



## BUONE PRATICHE PER LA PRESCRIZIONE DI FARMACI NEL TERRITORIO: UN PRO-MEMORIA

- *Introduzione*
- *Antiulcera*
- *Antiipertensivi*
- *Ipolipemizzanti*
- *Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi e vitamina D*
- *Ipoglicemizzanti*
- *Farmaci per il trattamento della BPCO*
- *Oppioidi forti nel paziente oncologico*
- *Antibiotici*
- *Allegato*

## Buone pratiche per la prescrizione dei farmaci nel territorio: un pro-memoria.

Gli obiettivi che ogni anno la Regione assegna alle Aziende Sanitarie sulla farmaceutica, richiamano ad un uso delle risorse messe a disposizione che possa contribuire al mantenimento dei valori di universalità ed equità delle cure che ancora caratterizzano il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Per quanto riguarda il territorio e quindi la farmaceutica convenzionata, gli obiettivi regionali coinvolgono la Medicina Generale (MG), responsabile diretta ed indiretta di circa l'80% delle prescrizioni a carico del SSN dei farmaci erogati dalle farmacie aperte al pubblico (farmaci di classe A – via convenzionata).

Con l'intento di facilitare il medico nella prescrizione dei farmaci si è pensato come Redazione di InfoFarma, bollettino rivolto prevalentemente alla MG, di dedicare una monografia ad alcune classi terapeutiche, che raccolga i suggerimenti più rilevanti per un uso ottimale di ciascuna classe terapeutica considerata.

Nella monografia sono state considerate le classi di farmaci maggiormente prescritte e ad elevato impatto sulla spesa farmaceutica territoriale, di seguito elencate:

1. Antiulcera (PPI)
2. Antipertensivi
3. Ipolipemizzanti
4. Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi e Vitamina D
5. Ipoglicemizzanti
6. Farmaci per il trattamento della BPCO
7. Oppioidi nel paziente oncologico
8. Antibiotici

Per ogni classe si suggeriscono come "Da ricordare" i comportamenti prescrittivi da privilegiare e i costi delle varie molecole al fine di evidenziare quelle più vantaggiose per il SSN. La condivisione e l'adesione da parte della Medicina Generale ai suggerimenti riportati in questa monografia può contribuire al raggiungimento del limite di costo per la farmaceutica convenzionata assegnato per l'anno 2019 dalla Regione con i Decreti del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 23 del 06/02/2019 e n. 43 dell'11/04/2019. Il Decreto n. 23 del 06/02/2019 *assegna per l'anno 2019 un limite di costo per la farmaceutica convenzionata per l'Azienda ULSS 9 Scaligera di 97.725.000 €, corrispondente a un valore di spesa pro capite pesato pari a 103 €.*

*La metodologia adottata nel calcolo dei costi SSN fa riferimento al "Documento di confronto dei costi SSN tra alternative terapeutiche ad elevato impatto di spesa per la Regione Veneto" (Nota del 08/02/2019 n. prot. 55151) e, nel caso dei principi attivi che hanno perso il brevetto, sono stati considerati i prezzi di riferimento della lista di trasparenza AIFA del 15 aprile 2019. Il costo per il SSN attraverso la via convenzionata è al netto degli sconti obbligatori (sconti che le farmacie devono fare per Legge al SSN).*

## 1. Antiulcera: PPI (Nota 1 e Nota 48)

### Nota 1

#### **Da ricordare**

1. Il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Escludendo i pazienti ad alto rischio emorragico una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata<sup>1,2</sup>.
2. Anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata ( $\geq 60$  anni) sono stati associati a un maggior rischio di complicanze gravi del tratto digestivo superiore secondarie all'assunzione di FANS e/o ASA. Pertanto tali condizioni devono essere attentamente valutate, ma non devono rappresentare di per sé fattori richiedenti l'uso indiscriminato di PPI, ad esempio in tutti gli anziani o in tutti coloro che usano anticoagulanti<sup>1</sup>.
3. Non ci sono evidenze per l'impiego dei PPI in prevenzione primaria del danno gastrointestinale in soggetti in terapia con: 1) steroidi se non associati a FANS, 2) antitumorali, 3) anticoagulanti orali, 4) bifosfonati<sup>1,2</sup>.
4. L'interazione tra farmaci antiaggreganti come clopidogrel e omeprazolo o esomeprazolo è di rilevanza clinica. Non può essere esclusa, inoltre, un'interazione tra omeprazolo o esomeprazolo e l'attività antiaggregante dell'aspirina. L'interazione tra PPI e antiaggreganti non sembra essere tuttavia classe specifica: lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo risultano essere associati ad una minor incidenza di interazioni<sup>1</sup>.
5. Il rabeprazolo non è in Nota 1 ed è prescrivibile a carico del SSN solo per le condizioni previste dalla Nota 48.
6. Secondo la nota AIFA 1 il ricorso alla gastroprotezione a base di PPI non è rimborsabile per i pazienti in terapia con solo antiaggregante (diverso da ASA a basse dosi).

