

REG
IfF n.3 2018



*INDICATORI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA
PER LA MEDICINA GENERALE*

REGIONE VENETO ANNO 2018

Supplemento

Testo adattato dall'UOC Assistenza farmaceutica territoriale ULSS 9 Scaligera

a partire dal Notiziario della ULSS 6 Euganea .

Il progressivo invecchiamento della popolazione, il costo crescente delle innovazioni, in particolare quelle farmacologiche, e l'attuale difficile congiuntura economica, rappresentano le sfide già presenti che il nostro SSN deve sostenere al fine di mantenere quelle caratteristiche di universalità ed equità da tempo riconosciute a livello mondiale.

Gli indicatori proposti dalla Regione Veneto¹, rappresentano uno strumento per il miglioramento dell'appropriatezza d'uso dei farmaci in quanto **permettono di coniugare le evidenze scientifiche con le migliori terapie disponibili in termini di costo/efficacia per il paziente. In tal modo si persegue la riallocazione delle risorse rese disponibili e nello stesso tempo la possibilità del rispetto dell'indicatore di costo della farmaceutica convenzionata fissato dalla Regione Veneto per l'anno 2018 ad un valore pro-capite pesato uguale o inferiore a € 108,00.**

L'obiettivo di questa pubblicazione è approfondire le tematiche in merito agli indicatori di prescrizione farmaceutica di specifico interesse territoriale, assegnati dalla Regione Veneto per il 2018. Sono stati inclusi alcuni indicatori di ambito specialistico (due nel diabete, uno nella profilassi e trattamento TEV) relativi ai nuovi biosimilari poiché questi possono anche essere prescritti dal MMG. Nell'area gastrointestinale si riporta l'obiettivo b, a titolo informativo, perché può contribuire al raggiungimento dell'obiettivo dell'indicatore a.

- 1. Diabete:** aderenza al trattamento; disponibilità di insuline biosimilari, a minor costo, prescrivibili anche dal MMG [insulina lispro (Insulina Lispro Sanofi®), insulina glargine (Abasaglar®)].
- 2. Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) con anticoagulanti iniettivi :** durata della terapia; disponibilità di enoxaparina biosimilare (Inhixa® - Enoxaparina Rovi®), a minor costo, prescrivibile anche dal MMG.
- 3. Area gastrointestinale:** viene proposto un algoritmo per il deprescribing degli inibitori di pompa protonica (PPI), con particolare riferimento al loro impiego in nota 48.
- 4. Osteoporosi :** vengono riportate le azioni da intraprendere per la scelta delle formulazioni più convenienti di bifosfonati e vitamina D.
- 5. Ipertensione:** verifica dei costi di ACE-inibitori/sartani (associati e non) e delle formulazioni precostituite tra calcio-antagonisti e ACE-inibitori/sartani.
- 6. Ipercolesterolemia:** aggiornamento dei costi delle statine e delle associazioni statine+ezetimibe.
- 7. BPCO:** introduzione di nuovi indicatori regionali e aggiornamento dei costi di terapia
- 8. Politerapia:** nuovo indicatore che prevede l'identificazione di pazienti (età >75 anni) in trattamento con almeno 5 classi ATC IV.

Per ciascun argomento vengono riportati gli indicatori assegnati dalla Regione, un commento agli stessi, le azioni da intraprendere e i riferimenti ad altri documenti disponibili su richiesta dei MMG alla seguente mail dipfarmaceutico@aulss9.veneto.it

Diabete

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia
a) % di pazienti in trattamento con antidiabetici aderenti al trattamento	>80%*
b) % pazienti avviati al trattamento con analoghi dell'insulina ad azione lenta_ nella formulazione a minor costo (biosimilare o originator).	>90%
c) % pazienti avviati al trattamento con analoghi rapidi dell'insulina nella formulazione a minor costo (biosimilare o originator).	>90%

*Il primo indicatore dovrà rispettare il valore soglia oppure essere migliorato rispetto al valore 2017

Commento

L'indicatore (a) valuta la % di pazienti in trattamento con antidiabetici, escluse le insuline, che risultano aderenti al trattamento.

I pazienti vengono stratificati in base al grado di aderenza alla terapia che viene valutata conteggiando tutte le DDD erogate nei 12 mesi successivi alla data indice. Sono definiti aderenti al trattamento i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%. La presenza di più classi di farmaci inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione.

Gli indicatori (b) e (c) sono rivolti agli specialisti, tuttavia considerato che anche il medici di medicina generale (MMG) possono prescrivere le specialità a base d'insulina glargina e d'insulina lispro, includiamo tali indicatori in questo capitolo. La recente disponibilità di alcune insuline biosimilari [Box 1] rappresenta un'importante opportunità per la corretta riallocazione delle risorse in diabetologia in quanto consente l'accesso ai finanziamenti necessari per trattare quei pazienti che necessitano dei nuovi farmaci antidiabetici ad alto costo (es. incretine, glifozine). I nuovi biosimilari dell'insulina basale glargine 100 UI/mL (Abasaglar®) e dell'insulina rapida lispro (Insulin Lispro Sanofi®), presentano un **costo/confezione inferiore del 25%** rispetto agli originator (Lantus®) [Grafico 1 e 2]. In particolare, nell' Ulss 9 Scaligera, lo spostamento dei 2/3 delle confezioni delle insuline originator Vs i rispettivi biosimilari consentirebbe di ottenere un **risparmio annuo di circa 300.000€**.

Box 1. I farmaci biosimilari^{2,3}

*I medicinali biotecnologici sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia. Ne sono un esempio le insuline, le eritropoietine e gli anticorpi monoclonali. Con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale biotecnologico, autorizzato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), simile a un prodotto biologico di riferimento (originator) per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. L'efficacia e la sicurezza di un farmaco biosimilare è garantita da EMA a seguito di una procedura centralizzata che prevede un complesso confronto "testa a testa" con il rispettivo originator. Tale confronto, noto come "esercizio di comparabilità", viene effettuato attraverso una serie di studi comparativi preclinici e clinici al termine dei quali viene rilasciata l'autorizzazione alla commercializzazione nei Paesi UE. L'ultimo Position Paper di AIFA ribadisce l'efficacia e la sicurezza dei biosimilari nonché la loro **sostituibilità** (intercambiabilità) con gli originator sia nei pazienti naive sia in quelli già in trattamento con gli stessi.*

Azioni

Le nuove insuline biosimilari non necessitano di Piano Terapeutico e, pertanto, possono essere prescritte direttamente anche dal MMG. Come riportato nel recente Position Paper di AIFA e dalle linee di indirizzo regionali, il medico può decidere autonomamente la prescrizione del biosimilare sia nei pazienti naive sia in quelli già in trattamento con l'originator [2,3]. Considerando quanto sopra riportato si richiede:

– agli specialisti ambulatoriali/ospedalieri: di consigliare, dopo visita ambulatoriale o dimissione ospedaliera, la prescrizione di una insulina biosimilare ovvero, nei pazienti già in trattamento con l'originator, la possibilità della sostituzione con il biosimilare;

– ai MMG: di valutare, sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente, la possibilità di sostituire un'insulina originator con una biosimilare.

