006, prezzi che sono stati considerati per definire il tetto massimo di spesa nella legge regionale n. 39.
Quindi con l'articolo 12 della legge n. 39 si è cercato di promuovere un uso appropriato degli IPP conforme alle limitazioni ed indicazioni riportate nelle Note AIFA, evitando l'applicazione di queste semplicemente per scopi economici e ci si è posti due obbiettivi da raggiungere: obiettivo sanitario ed obiettivo economico. Il primo viene raggiunto nel momento in cui si ottiene una completa risoluzione della patologia prescrivendo il farmaco più opportuno ed il secondo viene raggiunto quando la spesa per la terapia prescritta non supera la soglia prefissata.

Scopo del progetto

Il primo obiettivo del progetto è stato di valutare il profilo di tollerabilità e sicurezza degli inibitori di pompa protonica, mediante l'analisi delle schede di segnalazione di reazione avversa raccolte nella regione Puglia.
Il secondo obiettivo è stato di valutare gli effetti della legge regionale n. 39 del 2006 sulle prescrizioni degli IPP.

Materiali e metodi

Prima fase

Ho analizzato i dati relativi alle segnalazioni delle reazioni avverse per questa classe di farmaci antisecretori, al fine di valutare il loro profilo di sicurezza.
Tali dati sono stati ottenuti dalla rete di farmacovigilanza attiva della regione Puglia che raccoglie le segnalazioni delle reazioni avverse da farmaci, inviate dalle aziende ospedaliere pugliesi e dagli operatori sanitari (in particolare medici ospedalieri). Il periodo considerato è quello 2006-2009 (per l'anno 2009 l'aggiornamento è relativo al 30-11-2009).

Seconda fase

Al fine di valutare gli effetti prodotti sulle prescrizioni degli IPP dalla legge regionale n.39 del 28-12-2006 ho analizzato i dati relativi alla spesa sostenuta dalla regione Puglia confrontandola con la spesa sostenuta dall'Italia per tale classe di farmaci negli anni 2006-2007-2008 e nel primo semestre 2009.
Per una lettura più corretta dei dati bisogna considerare i seguenti eventi:
- scadenza del brevetto del lansoprazolo (Aprile 2006);
- articolo 12 della legge regionale n. 39 (Dicembre 2006);
- abbattimento volontario del prezzo di vendita del pantoprazolo (Ottobre 2007);
- scadenza del brevetto dell'omeprazolo (Dicembre 2007).

I dati analizzati sono stati ottenuti dal Database Progetto Sfera, archivio delle prescrizioni del SSN fornito dal Ministero della Salute dall'IMS Health; tale database permette di desumere unità e valori delle prescrizioni dispensate dal SSN attraverso le farmacie convenzionate aperte al pubblico. La rilevazione concerne esclusivamente i

farmaci rimborsabili dal SSN ed erogati tramite canale convenzionale. Il flusso dei dati delle prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN, curato dalla Federfarma, presenta un grado di completezza variabile per area geografica: la Regione Puglia ha copertura attuale del 97,55%.
Gli indicatori utilizzati sono:

- Spesa netta SSN: valore prezzo al pubblico privato di ticket ricetta, quota prezzo riferimento, sconto distribuzione e sconto produttore.
- Spesa netta SSN per DDD/1000 abitanti x die: spesa delle DDD consumate giornalmente da 1000 abitanti per i farmaci selezionati, per il territorio e per il periodo selezionato.

Risultati

Prima fase

Nella **tabella 2** è riportato il numero di segnalazioni di reazione avversa gravi e non gravi raccolte nella Regione Puglia.
Dall'analisi dei dati emerge un basso rischio di comparsa di reazioni avverse in seguito all'assunzione degli inibitori di pompa protonica e le reazioni avverse segnalate sono presenti nelle schede tecniche dei singoli principi attivi: cefalea, eritema, prurito, vertigini, ipersensibilità e dolore addominale. Emerge un numero superiore di reazioni avverse segnalate per il lansoprazolo, ma può essere giustificato da una sua maggiore prescrizione, soprattutto dopo che il suo brevetto è scaduto (Aprile 2006). Analizzando le schede di segnalazione delle reazioni avverse gravi segnalate, emerge in tutti i casi una completa risoluzione delle complicazioni causate dall'assunzione di un IPP.
Tali dati confermano il profilo di sicurezza degli IPP che è stato ampiamente verificato da importanti studi clinici. In più le reazioni avverse segnalate sono presenti nelle schede tecniche, quindi non vanno ad alterare il rapporto rischio/beneficio degli IPP che è notevolmente a favore del beneficio.