### Nota 48

#### **Da ricordare**

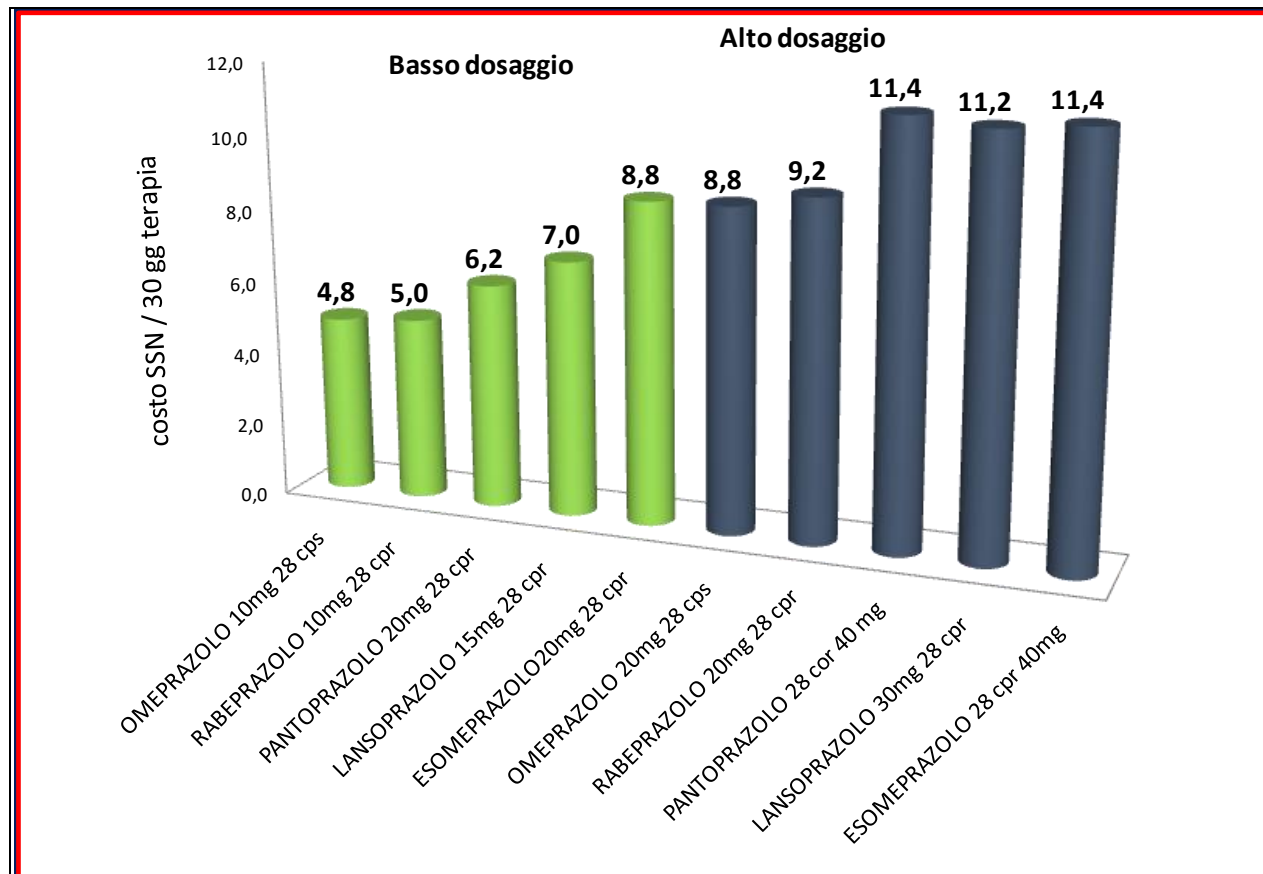
1. Iniziare una terapia con bassi dosaggi per le patologie acido-correlate: una buona pratica clinica dovrebbe prevedere, ove possibile, un inizio di terapia con un dosaggio basso di PPI e riservare gli alti dosaggi solo in caso di inefficacia o in presenza di importanti fattori di rischio (es. ulcere pregresse).
2. E' raccomandata la rivalutazione delle terapie nei pazienti in trattamento con PPI da lungo tempo. Una strategia terapeutica alternativa all'utilizzo cronico dei PPI è la terapia *on-demand*, *utilizzata nelle forme di malattia da reflusso lieve responsiva ai PPI: in questi casi alla comparsa dei sintomi il paziente assume il PPI e cessa l'assunzione non appena i sintomi scompaiono per tornare a riprenderlo al bisogno. E' dimostrato che usando la terapia on-demand si risparmia fino ad un terzo del farmaco e questo permette di migliorare la compliance del paziente e ridurre la possibilità di reazioni avverse e di interazioni, oltre che di ridurre i costi*<sup>1</sup>.
3. Per la sospensione di questi farmaci non vi sono al momento indicazioni sulla modalità. La riduzione del dosaggio piuttosto che l'interruzione immediata viene suggerita come strategia più efficace<sup>1,2</sup>.

## Costi SSN dei PPI

Nel grafico 1 sono confrontati i costi dei PPI

Qualora 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 1. Confronto dei costi SSN di 30 giorni di trattamento con PPI al dosaggio minimo e massimo.**



### Riferimenti bibliografici:

1. Linee di indirizzo regionale per l'impiego degli inibitori di pompa protonica" – Decreto N. 83 del 8 aprile 2015 – Regione Veneto
2. InfoFarma n.1 2017. Benefici e Rischi dei PPI: una revisione della letteratura.

## 2. Antipertensivi

### Da ricordare

1. Nei pazienti con ipertensione arteriosa **di grado 1** (PAS 140-159 e/o PAD 90-99 mmHg) **e rischio basso-moderato di eventi cardiovascolari**, gli interventi non farmacologici e la correzione dello stile di vita devono precedere la terapia con farmaci. Questi ultimi risultano indicati soltanto dopo un periodo di osservazione di 3-6 mesi, se i valori pressori rimangono elevati<sup>1</sup>.
2. Secondo le recenti Linee guida Europee sull'ipertensione<sup>1</sup>, **in caso di pazienti fragili, a basso rischio e con ipertensione di grado 1 (in particolare se la PAS è <150 mmHg) o negli ultraottantenni o nei soggetti fragili, va iniziata una monoterapia farmacologica.**
3. **Negli altri soggetti si raccomanda di iniziare una terapia antipertensiva con una combinazione di due farmaci, di preferenza in una associazione preconstituita** per favorire la compliance e migliorare le percentuali di controllo della pressione arteriosa in modo tale da agire su differenti meccanismi d'azione. Una combinazione di due farmaci anche a basse dosi è solitamente più efficace di una monoterapia al massimo dosaggio.
4. L'associazione preconstituita, rappresentata in modo preferenziale da un ACE-inibitore (o un sartano), associato a un diuretico tiazidico o tiazido-simile, o a un Calcio-antagonista, deve essere considerata come strategia di trattamento di base nella maggior parte dei pazienti. Tali combinazioni limitano i potenziali effetti avversi associati al diuretico (ipokaliemia) o al Calcio-antagonista (edema periferico) in monoterapia.
5. I beta-bloccanti sono utilizzabili per indicazioni specifiche (angina pectoris, post infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, ecc).
6. L'associazione ACE-inibitore e sartano non è raccomandata perché non comporta alcun beneficio aggiuntivo, ma solo un aumento degli effetti avversi.
7. Nei soggetti anziani i diuretici dell'ansa e gli alfa-bloccanti (doxazosina) devono essere evitati per il rischio danni da cadute, a meno che non vengano utilizzati per patologie concomitanti