Nella **Tabella I** sono riportati gli avvisi di terapia consigliati e le possibili sostituzioni terapeutiche da effettuarsi ove possibile.

Tabella I. Proposta di avvio di terapia o sostituzione per le insuline con biosimilare in commercio

Tipo di paziente	Farmaco consigliato
Nuovi pazienti che necessitano di insulina glargine 100 UI/mL	Abasaglar®
Pazienti già in trattamento con Lantus®	
Nuovi pazienti che necessitano di insulina rapida lispro	Insulin Lispro Sanofi®
Pazienti già in trattamento con Humalog®	

Grafico 1: Costi Insulina glargine: costo/confezione

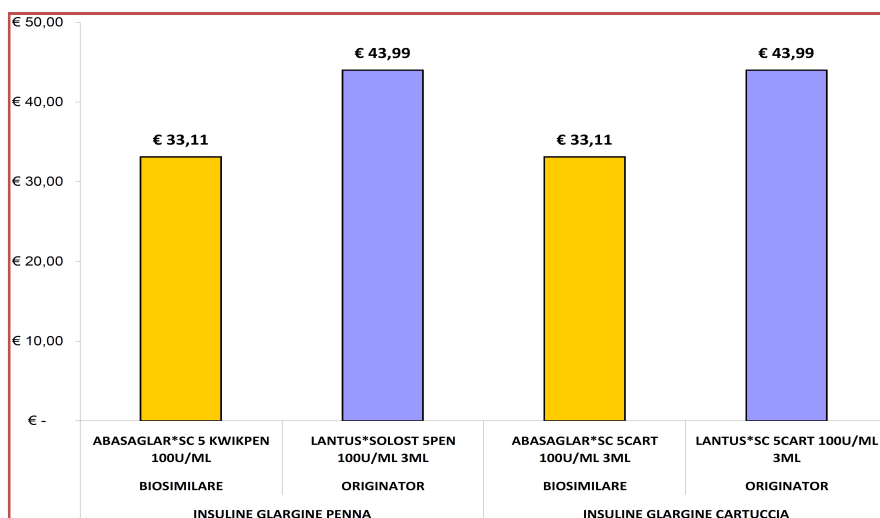
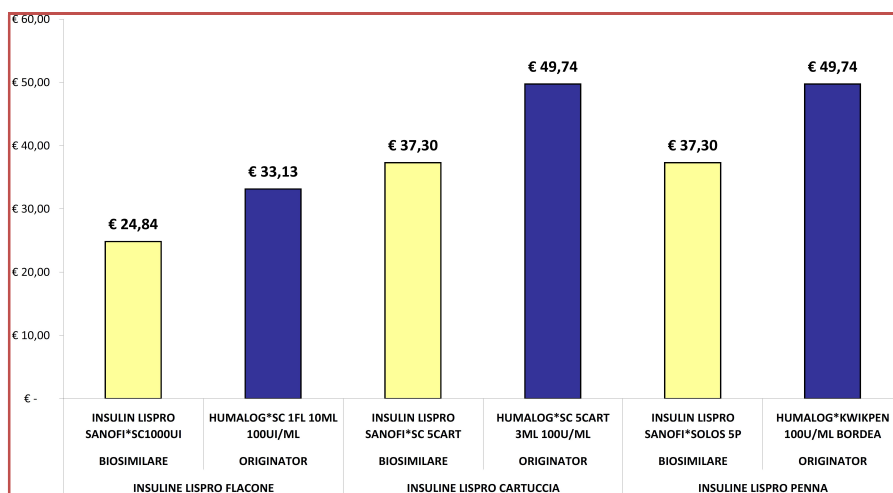


Grafico 2: Costi Insulina lispro: costo/confezione



Riferimenti

InfoFarma n.2 Anno 2018: Insulina Lispro Sanofi2°

Position Paper di AIFA sui biosimilari: www.aifa.gov.it/content/presentato-secondo-position-paper-aifa-sui-farmaci-biosimilari

Profilassi e trattamento del TEV con anticoagulanti iniettivi

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia*
a) % pazienti avviati in trattamento con EBPM o fondaparinux (esclusi i pazienti oncologici) con una durata della terapia superiore alla durata massima da scheda tecnica ed indicazione terapeutica.	<10%
b) % pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare (EBPM) nella formulazione a minor costo (biosimilare o originator)	>90%

*L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia oppure essere migliorato di almeno il 20% rispetto al valore 2017

Commento e Azioni

Il **primo indicatore (a)** raccomanda il rispetto della scheda tecnica per quanto concerne la corretta durata della terapia anticoagulante. Viene raccomandato agli specialisti ospedalieri di indicare sempre nella lettera di dimissione la corretta durata della terapia eparinica, in modo da evitare a domicilio inutili trattamenti prolungati, e la rimborsabilità o meno da parte del SSN.

Il **secondo indicatore, rivolto agli specialisti ospedalieri, (b)** raccomanda il ricorso all'impiego di eparine nella formulazione biosimilare o a minor costo alla luce della recente commercializzazione dell'enoxaparina biosimilare (Inhixa[®], Enoxaparina Rovi[®]). A questo proposito, tuttavia, è necessario considerare che l'eparinoide più vantaggioso per il SSN non dipende solo dalla disponibilità di un biosimilare ma anche dall'indicazione per il quale viene utilizzato.

Pertanto, nella prescrizione sul territorio di un anticoagulante iniettivo, si raccomanda quanto segue:

- Profilassi del TEV nel paziente sottoposto a intervento chirurgico: l'eparina più vantaggiosa per il SSN è l'**enoxaparina biosimilare (Inhixa[®], Enoxaparina Rovi[®])**. In particolare, nell'Ulss 9 Scaligera, lo spostamento dei 2/3 delle confezioni dell'enoxaparina originator (Clexane[®]) Vs i biosimilari (Inhixa[®]/ Enoxaparina Rovi[®]) consentirebbe di ottenere un risparmio annuo di circa 130.000€.
- Profilassi del TEV nel paziente non chirurgico (paziente "medico") e trattamento del TEV: in questi due casi l'anticoagulante iniettivo più vantaggioso è il **fondaparinux (Arixtra[®])**.

Box 2. Usi off-label delle eparine:

Quando un farmaco viene utilizzato per indicazioni, dosaggi o durate temporali diverse da quelle registrate si configura un uso off-label, così come normato dalla Legge 94/98 (c.d. "legge Di Bella")⁴. In questo ambito, la rimborsabilità del medicinale risulta diversificata a seconda che l'indicazione d'uso proposta sia inserita o meno nell'elenco dei medicinali di cui alla Legge 648/96, come di seguito riportato:

Usi off-label a carico del SSN

– **Usi off-label delle eparine per indicazioni inserite nella Legge 648/96:** terapia ponte ("bridge"), uso in gravidanza, profilassi TEV nel paziente oncologico. Per queste indicazioni le eparine sono rimborsate dal SSN, secondo i specifici criteri stabiliti da AIFA.