Seconda fase

Di seguito si riportano i dati relativi alla spesa sostenuta per gli IPP negli anni 2006-2007 nelle due realtà territoriali considerate: Italia e regione Puglia.
Si osserva dai dati riportati in **tabella 3** che la spesa netta per gli IPP mostra una consistente riduzione nell'anno 2007 rispetto al 2006 in entrambe le realtà considerate rispettivamente del 48% per la regione Puglia e del 24% per l'Italia. Analizzando la spesa sostenuta per ciascun principio attivo emerge nell'anno 2007 un importante incremento della spesa per il lansoprazolo, che nella regione Puglia registra un aumento del 180% rispetto all'anno 2006 confrontato con un aumento del 76%. In Italia nello stesso periodo per lo stesso principio attivo. Nell'anno 2007 si riscontra una riduzione della spesa per tutti gli altri principi attivi sia in Italia che nelle regione Puglia.
Nell'anno 2008 si registra un incremento del 18,6% della spesa sostenuta dalla regione Puglia per questa classe di farmaci rispetto al 2007, mentre in Italia si registra una riduzione del 9% per lo stesso periodo (**Tabella 4**).
In particolare emerge un significativo aumento della spesa per il pantoprazolo e per l'omeprazolo nella regione Puglia nell'anno 2008 rispetto all'anno 2007, contrapposto ad una riduzione del 14% della spesa per il lansoprazolo, che rimane comunque il principio attivo per il quale si sostiene una maggiore spesa; per quanto riguarda la

Tabella 2 Numero di reazioni avverse degli IPP

PRINCIPI ATTIVI	ADR GRAVI	ADR NON GRAVI
Lansoprazolo	2006: N.0	2006: N.2
	2007: N. 1	2007: N. 5
	2008: N. 2	2008: N. 7
	2009: N. 0	2009: N. 3
Omeprazolo	2006: N. 1	2006: N. 1
	2007: N. 1	2007: N. 1
Esomeprazolo	2006: N. 2	/
Pantoprazolo	/	2008: N. 3
Rabeprazolo	/	2009: N. 1

Tabella 3 Confronto dati di spesa per gli IPP in Italia vs regione Puglia (2007 vs 2006)

IPP (ATC: A02BC)	Spesa SSN anno 2006	Spesa SSN anno 2007	% spesa netta SSN 2007 vs 2006	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2006	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2007
Italia	1.067.033.103,23	808.906.641,01	-24,2	18.161,74	13.768,22
Lansoprazolo	142.485.825,36	250.867.946,16	76,1	2.425,22	4.269,97
Esomeprazolo	317.397.928,00	205.633.629,25	-35,2	5.402,36	3.500,04
Omeprazolo	343.708.131,00	182.098.290,58	-47,0	5.850,18	3.099,46
Pantoprazolo	162.325.795,25	105.285.760,25	-35,1	2.762,91	1.792,05
Rabeprazolo	97.629.535,00	62.358.296,00	-36,1	1.661,73	1.061,39
Puglia	78.121.035,29	40.464.258,46	-48,2	19.187,20	9.938,37
Lansoprazolo	10.809.394,53	30.367.197,05	180,9	2.654,88	7.458,45
Pantoprazolo	13.995.398,56	3.416.142,09	-75,6	3.437,39	839,03
Esomeprazolo	23.339.334,67	3.099.404,65	-86,7	5.732,34	761,24
Omeprazolo	24.803.151,00	2.435.748,33	-90,2	6.091,87	598,24
Rabeprazolo	5.046.446,19	1.039.161,27	-79,4	1.239,45	255,23