### Confronto dei costi delle varie classi terapeutiche

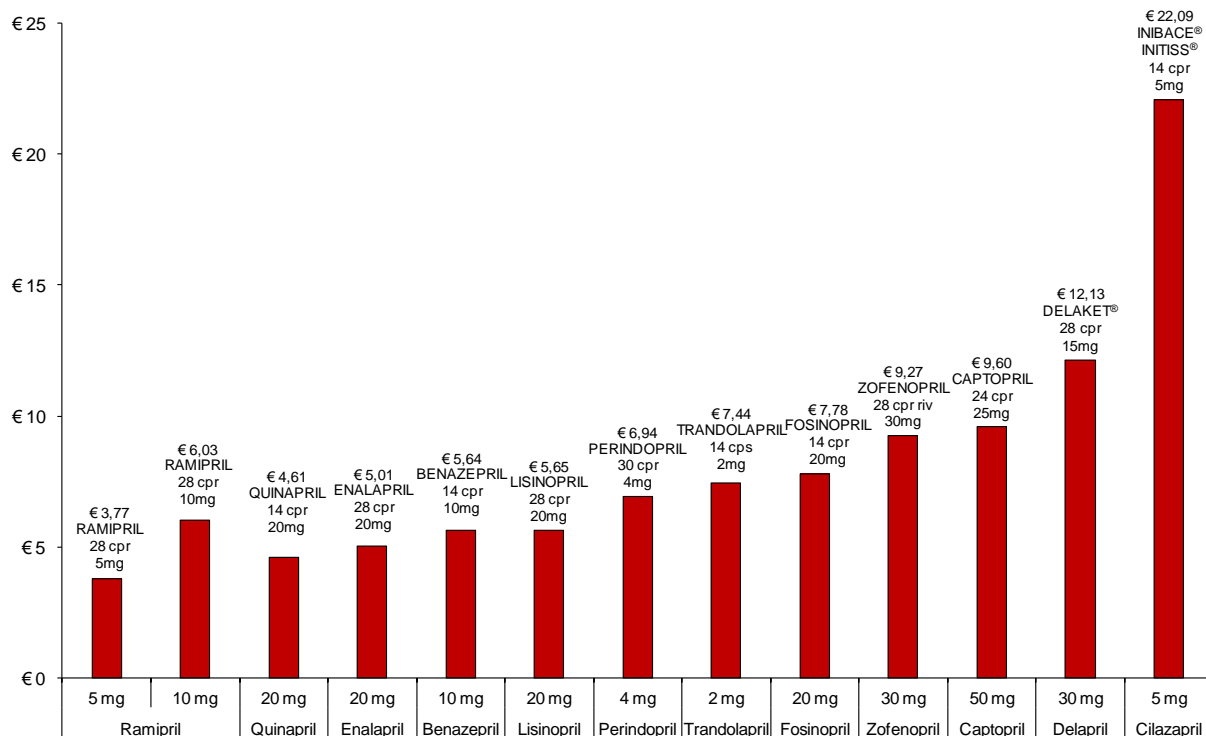
Nei 6 grafici successivi sono rappresentati i costi mensili dei vari principi attivi appartenenti alle classi degli ACE-inibitori da soli (grafico 1) oppure associati a diuretico (grafico 2), dei vari sartani da soli (grafico 3) oppure associati a idroclorotiazide (grafico 4). Il grafico 5 rappresenta i costi mensili dei vari Calcio-antagonisti da soli e il grafico 6 i costi mensili delle varie associazioni di Calcio antagonisti con Ace-inibitori oppure a sartani.

Come si può osservare, all'interno di ciascuna classe terapeutica i costi mensili variano ampiamente a seconda del principio attivo. La selezione del principio attivo più conveniente di una determinata classe di antiipertensivi può contribuire fortemente alla riduzione dei costi del trattamento.