Usi off-label a carico del cittadino

– **profilassi continuativa del TEV nel paziente allettato, profilassi del TEV nelle pazienti che si sottopongono a cicli di fecondazione assistita, trattamento continuativo nel paziente con fibrillazione atriale, pazienti sottoposti a gessatura/immobilizzazione degli arti.** Per queste indicazioni le eparine non sono rimborsate dal SSN.

Riferimenti

InfoFarma n.1 2018: Inhixa

Infofarma n. 4 2017: Prescrizione delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux

Area gastrointestinale: inibitori di pompa (PPI)

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia*
a) % pazienti in trattamento con PPI in nota 48 con durata della terapia superiore a 6 settimane.	<10%
b) % pazienti dimessi da ricovero avviati al trattamento con PPI.	<5%

*L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia oppure essere migliorato di almeno il 20% rispetto al valore 2017

Commento

Il primo indicatore (a) raccomanda il rispetto della durata temporale dei PPI quando utilizzati in nota AIFA n.48 (trattamento/prevenzione delle patologie acido-correlate), così come di seguito riportato nella stessa:

- Durata di trattamento “breve” (4 settimane, occasionalmente 6 settimane), ulcera duodenale o gastrica positiva per *H. pylori*; ulcera duodenale o gastrica *H. pylori*-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 *H. pylori*-negativa recidivante, malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Il secondo indicatore (b) è rivolto agli specialisti ospedalieri e raccomanda cautela nell'iniziare, se non strettamente necessario, una terapia con un PPI successivamente al ricovero ospedaliero. Nel caso, lo specialista deve indicare chiaramente nella lettera di dimissione le motivazioni per l'indicazione all'uso del PPI, la rimborsabilità (“Nota AIFA o classe C”) e la relativa durata della terapia. A questo proposito è opportuno segnalare che nonostante l'impiego dei PPI non determini importanti effetti collaterali nel “breve termine”, in questi ultimi anni sono emerse alcune evidenze che, seppur basate su studi osservazionali, indicano la possibile comparsa di importanti eventi avversi correlati al loro uso cronico come un aumentato rischio di fratture femorali/vertebrali, nefrite interstiziale e infezioni (es. polmoniti, diarrea da *C. difficile*).

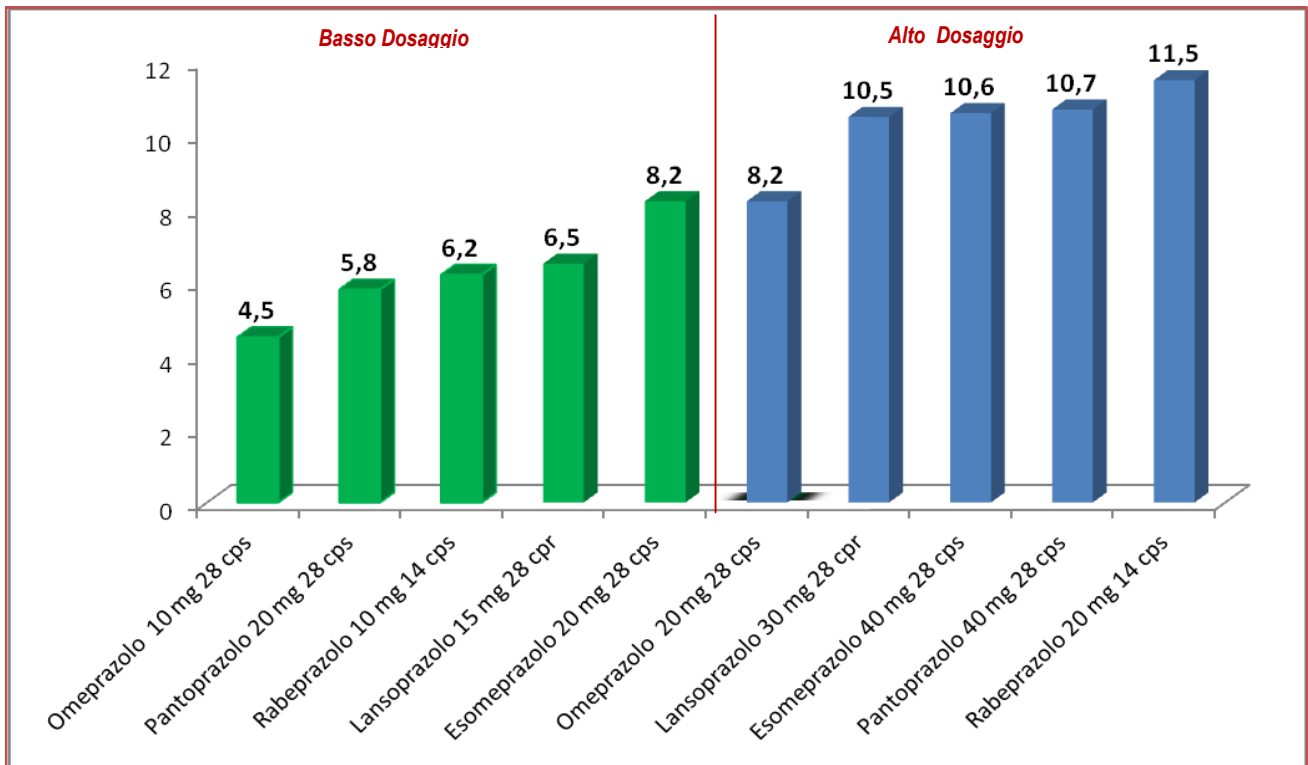
Azioni

1. Iniziare una terapia con bassi dosaggi: per le patologie acido-correlate (nota 48), una buona pratica clinica dovrebbe prevedere, ove possibile, un inizio di terapia con un dosaggio basso di PPI e riservare gli alti dosaggi solo in caso di inefficacia o in presenza di importanti fattori di rischio (es. ulcere pregresse).
2. Utilizzare un PPI con il costo più favorevole per il SSN: qualora si rilevi la necessità di avviare una terapia con PPI è necessario prediligere il medicinale con il costo più basso per il SSN e nel caso sia necessaria una terapia superiore a 2 settimane le confezioni da 28 compresse risultano più convenienti per il SSN rispetto alla prescrizione di 2 confezioni da 14 compresse. **(Grafico 3)**
3. Rivalutazione delle terapie croniche in atto: per i pazienti in trattamento con PPI da lungo tempo, viene riportato un percorso per la de-prescrizione⁵. **(figura 1 pag.18)**
4. Informazione al paziente: viene proposta una **locandina**, da esporre negli ambulatori, allo scopo di fornire ai pazienti una corretta informazione sull'impiego dei PPI⁶ **(pag. 19)**.