spesa sostenuta per l'esomeprazolo non emerge nessuna variazione, mentre si registra una riduzione della spesa per il rabeprazolo del 10,5%. Invece in Italia si riscontra una riduzione della spesa nell'anno 2008 rispetto all'anno 2007 per l'omeprazolo del 31,9% e per il pantoprazolo dello 0,9%; aumenta la spesa per il lansoprazolo e si riduce la spesa per esomeprazolo e rabeprazolo.
Infine dal confronto tra la spesa sostenuta nel primo semestre del 2009 con quella sostenuta nel primo semestre del 2008 emerge un incremento del 19,3% della spesa per questa classe di farmaci da parte della regione Puglia, contro un incremento dello 10,7% da parte dell'Italia (**Tabella 5**).
In particolare nel primo semestre 2009 nella regione Puglia emerge un incremento della spesa del 49% per il pantoprazolo e del 73% per l'omeprazolo rispetto al primo semestre 2008. In Italia l'aumento della spesa per il pantoprazolo è pari al 35,3%, mentre per l'omeprazolo è pari al 39,4%
In **figura 1** è riportato il confronto tra la spesa netta del SSN della regione Puglia per ogni principio attivo appartenente alla classe degli inibitori di pompa protonica per ciascun abitante per gli anni 2006, 2007 e 2008; mentre in **figura 2** la spesa sostenuta dal SSN per gli IPP da parte dell'Italia e della Regione Puglia, negli anni 2006, 2007 e 2008.

Tabella 4 Confronto dati di spesa per gli IPP in Italia vs regione Puglia (2008 vs 2007)

IPP (ATC: A02BC)	Spesa SSN anno 2007	Spesa SSN anno 2008	% spesa netta SSN 2008 vs 2007	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2007	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2008
Italia	777.947.965,80	707.481.177,95	-9,1	13.241,28	12.041,88
Lansoprazolo	243.667.307,58	247.602.235,05	1,6	4.147,41	4.214,38
Esomeprazolo	196.856.371,25	185.774.979,00	-5,6	3.350,65	3.162,04
Omeprazolo	174.428.046,79	118.814.684,22	-31,9	2.968,90	2.022,32
Pantoprazolo	100.750.457,63	99.892.868,88	-0,9	1.714,85	1.700,25
Rabeprazolo	59.688.826,75	53.262.575,00	-10,8	1.015,95	906,57
Puglia	39.018.529,50	46.288.118,00	18,6	9.583,29	11.368,76
Lansoprazolo	29.562.730,17	25.431.428,04	-14,0	7.260,86	6.246,18
Pantoprazolo	3.224.720,72	10.267.171,06	218,4	792,02	2.521,71
Esomeprazolo	2.883.073,50	2.881.857,49	0,0	708,11	707,81
Omeprazolo	2.269.637,57	6.751.053,24	197,5	557,44	1.658,12
Rabeprazolo	975.971,42	873.210,65	-10,5	239,71	214,47

Tabella 5 Confronto dati di spesa per gli IPP in Italia vs Puglia (1° semestre 2009 vs 2008)

IPP (ATC: A02BC)	Spesa SSN anno 2008	Spesa SSN 1° semestre 200)	% spesa netta SSN 1° sem 2009 vs 2008	Spesa netta SSN/1000 ab. anno 2008	Spesa netta SSN/1000 ab. 1° sem 2009
Italia	346.255.099,33	383.273.843,75	10,7	5.807,77	6.428,69
Lansoprazolo	124.594.122,89	125.055.331,37	0,4	2.089,83	2.097,56
Esomeprazolo	91.236.488,25	89.737.698,50	-1,6	1.530,32	1.505,18
Omeprazolo	55.697.457,75	77.647.307,28	39,4	934,22	1.302,39
Pantoprazolo	47.198.244,38	63.861.847,25	35,3	791,66	1.071,16
Rabeprazolo	26.413.019,50	26.046.133,00	-1,4	443,03	436,87
Puglia	22.377.754,14	26.704.480,65	19,3	5.489,39	6.550,76
Lansoprazolo	12.864.373,69	12.589.615,46	-2,1	3.155,70	3.088,30
Pantoprazolo	4.694.561,73	6.999.492,75	49,1	1.151,60	1.717,02
Esomeprazolo	1.424.649,89	1.571.743,68	10,3	349,47	385,56
Omeprazolo	2.911.708,73	5.037.616,21	73,0	714,26	1.235,76
Rabeprazolo	439.565,65	470.346,89	7,0	107,83	115,38