### Riferimenti bibliografici

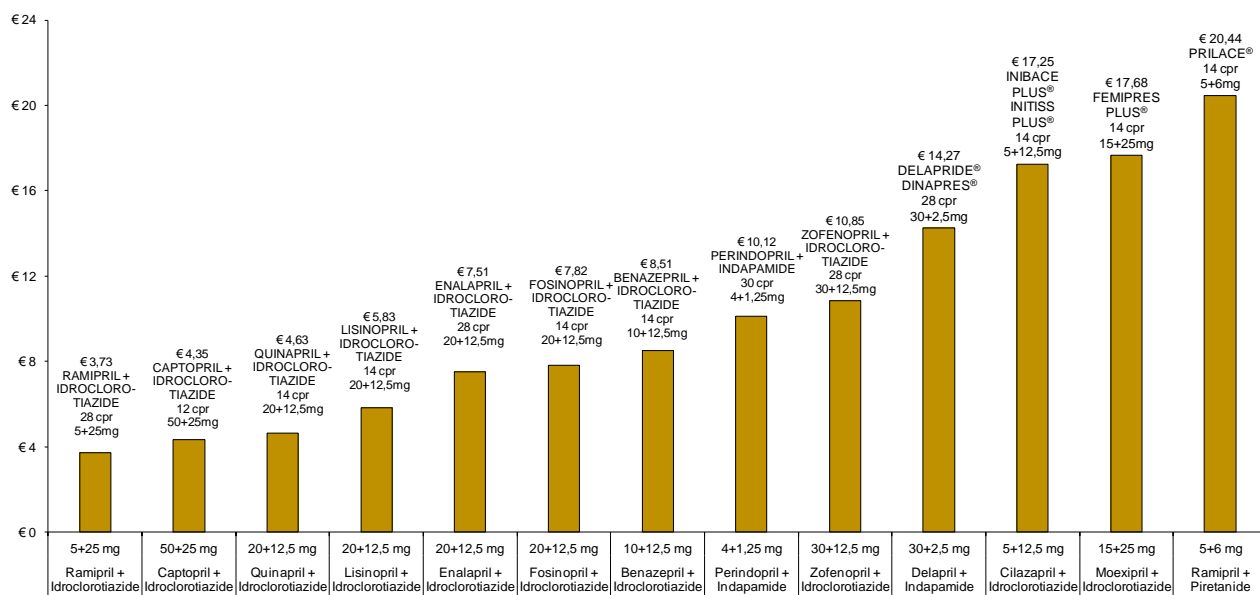
1. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 ; 39: 3021-3104.
2. L. Bozzini, G. Santostasi. *IPERTENSIONE ARTERIOSA: LINEE GUIDA EUROPEE 2018* Novità e differenze rispetto alle linee guida europee 2013 e a quelle USA 2017 *Infofarma* 2019 n.1:12-17.

Grafico 1. Confronto del costo di 30 giorni di trattamento dell'ipertensione con ACE inibitori

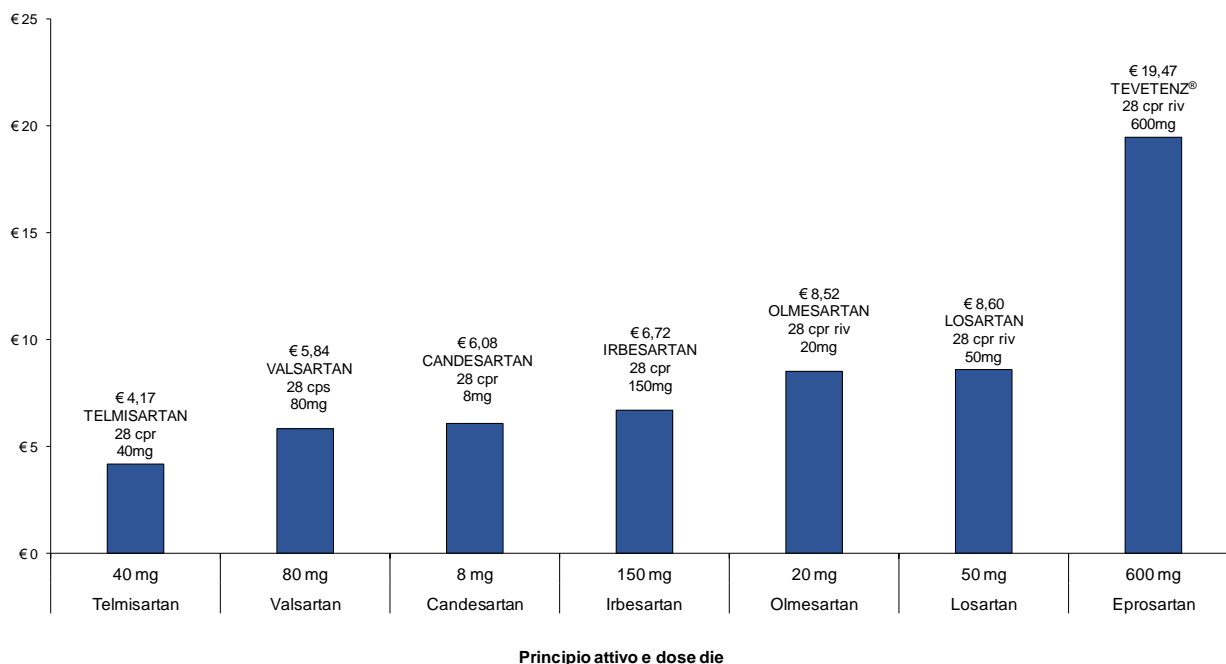
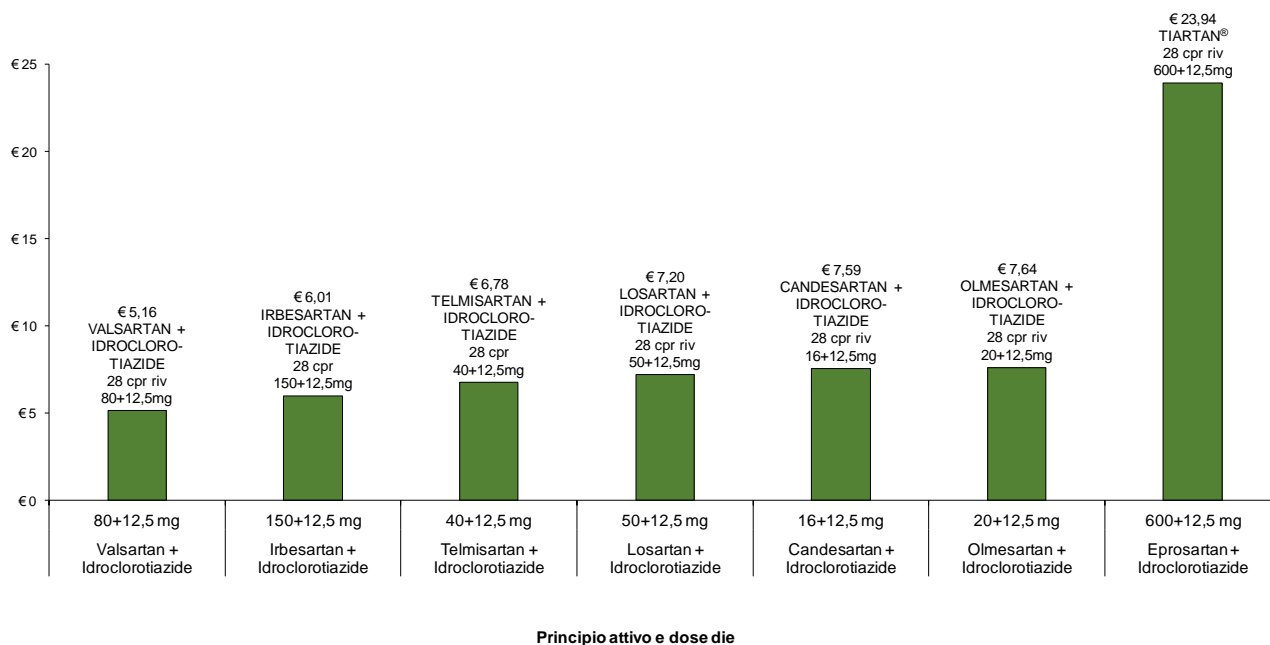