Riferimenti

InfoFarma n.1 2017: **Benefici e Rischi dei PPI: una revisione della letteratura**

Grafico 3. Confronto Costo SSN PPI per 28 giorni di terapia



Osteoporosi

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia*
a) % pazienti avviati al trattamento con vitamina D nativa (colecalfiferolo e calcidiolo) senza ipovitaminosi accertata o fortemente sospetta (esclusi i pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi).	<10%
b) % pazienti con pregressa frattura vertebrale o di femore in trattamento con vitamina D e farmaci per l'osteoporosi.	>80%
c) % pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento.	>80%

**L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia oppure essere migliorato rispetto al valore del 2017. Per il primo indicatore il miglioramento deve essere di almeno il 20% rispetto al valore del 2017.*

Commento

Nel 2017, nell'Ulss 9 Scaligera, oltre 120.000 assistiti hanno ricevuto almeno una prescrizione di vitamina D per una spesa complessiva di 2,3 milioni di euro. In particolare, nel quadriennio 2014-2017, il numero di trattati è aumentato del 55% (77.882 vs 120.933).

Proprio a seguito del continuo incremento della popolazione trattata, il **primo indicatore** (a) individua un'area di inappropriata prescrizione correlata all'uso improprio di vitamina D in **soggetti senza alcuna carenza documentata in termini laboratoristici e/o clinici**. Il **secondo indicatore** (b) raccomanda, invece, l'utilizzo di vitamina D in soggetti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi mentre il **terzo** (c) vuole porre attenzione in merito all'aderenza terapeutica con farmaci per l'osteoporosi.

Azioni

1. Misurazione dei livelli sierici di calcidiolo: in assenza delle condizioni riportate nel Box 3, non è raccomandato uno screening su tutta la popolazione dei livelli sierici di calcidiolo. Il dosaggio routinario del calcidiolo nei pazienti in terapia con farmaci per l'osteoporosi non è ritenuto necessario perché in questi casi la supplementazione è sempre raccomandata.
2. Formulazioni di vitamina D da utilizzare (**vedi Tabella II**): a parità di dosaggio, la vitamina D3 (o colecalfiferolo) è più efficace della vitamina D2 (o ergocalciferolo). I metaboliti idrossilati (calcitriolo) sono invece da riservare ai pazienti con severa insufficienza epatica o a pazienti con moderata-severa insufficienza renale. Tra le formulazioni di colecalfiferolo, quelle in gocce (a somministrazione giornaliera o in microboli settimanali) o le fiale da 100.000 UI (1 fl ogni 2-4 mesi) presentano un costo più favorevole per il SSN rispetto alle formulazioni da 25.000 UI o 50.000 UI. È preferibile non usare singoli boli superiori alle 100.000 UI in quanto si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo ovvero boli annuali di 500.000 UI in quanto correlati ad un aumento paradossale delle fratture e delle cadute.
3. Formulazioni di bifosfonati da utilizzare: le formulazioni settimanali e mensili di bifosfonati rappresentano un vantaggio per il SSN sia in termini di costo/efficacia sia perché permettono una migliore aderenza terapeutica per il paziente.
4. Possibile sospensione della terapia con bifosfonati: nelle donne osteopeniche, in assenza di fratture pregresse, dopo 3-5 anni di trattamento può essere considerata una sospensione della terapia. Anche nelle donne con carcinoma della mammella o nei maschi con carcinoma della prostata in blocco ormonale, è possibile considerare la sospensione della terapia al termine del trattamento adiuvante (inibitori dell'aromatasi, relin), previa valutazione del rischio fratturativo.

Riferimenti

InfoFarma n.4 2017: Controversie intorno alla vitamina D: opinioni a confronto

Box 3. Quando è realmente necessaria la supplementazione di vitamina D?

Le linee di indirizzo della Regione Veneto sull'osteoporosi evidenziano le seguenti categorie di pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento con vitamina D⁷:

1. **Pazienti con osteoporosi in terapia con farmaci specifici (es. bifosfonati):** la supplementazione di vitamina D è sempre raccomandata. In questi soggetti, un adeguato apporto di calcio e vitamina D rappresenta una condizione indispensabile per qualunque trattamento farmacologico specifico. La carenza di calcio e/o vitamina D è la causa comune di mancata risposta alla terapia per l'osteoporosi.

2. **Pazienti con patologie/farmaci associati a carenza di vitamina D:** la presenza di specifiche condizioni cliniche (es. rachitismo, osteomalacia, insufficienza epatica o renale) o l'uso di alcuni farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D (es. antiepilettici, glucocorticoidi) sono associati alla comparsa di ipovitaminosi D. Pertanto, in presenza di carenza documentata, in questi soggetti è sempre raccomandata una supplementazione di vitamina D.

3. **Pazienti con sola carenza documentata di vitamina D:** in questi casi, le linee di indirizzo regionali, definiscono una carenza di vitamina D quando i livelli ematici di calcidiolo risultano inferiori a 30 ng/ml. In assenza di tale condizione i supplementi di vitamina D non sono rimborsati dal SSN. A questo proposito non è raccomandata una valutazione di routine e tantomeno di screening dei livelli ematici di calcidiolo, da riservarsi ai casi di cui al precedente punto 2 o ai soggetti anziani fragili.

Tabella II. Formulazioni convenienti di Vitamina D

Nome Commerciale	Costo annuo	
	SSN min_max	Paziente min_max
Formulazione: fiala monodose di 100.000 UI		
DIBASE ; XARENEL confezioni di 6 fiala	8	-
Formulazione: flacone gocce di 10 ml 100.000 UI/ flacone	SSN min_max	Paziente min_max
DIBASE; XARENEL		3,7-12
ANNISTER;ZIBENAK; TREDIMIN;LAMPARD; COLECALCIFEROLO EG; COLECALCIFEROLO DOC	18-58,5	-

Iperensione Arteriosa

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia*
a) % pazienti avviati al trattamento con antipertensivi in associazioni fisse con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in associazione estemporanea.	<10%
b) % pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi aderenti al trattamento.	>80%

**L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia oppure essere migliorato rispetto al valore del 2017.*

Commento

Il **primo indicatore (a)** raccomanda il **rispetto della scheda tecnica** per quanto riguarda l'impiego delle associazioni precostituite tra calcio-antagonisti con ACE-inibitori/sartani. Il paziente, prima di accedere all'associazione, sia già in trattamento con i farmaci assunti singolarmente. Nell' Ulss 9 Scaligera, nel 2017, 13.900 assistiti hanno ricevuto almeno una prescrizione di associazioni precostituite di calcio-antagonisti e ACE-inibitori/sartani per una spesa complessiva di 1,6 milioni di euro. In particolare, nel periodo 2014-2017, il numero di trattati è aumentato del 79% (12.917 Vs 7.201). L'analisi delle prescrizioni indica, inoltre, che 2 pazienti su 3 utilizzano tali formulazioni senza aver assunto precedentemente i singoli farmaci non associati, contrariamente a quanto riportato dalla scheda tecnica e dalle linee guida europee che indicano nei pazienti con un rischio cardiovascolare medio-basso un approccio iniziale con una monoterapia (a dosaggio ottimale) prima di passare ad una associazione⁸.