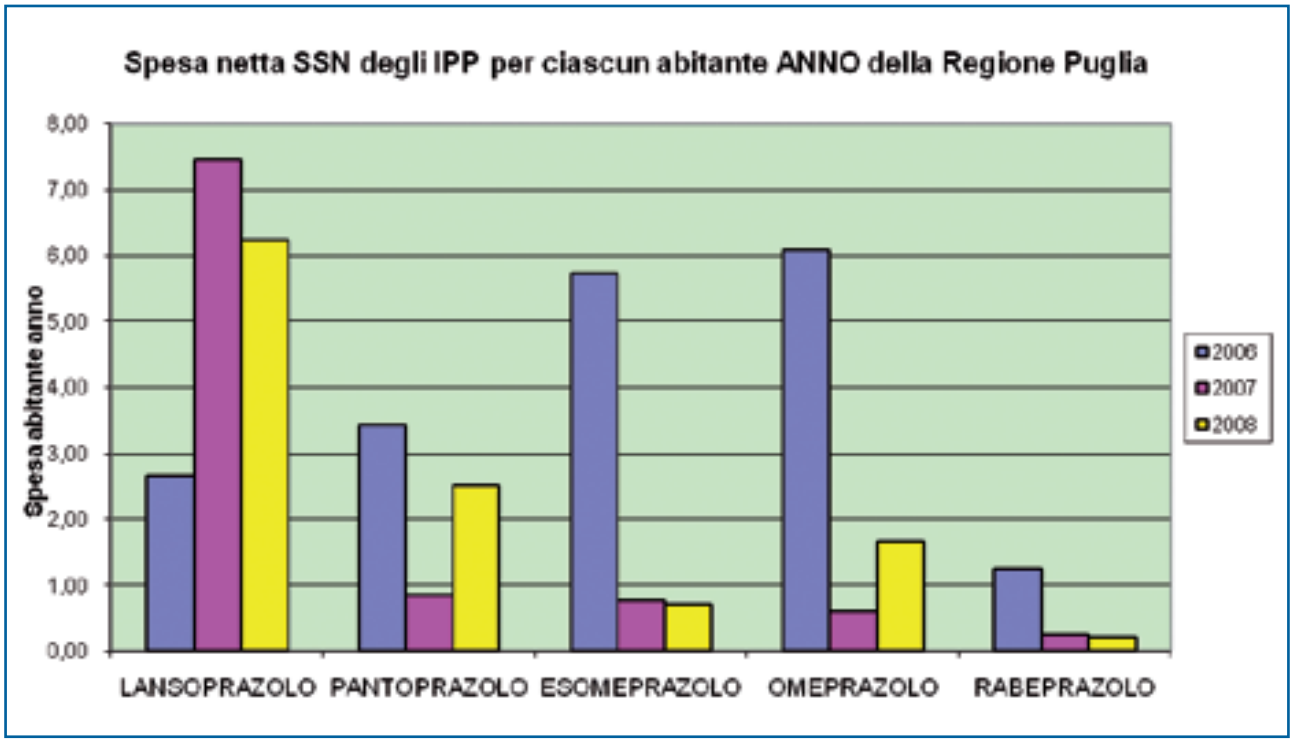
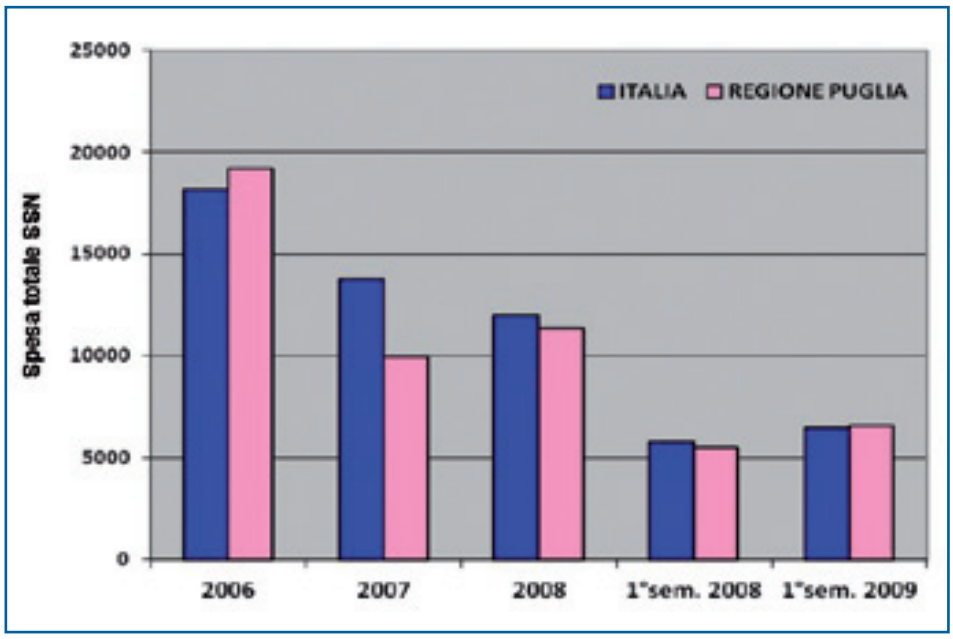