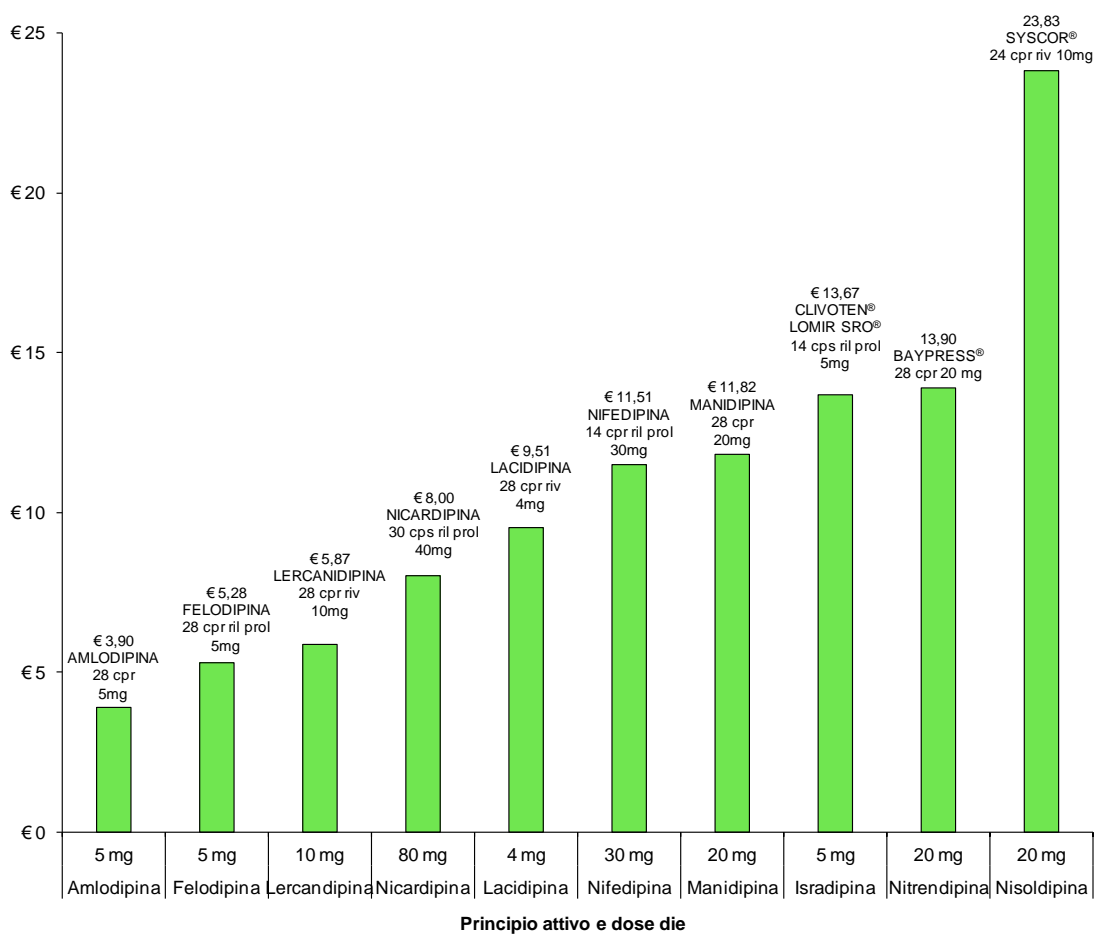
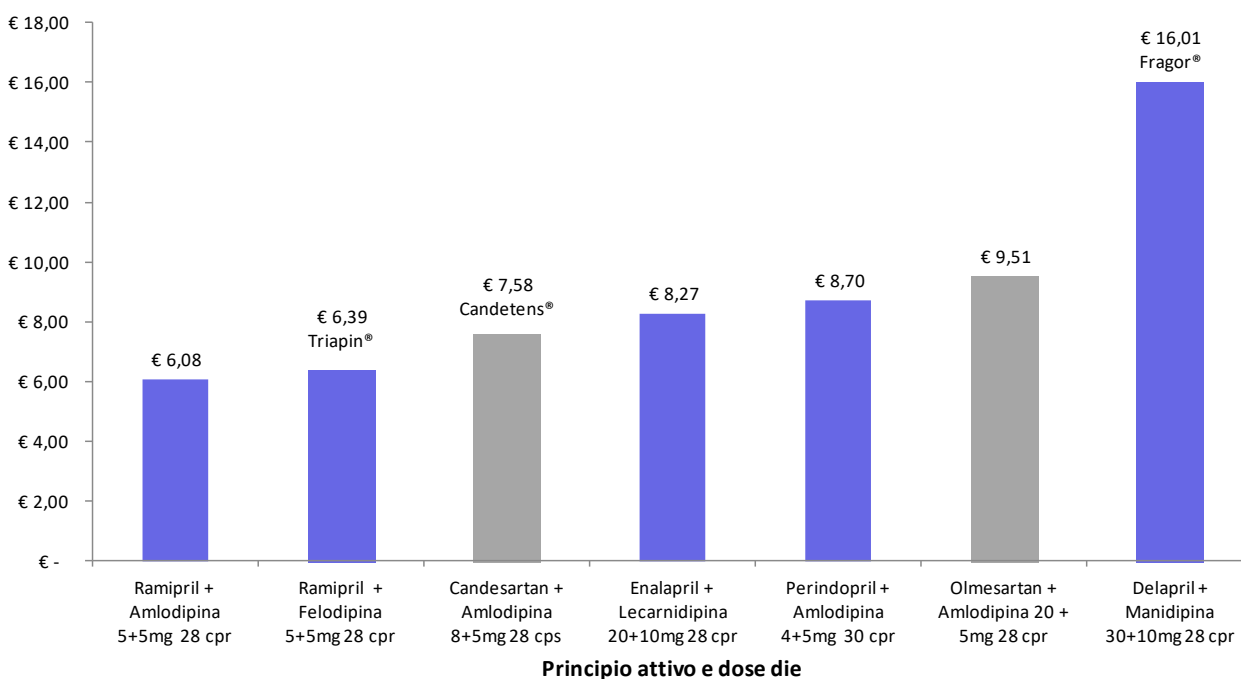
Principio attivo e dose die