Il **secondo indicatore (b)** vuole porre attenzione sull'aderenza terapeutica con farmaci antipertensivi. I dati dell'Ulss 9 Scaligera indicano che solo il 59% dei pazienti in terapia antipertensiva sono aderenti al trattamento proposto.

Riferimenti

InfoFarma n.1 2018: Le nuove linee guida (e soglie) sull' ipertensione

Ipercolesterolemia

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia*
a)% pazienti avviati al trattamento con ezetimibe in associazione (esclusi i pazienti con insufficienza renale cronica) che non provengano da un'adeguata terapia con statina.	<10%
b)% pazienti avviati al trattamento con ezetimibe in monoterapia non intolleranti alle statine.	<10%
c)% pazienti avviati al trattamento con statina con una distanza dall'obiettivo lipidico inferiore al 10%.	<10%
d)% pazienti con pregresso evento cardiovascolare in trattamento con statine.	>80%
e)% pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento.	>80%

*L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia oppure essere migliorato rispetto al valore del 2017. Per il terzo indicatore il miglioramento deve essere di almeno il 20% rispetto al valore del 2017.

Commento

Il **primo indicatore** (a) raccomanda il **rispetto della Nota 13** per quanto riguarda la rimborsabilità dell'associazione statina+ezetimibe. Tale associazione, infatti, è prescrivibile **solo come trattamento di 2° livello** sia in prevenzione primaria che secondaria qualora l'uso della sola statina (a dosaggio adeguato) non consenta il conseguimento del target terapeutico desiderato. Fanno eccezione i soli pazienti affetti da insufficienza renale moderata-grave con LDL³130 mg/dL per i quali l'associazione è rimborsata già come trattamento di 1° livello. Per quanto riguarda l'Ulss 9, i dati evidenziano che, negli ultimi quattro anni, il numero dei pazienti trattati con l'associazione simvastatina+ezetimibe è aumentato del 16% (4.688 Vs 4.031), con una spesa registrata nel 2017 di oltre 2,3 milioni di euro.

Il **secondo indicatore** (b) evidenzia la possibilità di accedere alla monoterapia con ezetimibe per i soli pazienti intolleranti alle statine.

Gli **indicatori (c) e (d)** si propongono di rilevare le **aree di miglioramento prescrittivo** per i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare non trattati con statine ovvero non a target. Infine, l'**ultimo indicatore** (e) misura l'aderenza alla terapia ipolipemizzante; a questo proposito, i dati dell'Ulss 9 rilevano che solo il 50% dei pazienti in trattamento con statine risulta aderente alla terapia prescritta.

Azioni

1. **Prescrizione della statina a minor costo:** nella prescrizione di una statina è sempre necessario considerare il target terapeutico da raggiungere e il relativo costo della terapia. Se la riduzione di LDL che si desidera raggiungere si attesta tra un -40/50%, l'**atorvastatina** è il farmaco che ad oggi presenta un costo più basso per il SSN.

2. **Ricorso all'associazione statina+ezetimibe:** l'associazione deve rappresentare una risorsa terapeutica per i soli pazienti che non raggiungono un'adeguata riduzione dei valori di LDL nonostante una monoterapia con una statina a dosaggio adeguato. In questi casi risulta più economico il ricorso alle associazioni precostituite rispetto a quelle estemporanee. Ad oggi, l'**associazione precostituita simvastatina+ezetimibe presenta un minor costo rispetto all'associazione rosuvastatina+ezetimibe. (Tabella III)**

3. **Pazienti intolleranti alle statine:** nella maggior parte dei pazienti l'intolleranza alle statine si manifesta con **sintomi muscolari**, talvolta associati a lievi/moderati aumenti di creatinichinasi. In questi casi, prima di sospendere una terapia con statina e procedere alla sostituzione con sola ezetimibe, è sempre necessario **escludere fattori modificabili** associati all'intolleranza (es. presenza di farmaci interagenti). In caso di sospetta intolleranza, è sempre consigliabile una temporanea sospensione della terapia con la statina ("wash - out") seguita da una ripresa con la stessa a basso dosaggio o con un'altra ("re-challenge") allo scopo di definire con certezza l'associazione causale dei sintomi muscolari con il farmaco. Si stima, infatti, che circa il 90% dei pazienti che manifestano sintomi muscolari con una statina sono successivamente in grado di tollerare una statina alternativa.

Tabella III. Aggiornamento dei prezzi dei medicinali in associazione fissa a base di simvastatina-ezetimibe e rosuvastatina-ezetimibe

Farmaco	Principi Attivi	Confezione di riferimento	Prezzo riferimento da lista trasparenza 16.07.2018 (A)	Prezzo Pubblico al 01.08.2018 (B)	Differenza a carico del paziente (B-A)
EZETIMIBE-SIM VASTATINA EG	Ezetimibe + Simvastatina	30 CPR 10+10 MG	17,10	17,10	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA SANDOZ				17,10	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA DOC				17,10	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA MYLAN				17,10	0,00
VYTORIN (NEOPHARMED GENTILI SRL)*				19,10	2,00
GOLTOR (ADDENDA PHARMA SRL)*				20,10	3,00
INEGY (MERCK SHARP & DOHME LTD)*				20,50	3,50
EZETIMIBE-SIM VASTATINA EG	Ezetimibe + Simvastatina	30 CPR 10+20 MG	17,82	17,82	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA SANDOZ				17,82	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA DOC				17,82	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA MYLAN				17,82	0,00
VYTORIN (NEOPHARMED GENTILI SRL)*				19,82	2,00
GOLTOR (ADDENDA PHARMA SRL)*				20,82	3,00
INEGY (MERCK SHARP & DOHME LTD)*				21,32	3,50
EZETIMIBE-SIM VASTATINA EG	Ezetimibe + Simvastatina	30 CPR 10+40 MG	18,40	18,40	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA SANDOZ				18,40	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA DOC				18,40	0,00
EZETIMIBE-SIM VASTATINA MYLAN				18,40	0,00
VYTORIN (NEOPHARMED GENTILI SRL)*				20,40	2,00
GOLTOR (ADDENDA PHARMA SRL)*				21,40	3,00
INEGY (MERCK SHARP & DOHME LTD)*				21,90	3,50
CHOLECOMB (SERVIER ITALIA SPA)	Rosuvastatina + Ezetimibe	30 CPS 10+10 MG	-	25,44	-
CHOLECOMB (SERVIER ITALIA SPA)	Rosuvastatina + Ezetimibe	30 CPS 20+10 MG	-	25,44	-

*Prodotti per cui sussiste una differenza con il prezzo di riferimento a carico del paziente.

Riferimenti

InfoFarma n.1 2018: La gestione dei sintomi muscolari associati alle statine

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia*
a) % pazienti in trattamento con farmaci per la BPCO senza una conferma spirometrica.	<10%
b) % pazienti avviati al trattamento con associazioni fisse ICS+LABA che non provengono da un'adeguata terapia con LABA.	<10%
c) % pazienti in trattamento con farmaci per la BPCO aderenti al trattamento.	>80%
d) % pazienti con riacutizzazione in trattamento con ICS	>80%

*L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia oppure essere migliorato rispetto al valore del 2017.