Figura 1
Confronto spesa netta per i singoli IPP, anni 2006-2007-2008

Discussione

Gli IPP sono un'importante classe di farmaci che hanno modificato la storia delle patologie acido-correlate. Sono stati condotti numerosi studi, precedentemente citati, che hanno mostrato l'efficacia degli IPP nel trattamento della malattia peptica e nella sua prevenzione in alcuni contesti clinici, nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. La potenza e l'efficacia dei diversi IPP, dall'analisi comparativa dei vari trial clinici, risulta essere molto simile sulla base dei milligrammi di sostanza utilizzati.

Figura 2
Confronto spesa netta per IPP tra Italia e regione Puglia



L'ottimo profilo di tollerabilità ed efficacia e l'assenza di reazioni avverse significative, ha indotto ad un utilizzo non sempre necessario e giustificato di questi farmaci.
Bisogna considerare che i prescrittori sono i medici di medicina generale, ma anche i medici specialisti ospedalieri ed ambulatoriali. In particolare è possibile notare dalla **tabella 3** che i farmaci maggiormente prescritti nel 2006 nella regione Puglia, prima dell'introduzione nel mercato del primo farmaco generico, sono l'omeprazolo, l'esomeprazolo ed il pantoprazolo.
Le motivazioni della scelta di un principio attivo piuttosto che di un altro, nel caso di prescrizioni effettuate dai MMG sono riassunte nella **tabella 6** che è stata pubblicata sulla Rivista della Società italiana di Medicina Generale (n. 2, aprile 2009). Tali motivazioni sono state ricavate da uno studio condotto, prima dell'introduzione di IPP generici, da 25 gruppi distribuiti nel territorio nazionale, ciascuno formato da 3-13 MMG coordinati da un MMG specialista in gastroenterologia o un gastroenterologo operante nel territorio, per un totale di 150 MMG. Ciascun MMG ha completato un questionario strutturato per ciascuno dei 10 pazienti cui veniva prescritto un IPP e le informazioni ottenute sono state inserite in un database. Dalla tabella emerge che le prescrizioni dipendevano, nel caso di omeprazolo, da una valutazione di efficacia e di esperienza, l'esomeprazolo è stato scelto per la sua maggiore efficacia, mentre lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo erano scelti anche in funzione del costo.
Queste dinamiche prescrittive sono state ovviamente modificate dall'avvento dei farmaci generici. Infatti la spesa sostenuta nel 2007 per questa classe di farmaci è risultata quasi dimezzata rispetto all'anno 2006 sia in Italia che nella regione Puglia, diretta conseguenza dell'introduzione dei farmaci generici, ed in Puglia conseguenza anche degli effetti della legge regionale n. 39 (articolo 12). Nonostante le limitazioni nazionali e regionali, la spesa sostenuta dal sistema sanitario regionale per questa classe di farmaci è continuata ad aumentare anno dopo anno, compreso il primo se-