Grafico 2. Confronto del costo di 30 giorni di trattamento dell'ipertensione con l'associazione fissa di ACE inibitori e diuretici



Principio attivo e dose die

**Grafico 3. Confronto del costo di 30 giorni di trattamento dell'ipertensione con sartani****Grafico 4. Confronto del costo di 30 giorni di trattamento dell'ipertensione con l'associazione fissa di sartani e diuretici**

**Grafico 5. Confronto del costo di 30 giorni di trattamento dell'ipertensione con calcio-antagonisti****Grafico 6. Confronto del costo di 30 giorni di trattamento dell'ipertensione con associazioni precostituite di calcio antagonisti + ACE inibitori o sartani**

### 3. Ipolipemizzanti

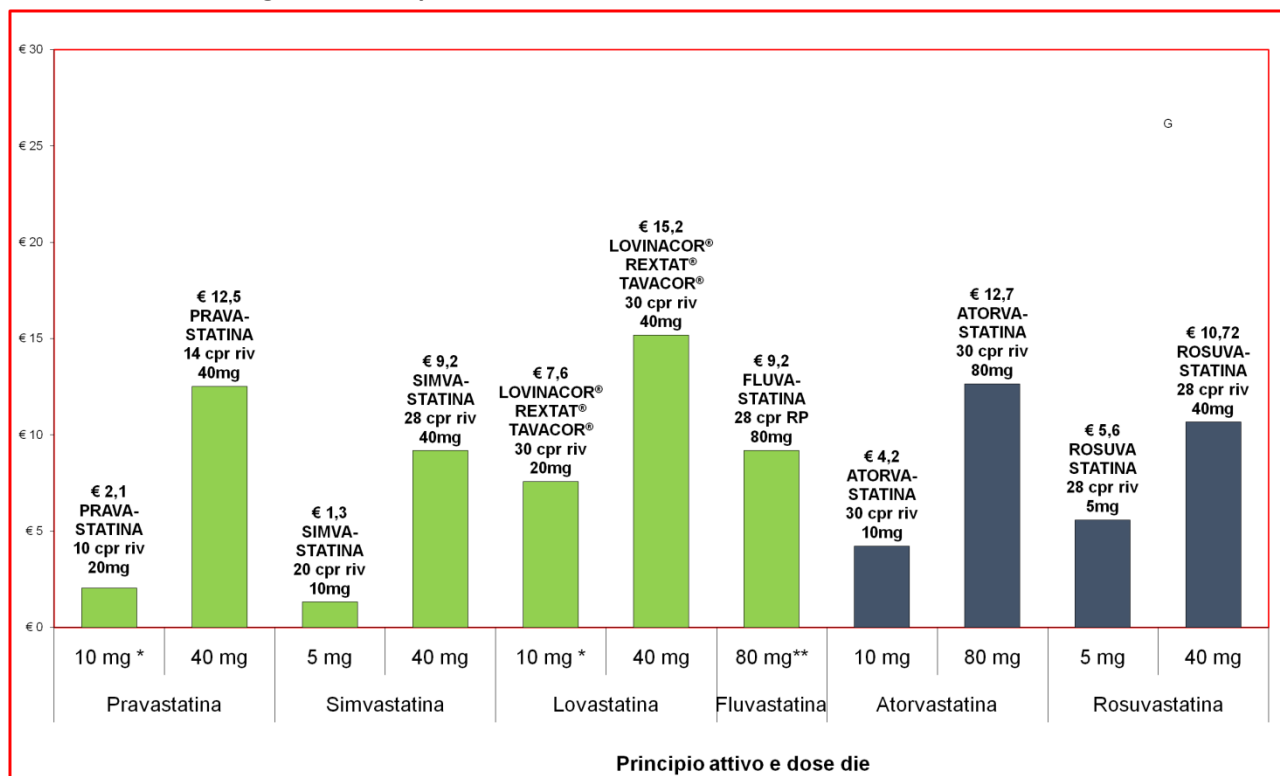
#### Da ricordare

1. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale, così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica).
2. L'ezetimibe in monoterapia è prescrivibile a carico del SSN solo in caso in cui il paziente risulti intollerante alle statine.
3. L'intolleranza alle statine, nella maggior parte dei casi, si manifesta con sintomi muscolari, talvolta associati a lievi/moderati aumenti di creatinichinasi (CPK). In questi casi, prima di sospendere una terapia con statina e procedere alla terapia 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 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<sup>1,2</sup>.
4. L'associazione statina+ezetimibe rappresenta una risorsa terapeutica per i soli pazienti che non raggiungono una adeguata riduzione dei valori di LDL, nonostante una mono terapia con una statina a dosaggio adeguato<sup>2</sup>.
5. Gli omega-3 sono prescrivibili a carico del SSN in nota 13 solo nelle dislipidemie familiari (iperlipidemia familiare combinata, iperchilomicronemia e ipertrigliceridemia gravi) e nell'iperlipidemia in pazienti con insufficienza renale cronica da moderata a grave con livelli di trigliceridi  $\geq 500$  mg/dl
6. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha concluso che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto. La conclusione, basata su una rivalutazione dei dati raccolti nel corso degli anni, è che questi medicinali non saranno più autorizzati per tale uso<sup>3</sup>. In attesa che l'AIFA recepisca tale decisione europea riguardo la Nota 94 (pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA) e in quelli che hanno subito una SCA nei 90 gg precedenti), l'uso degli omega-3 risulta tutt'ora rimborsabile dal SSN per queste condizioni.