Commento

Il **primo indicatore** (a) raccomanda, prima di intraprendere un trattamento farmacologico, di eseguire un esame spirometrico in tutti i soggetti nei quali è sospettata una BPCO. La spirometria, infatti, è indispensabile per una corretta diagnosi di BPCO in quanto rappresenta la misura più riproducibile e obiettiva della limitazione del flusso aereo. Secondo le linee guida GOLD, va considerata una diagnosi di BPCO, e quindi eseguita la spirometria, in presenza di uno o più "indicatori chiave" riportati nella **Tabella IV** (riscontrati in un individuo di età superiore a 40 anni)¹⁰. A questo proposito, i dati amministrativi relativi all'Ulss 9 Scaligera indicano **che il 50% dei pazienti trattati con farmaci per la BPCO non risultano essere stati sottoposti ad una preventiva indagine spirometrica.**

Il **secondo indicatore** (b) prevede il rispetto della sequenzialità dei trattamenti previsti dalle linee guida GOLD dove l'associazione ICS+LABA rappresenta un'opzione terapeutica solo a seguito dell'impiego di un broncodilatatore a lunga durata d'azione (b₂-agonista o anticolinergico).

Il **terzo indicatore** (c) misura l'aderenza alla terapia con farmaci inalatori. In Italia, recenti dati di letteratura indicano che solamente 1 paziente su 4 è aderente alla terapia inalatoria prescritta dal medico. In particolare, l'aderenza alla terapia risulta essere più bassa nei soggetti in età avanzata, con più patologie e in politerapia¹¹.

Il **quarto indicatore** (d) misura la percentuale di pazienti in terapia con ICS valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice; la presenza di riacutizzazioni è valutata nell'anno precedente rispetto la data indice.

Tabella IV. Indicatori chiave per considerare una possibile diagnosi di BPCO (da confermare con esame spirometrico)¹⁰

Indicatore	Descrizione
Dispnea:	Evolutiva (peggiora nel tempo) Peggiora generalmente con lo sforzo Persistente
Tosse cronica	Può essere intermittente e può essere non produttiva
Storia di esposizione a fattori di rischio	Fumo di tabacco Fumo proveniente da combustibili per la cucina domestica e il riscaldamento Polveri e agenti chimici professionali
Familiarità	Anamnesi familiare di BPCO

Azioni

1. **Utilizzo delle associazioni:** A seguito di una conferma spirometrica, le linee guida GOLD propongono modelli di trattamenti farmacologici diversificati della BPCO sulla base di una valutazione combinata che tiene conto sia dei sintomi riferiti dal paziente (misurata attraverso appositi questionari validati) sia delle riacutizzazioni¹⁰. Sulla base di tali parametri, i pazienti sono classificati nelle classi di rischio riportate nella **Tabella V**. In particolare, nei pazienti rientranti nei Gruppi A, B e C, le linee guida GOLD consigliano sempre di iniziare la terapia con solo broncodilatatore riservando il ricorso alle associazioni di farmaci solo in caso di sintomi persistenti e/o ulteriori riacutizzazioni.

Tabella V. Trattamenti farmacologici della BPCO secondo il grado GOLD¹⁰

Gruppo	Tipologia paziente	Opzioni terapeutiche
Gruppo A	Pazienti con ridotta sintomatologia ^(*) e numero di riacutizzazioni $1 \leq$ (senza nessun ricovero ospedaliero)	→ Un qualsiasi broncodilatatore a breve durata (SABA o SAMA) o a lunga durata (LABA o LAMA)
Gruppo B	Pazienti con importante sintomatologia ^(*) e numero di riacutizzazioni $1 \leq$ (senza nessun ricovero ospedaliero)	→ Broncodilatatore a lunga durata (LABA o LAMA) In caso di sintomi persistenti: → LABA+LAMA
Gruppo C	Pazienti con ridotta sintomatologia ^(*) e numero di riacutizzazioni ≥ 2 (oppure con almeno un ricovero ospedaliero per esacerbazione)	→ LAMA In caso di ulteriori riacutizzazioni: → LABA+LABA (1 ^a scelta) oppure LABA+ICS (2 ^a scelta)
Gruppo D	Pazienti con importante sintomatologia ^(*) e numero di riacutizzazioni ≥ 2 (oppure con almeno un ricovero ospedaliero per esacerbazione)	→ LABA+LABA In caso di ulteriori riacutizzazioni: → LABA+LABA+ICS

Legenda:

(*) sintomatologia misurata con questionari validati quali mMRC (British Medical Research Council modificato) o il CAT (COPD Assessment Test)

SABA = β_2 -agonisti a breve durata (es. salbutamolo)

SAMA = anticolinergici a breve durata (es. ipratropio)

LABA = β_2 -agonisti a lunga durata (es. salmeterolo, formoterolo, indacaterolo, olodaterolo)

LAMA = anticolinergici a lunga durata (es. tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio)

ICS = corticosteroidi inalatori (es. budesonide, beclometasone, fluticasone)

2. **Costi degli inalatori utilizzati nella BPCO:** il costo degli inalatori utilizzati nella BPCO sono diversificati a seconda della tipologia dei farmaci e del dispositivo inalatorio. In particolare, si segnala quanto segue:

– **LABA:** formoterolo rappresenta il β_2 -agonista a lunga durata (non associato) a più basso costo (**Grafico 4**).

– **LAMA:** il tiotropio è l'anticolinergico a lunga durata (non associato) che presenta un costo più basso per il SSN (**Grafico 5**).

– **LABA+ICS:** tra le diverse associazioni disponibili, la formulazione preconstituita fluticasone+salmeterolo è quella che presenta un costo più basso (**Grafico 6**).

– **LABA+LAMA:** tutte queste associazioni sono prescrivibili dal MMG solo su redazione di Piano Terapeutico da parte dei Centri autorizzati. Il costo è uguale per tutte le formulazioni in commercio (**Grafico 6**).

Grafico 4. β₂-agonisti a lunga durata d'azione (LABA): costo/28 giorni di terapia



Grafico 5. Antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA): costo/28 giorni di terapia