Tabella 6 Motivazioni per la scelta degli IPP effettuata dai MMG

	Motivazioni				
	Costo	Tollerabilità	Interazioni	Esperienza	Efficacia
Esomeprazolo	7%	7%	1%	20%	65%
Lansoprazolo	21%	6%	2%	32%	27%
Omeprazolo	1%	5%	1%	48%	44%
Pantoprazolo	16%	7%	13%	30%	24%
Rabeprazolo	29%	6%	4%	30%	27%

mestre 2009 in cui si è registrato un aumento della spesa del 19,3% rispetto al primo semestre 2008.
Tale aumento della spesa per gli IPP non può essere giustificato da un aumento delle patologie acido-correlate nella popolazione pugliese.
Sicuramente è mancata una razionalizzazione delle prescrizioni e gli IPP sono stati prescritti anche per situazioni cliniche in cui non erano necessari o per indicazioni non presenti nelle loro schede tecniche. Infatti, dall'analisi delle prescrizioni, è emerso che la gastroprotezione è stata associata indiscriminatamente ed il 70% delle prescrizioni di questi farmaci è risultata inappropriata. In particolare le prescrizioni non sono state conformi a quanto accuratamente definito dalle Note AIFA 1 e 48, che fissano i criteri di rimborsabilità degli IPP, di cui è stato fatto un abuso ingiustificato. Per esempio la gastroprotezione con IPP è stata associata alla terapia con FANS utilizzati per brevi periodi (impiego più comune) o è stata associata ad antibiotici o ad anticoagulanti e antiaggreganti in soggetti che non rientrano nelle categorie definite a rischio; tali prescrizioni sono definite *off-label* poiché gli IPP sono stati impiegati per un'applicazione non riportata nella loro "licenza d'uso".
Spesso tali prescrizioni sono state fatte per farmaci che superano il prezzo di riferimento e per ottenere la rimborsabilità dal sistema sanitario regionale sono state utilizzate le note AIFA (con deroga 101 e 148), senza essere supportate dai piani terapeutici che testimoniassero il corretto utilizzo di tali farmaci. Infatti nel comma 3 dell'articolo 12 della legge regionale n.39 viene precisato che i medici ospedalieri ed i medici specialisti ambulatoriali esterni ed interni "qualora ritengano necessario utilizzare farmaci di prezzo superiore a quello di riferimento devono predisporre opportuno piano terapeutico su modello predisposto dalla regione".
In realtà c'è stato un numero esiguo di piani terapeutici raccolti, contro l'elevato numero di prescrizioni per questi farmaci testimoniato dall'elevata spesa sostenuta dalla regione per questa classe di farmaci.
È stato necessario attuare dei provvedimenti a livello regionale, infatti la Commissione Regionale per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva della regione Puglia, riunitasi il 17-11-2009, ha evidenziato importanti criticità sull'applicazione della legge regionale n.39 (articolo 12). In particolare ha sottolineato che la prescrizione degli IPP è stata effettuata in aree di inappropriatezza rispetto alle limitazioni e che l'uso di tali farmaci è preferito agli anti-H_2 perché sono più economici. Inoltre è stata evidenziata la necessità di aggiornare il tetto del prezzo di riferimento, perché il costo per giorno di terapia di alcuni IPP è largamente diminuito. Infatti il prezzo minimo di riferimento per il dosaggio minimo è individuato in € 0,26 che è il costo dell'omeprazolo (10 mg), mentre il costo minimo per il dosaggio superiore è individuato in € 0,54 che è il costo dell'omeprazolo (20 mg). Infine la Commissione appropriatezza ha suggerito i rimedi da adottare per razionalizzare la prescrizione degli IPP: "i medici prescrittori, che si intendono i MMG ed i pediatri di libera scelta (PLS), specialisti ospedalieri ed ambulatoriali, devono effettuare prescrizioni di farmaci il cui costo per giorno di terapia, riferito al prezzo al pubblico, non sia superiore al prezzo minimo di riferimento individuato in € 0,26" considerando le limitazioni delle note AIFA 1 (prevenzione dei danni da FANS in soggetti con rischio basso) e 48 (trattamento sintomatico della MRGE in assenza di sintomi e/o segni di allarme).
Nelle situazioni che richiedano "la prescrizione di dosaggi più elevati o di farmaci fino ad un costo per giorno di terapia non superiore a € 0,54, il medico prescrittore dovrà applicare le note regionali 101 e 148 senza ulteriori adempimenti". Infine "per prescrizione, in situazioni cliniche di particolare rischi o gravità, di farmaci con costo per giorno di terapia superiore a € 0,54, il medico prescrittore dovrà applicare le note regionali 101 e 148" ed i MMG dovranno giustificare tale scelta con una annotazione in cartella clinica del paziente, mentre gli specialisti dovranno compilare il piano terapeutico su modello fornito dalla regione Puglia.
La corretta applicazione di tali linee-guida prevede di identificare i pazienti (opportunamente definiti dalle note AIFA 1 e 48) che presentano un'effettiva necessità di IPP, distinguere i casi meno severi da quelli più severi e successivamente prescrivere il farmaco che nel caso di pazienti con patologie meno gravi può essere quello a minor dosaggio ed anche con il minor costo dato il profilo di tollerabilità ed efficacia