7. Il trattamento con omega-3 a carico SSN per la prevenzione della morte improvvisa dopo infarto del miocardio (Nota 94) va protratto per un tempo massimo di 12-18 mesi.

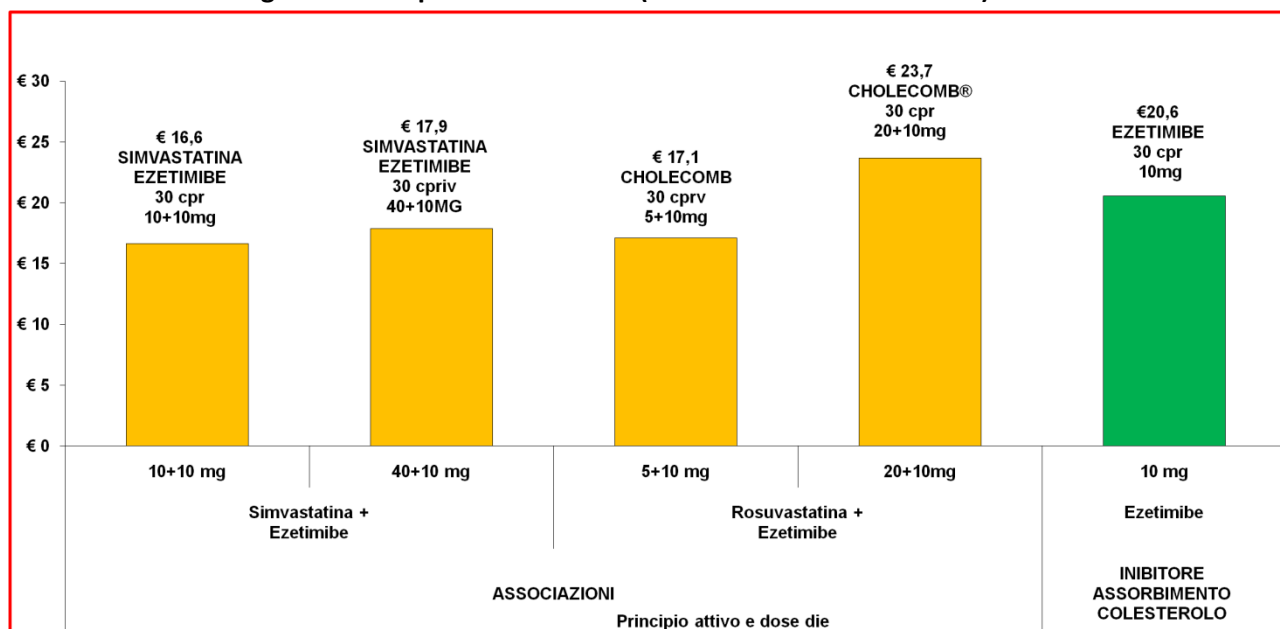
#### Costi SSN degli ipolipemizzanti

Nel grafico 2 sono confrontati i costi SSN delle statine e nel grafico 3 i costi di Ezetimibe da sola e in associazione a statina

1. Lovastatina è l'unica statina che non ha ancora perso la copertura brevettuale.
2. L'associazione preconstituita simvastatina+ezetimibe presenta un minor costo rispetto all'associazione rosuvastatina+ezetimibe.

**Grafico 2. Costi di 30 giorni di terapia con statine**

\*La dose minima giornaliera si ottiene dividendo la compressa da 20mg. \*\*La dose minima è di 20 mg, tuttavia le confezioni da 20 e 40mg di fluvastatina non sono più in commercio (su revoca dell' Azienda produttrice)

**Grafico 3. Costi di 30 giorni di terapia con Ezetimibe (solo e associato con statina)****Riferimenti bibliografici:**

1. Infofarma n. 1/2018, La gestione dei sintomi muscolari
2. Allegato A del Decreto n. 133 del 30/11/2016 "Proposta per un accesso controllato al mercato dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria"- Regione Veneto
3. InfoFarma n.1/2019, Uso degli Omega-3 nell'Azienda ULSS 9 Scaligera

## 4. Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi e Vitamina D

### **Da ricordare:**

Il trattamento deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura.

1. Nella nota 79 sono previste le seguenti condizioni per la rimborsabilità<sup>1</sup>:

- Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche, vertebrali o di femore oppure non vertebrali e non femorali
- Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età  $\geq 50$  anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle seguenti condizioni:
  - trattamento in atto o previsto superiore ai 3 mesi con prednisone  $\geq 5$  mg/die o equivalente
  - trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico
  - T-score colonna o femore  $\leq -4$
  - T-score colonna o femore  $\leq -3$  e almeno una delle condizioni di familiarità per fratture di vertebre o femore, comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, BPCO, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria).