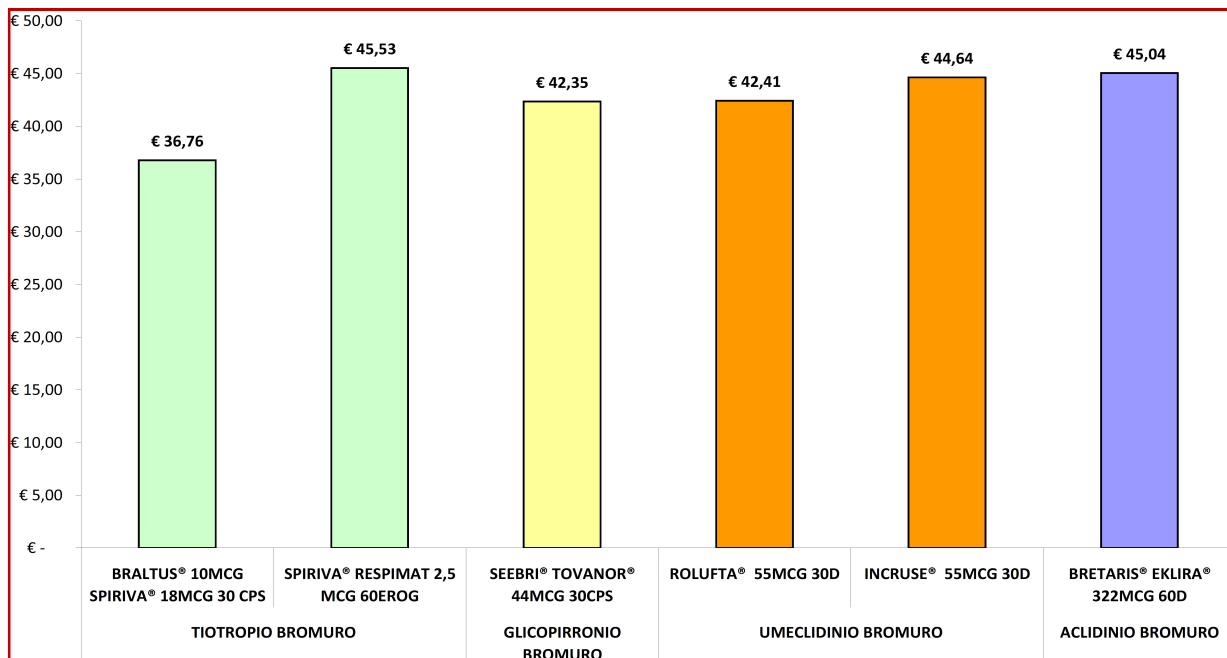
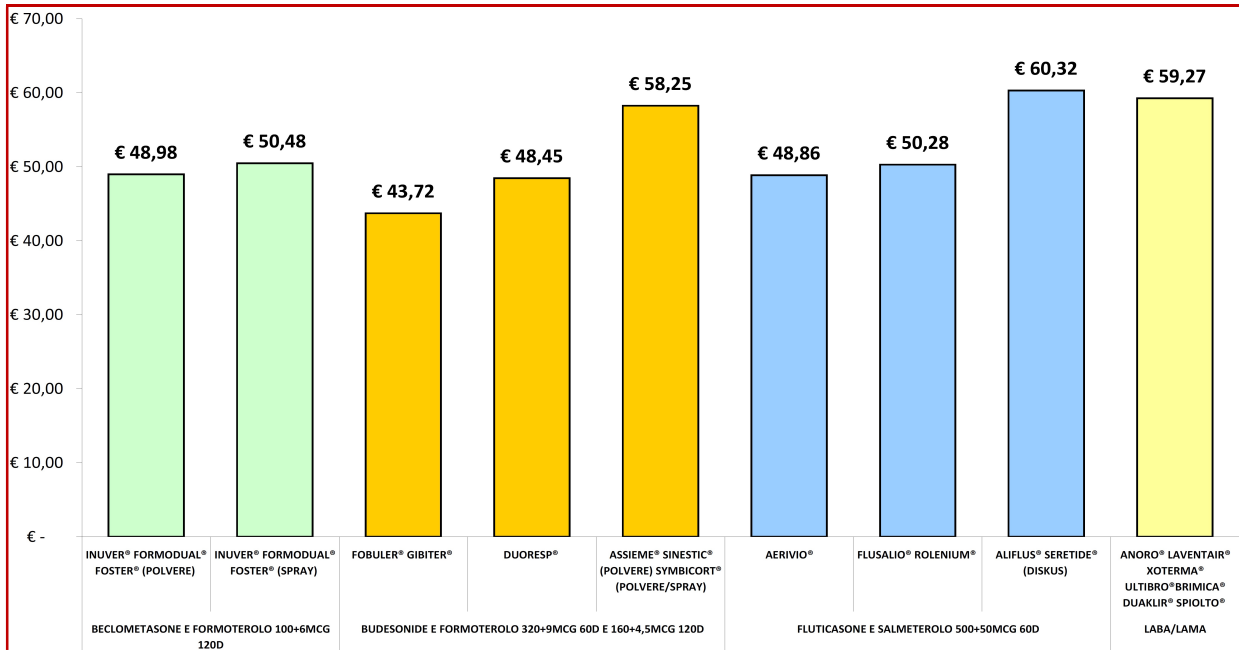


Grafico 6. Associazioni ICS/ LABA e LABA/ LAMA: costo/28 giorni di terapia



Politerapia

INDICATORE REGIONALE	Valore Soglia*
% pazienti di età >75 anni che assumono contemporaneamente farmaci appartenenti a più di 5 classi ATC IV	<10%

*L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia

Commento

L'indicatore dovrà rispettare il valore soglia

Numeratore: pazienti residenti di età > 75 anni che assumono contemporaneamente farmaci appartenenti a più di 5 classi ATC IV* (erogati in un mese indice). Denominatore: pazienti residenti di età > 75 anni che abbiano assunto almeno un farmaco nel mese indice.

Sono esclusi i vaccini (ATC: J07)

L'indicatore è valutato nei rispettivi mesi indice: gennaio, aprile, luglio, ottobre.

*L'ATC è un sistema di classificazione di tipo alfanumerico che suddivide i farmaci in base a uno schema costituito da 5 livelli gerarchici.

Il primo livello contiene il gruppo anatomico principale (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto). In totale ve ne sono 14.

Es: A: apparato gastrointestinale e metabolismo

Il secondo livello contiene il gruppo terapeutico principale (contraddistinto da un numero di due cifre).

Es: A02:Farmaci per disturbi correlati all'acidità

Il terzo livello contiene il sottogruppo terapeutico farmacologico (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto).

Es: A02B: Antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo

Il quarto livello contiene il sottogruppo chimico-terapeutico farmacologico.

Es: A02BC: Inibitori della pompa acida (PPI)