sovrapponibile per ciascun principio attivo (attualmente è l'omeprazolo alla dose di 10 milligrammi, lista di trasparenza AIFA). Nel caso di pazienti che presentano un quadro clinico più severo può essere prescritto un dosaggio superiore (omeprazolo 20 mg), senza ulteriori adempimenti burocratici. Infine se il quadro clinico considerato presenta una gravità maggiore (MRGE) è opportuno utilizzare farmaci che risultano essere più efficaci e potenti per tali condizioni cliniche, come per esempio l'esomeprazolo. In quest'ultimo caso si supererebbe il prezzo di riferimento per DDD, ma con opportuna deroga sulla prescrizione (nota regionale 148) si ottiene il completo rimborso dal sistema sanitario regionale, a patto che tale prescrizione venga supportata da un opportuno piano terapeutico che giustifichi il ricorso a tale farmaco. Oppure se il medico non ritiene necessario utilizzare la deroga, il paziente pagherà una quota definita di riferimento, quindi compartecipa alla differenza del costo del farmaco prescritto.

A dicembre 2009 sono stati promossi dalla regione Puglia programmi formativi rivolti ai MMG e agli specialisti ambulatoriali ed ospedalieri finalizzati a migliorare l'utilizzo degli IPP secondo le norme vigenti.

La corretta applicazione delle disposizioni nazionali (NOTE AIFA) e Regionali permetterebbero di raggiungere i due importanti obiettivi che rendono una prescrizione "appropriata": obiettivo di salute ed obiettivo di sistema.

Bibliografia

[1] Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. III edizione italiana, Casa Editrice Ambrosiana, 2005.

[2] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Bui H, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA. The second Asia Pacific consensus guideline for Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24: 1587-1600.

[3] Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. Digestion. 2001; 64: 205-13.

[4] Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69: 338-41.

[5] Proton pump inhibitors and possible fracture risk. Australian ADRs Bullettin. 2009; volume 28, number 1.

[6] Juurlink DN, Gomes T, KoDT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009; 180: 713-8.

[7] Anonimo. Sévélamer: diminue les effets denombreuxmédicaments. Prescrire. 2009; 29: 112.

[8] Kromer W, Horbach S, Lühmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis. Pharmacology. 1999; 59: 57-77.

[9] Wilder-Smith CH, Ernst T, Genonni M, Zeyen B, Varga L, Röhmel J, Halter F, Merki HS. Differentiation of cephalic and gastric secretion phases during H2-antagonist treatment. Gut. 1989; 30: A724.

[10] Coletta D, Giustini SE. IPP quali differenze? Rivista SIMG. Aprile 2004.

[11] Jaspersen D, Diehl KL, Schoeppner H, Geyer P, Martens E. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12: 49-52.

[12] Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, D'Amico D, Hamelin B, Joelsson B, for the esomeprazole study investigator. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 1249-58.

[13] Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. Health Technol Assess. 2006; 10:iii-iv, xi-xiii, 1-183.