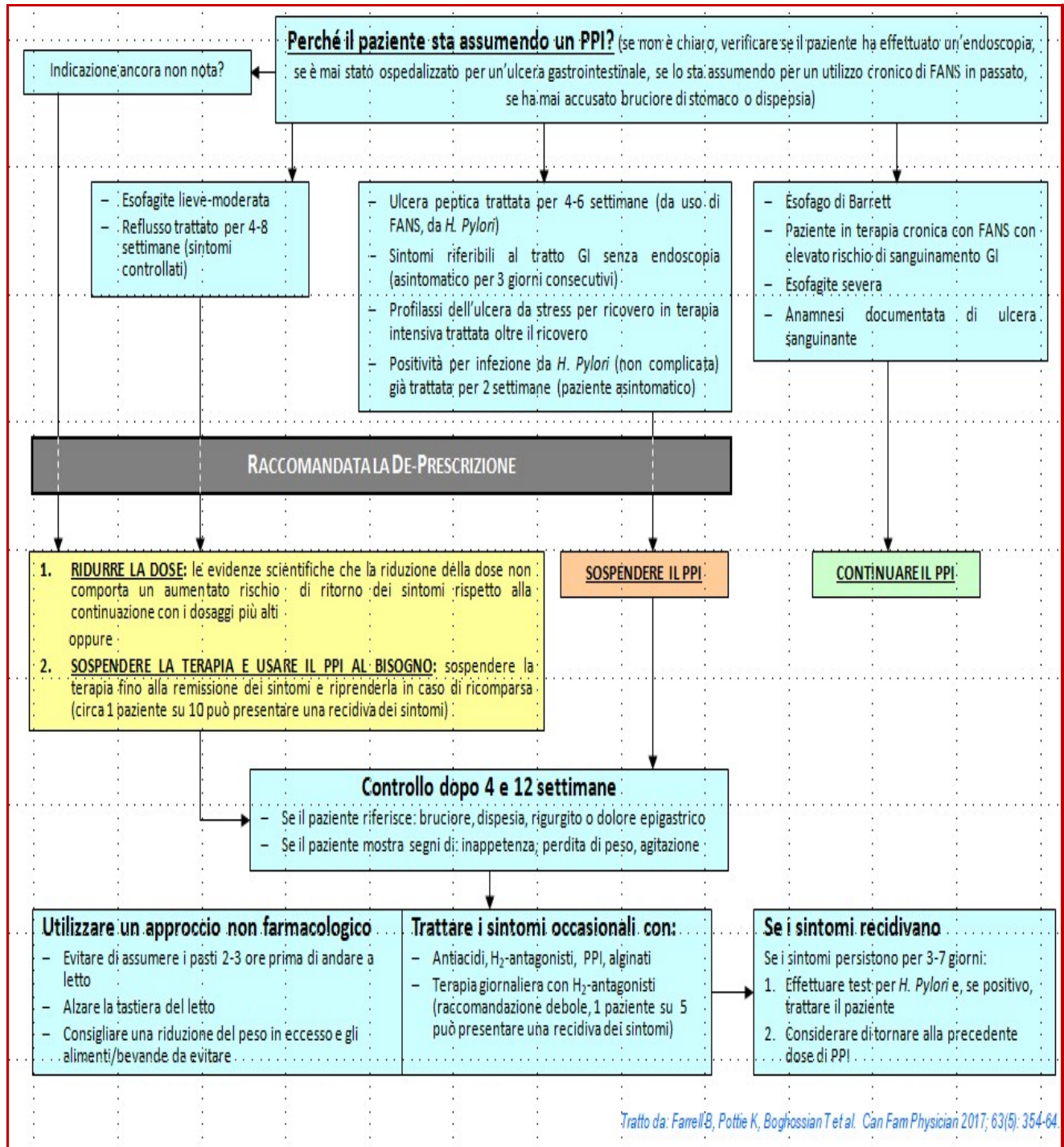
[Esiste un quinto livello che descrive il sottogruppo chimico (contraddistinto da un numero di due cifre) ed è specifico per ogni singola sostanza chimica. Es: A02BC01: Omeprazolo]

Questo indicatore consente di rilevare nel paziente anziano, la prescrizione di farmaci appartenenti a gruppi terapeutici diversi.

Riferimenti


Vademecum obiettivi A.3.3_DG Regione Veneto_DGR 230/2018

Figura 1: Algoritmo per la De-Prescrizione degli Inibitori di Pompa Protonica (PPI)



INFORMAZIONE PER IL PAZIENTE SUI FARMACI PER IL BRUCIORE DI STOMACO (detti Inibitori di Pompa)

Quando è necessario assumere medicinali che contengono OMEPRAZOLO, ESOMEPRAZOLO, LANSOPRAZOLO, PANTOPRAZOLO, RABEPRAZOLO, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.



Rischi di un utilizzo a lungo termine: Infezioni dell'intestino, fratture, polmonite, peritonite batterica in pazienti con cirrosi epatica, infezioni dei reni, carenza da magnesio e da vitamina B¹².

SE ASSUMI QUALCUNO DI QUESTI FARMACI DA MOLTO TEMPO, FORSE È IL MOMENTO DI VALUTARE, ASSIEME AL TUO MEDICO, DI RIDURRE I DOSAGGI OPPURE DI SMETTERE DEL TUTTO DI PRENDERLI. NON SMETTERE DI TUA INIZIATIVA

CONSIGLI per far fronte al bruciore di stomaco

- ✓ Controlla gli alimenti che lo possono provocare: cibi grassi, menta, cioccolata, caffè (anche decaffeinato), agrumi, bevande gassose e cibi speziati evita di bere alcolici .
- ✓ Fai 4-5 piccoli pranzi giornalieri.
- ✓ Controlla il tuo peso, evitando sovrappeso ed obesità
- ✓ Se occasionalmente hai bruciore può essere utile prendere un antiacido
- ✓ Fumare peggiora la situazione: prendi in considerazione di smettere
- ✓ Evita cinture o capi di abbigliamento troppo stretti
- ✓ Non sdraiarti subito dopo aver mangiato.
- ✓ Tieni alto lo schienale del letto

Testo tradotto e adattato da: i-botika. Información Ciudadana sobre Medicamentos. "Omeprazoles, quizá sea el momento de dejarlos. Consúltalo". Ficha i-botika Nº 27. 2016. Disponibile in: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/ibotika-fichas-informacion-medicamentos/r85-pkcevi08/es/>

Riferimenti Bibliografici

1. DGRV 230/2018. *Definizione della pesatura delle determinazioni dei soggetti coinvolti nella valutazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi assegnati al Direttore Generale di Azienda Zero e determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ed Istituti del Servizio Sanitario Regionale per l'anno 2018*. BUR n. 28 del 20.03.2018.
2. Determina 20 aprile 2018. *Adozione del 2° Position Paper sui farmaci biosimilari*. GU n. 104 del 07.05.2018.
3. Decreto n. 90/2015. *Documento regionale di approfondimento sui medicinali biosimilari*. BUR n. 75 del 04.08.2017.
4. Legge n. 94/98. *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*. GU n. 86 del 14.04.1998.
5. Farrell B, Pottie K, Boghossian T et al. *Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline*. *Can Fam Physician* 2017; 63(5): 354-64.
6. Bozzini L, Font M. *Gli inibitori di pompa protonica: trattamento di massa?* *Infofarma* 2017, 1:2-11.
7. Decreto n. 15/2017. *Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi*. BUR n. 27 del 14.03.2017.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension*. *European Heart Journal* 2013; 34; 2159-219.
9. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A et al. *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on assessment, aetiology and management*. *European Heart Journal* 2015; doi:10.1093/eurheart/ehv043.
10. Linee Guida GOLD. *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (report 2018)*. Disponibile al sito: <https://goldcopd.org> (accesso verificato il 01.08.2018).
11. Vetrano DL, Bianchini E, Onder G et al. *Poor adherence to chronic obstructive pulmonary disease medications in primary care: role of age, disease burden and polypharmacy*. *Dec*;17(12):2500-2506. doi: 10.1111/ggi.