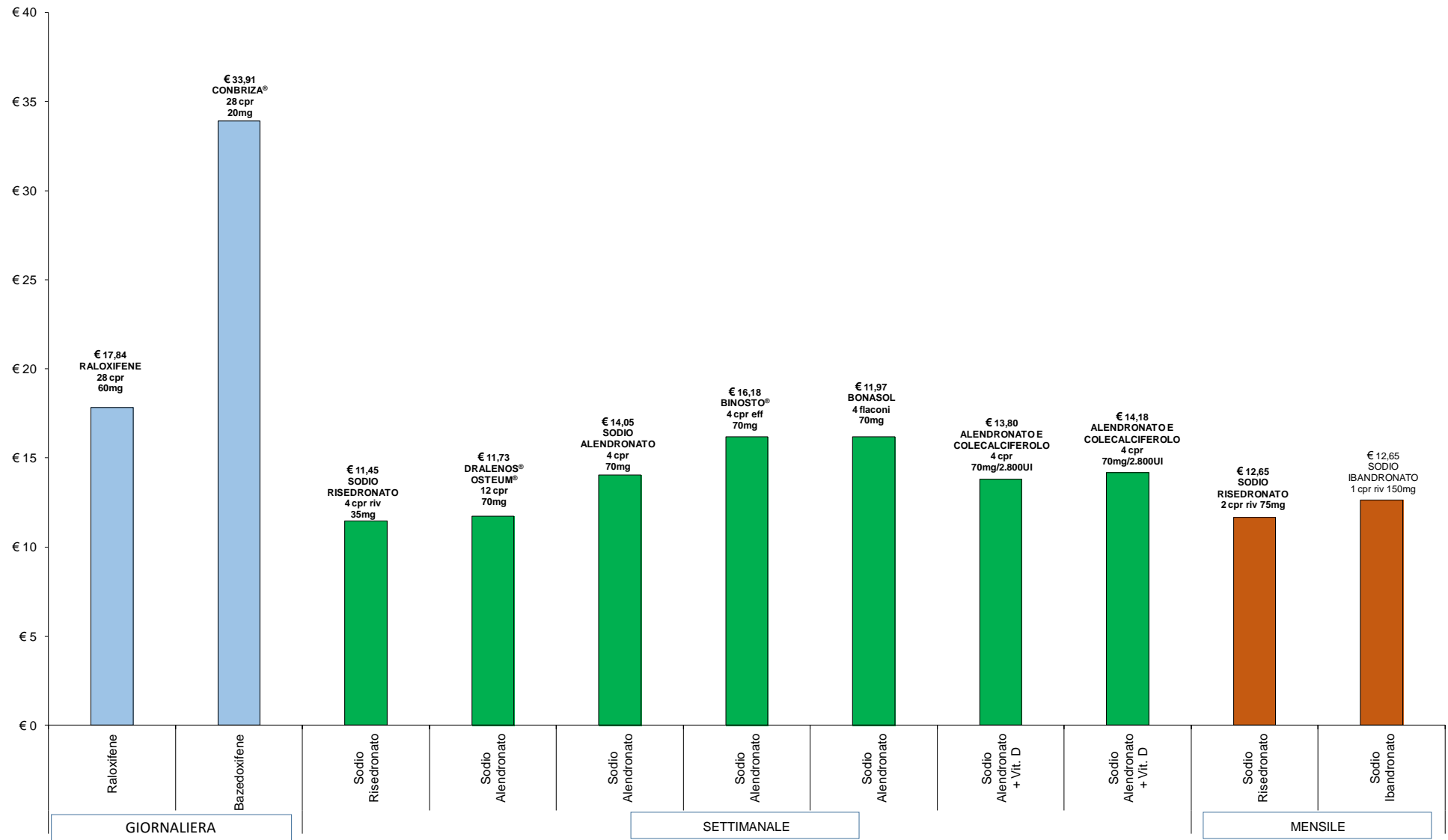
2. Le formulazioni settimanali e mensili di bifosfonati rappresentano un vantaggio perché permettono una migliore aderenza terapeutica per il paziente<sup>2</sup>. Non deve essere dimenticato che tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali, per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici, nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze delle schede tecniche. Ad esempio con l'assunzione per via orale dei farmaci antiosteoporotici vi è la comparsa o l'accentuazione di esofagite, in particolare in persone con reflusso gastro-esofageo o con alterata motilità esofagea oppure in soggetti che assumono FANS o che non seguono le raccomandazioni di assunzione (a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno 30 minuti)<sup>1</sup>.

3. Possibile sospensione della terapia con bifosfonati<sup>2</sup>: 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, reline), previa valutazione del rischio di fratture.

### **Costi SSN**

Le formulazioni settimanali e mensili di bifosfonati, rispetto quelle giornaliere, rappresentano un vantaggio per il paziente e un risparmio per il SSN in termini di costo. Nel grafico sono rappresentati i costi dei bifosfonati nelle formulazioni settimanali e mensili. Le specialità a base di raloxifene e bazedoxifene hanno solo la formulazione giornaliera.

## Confronto del costo di 30 giorni di trattamento con i farmaci della Nota 79



### **Supplementazione di vitamina D**

Il trattamento con vitamina D ha un beneficio sulle seguenti categorie di pazienti<sup>3,4</sup>:

1. **Pazienti con osteoporosi in terapia con farmaci specifici (es. bifosfonati):** la carenza di calcio e/o vitamina D è la causa comune di mancata risposta alla terapia per l'osteoporosi e quindi la supplementazione di vitamina D e un adeguato apporto di calcio sono sempre raccomandati.

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. 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 un'insufficienza 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.

In assenza delle condizioni riportate ai punti 1, 2 e 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.

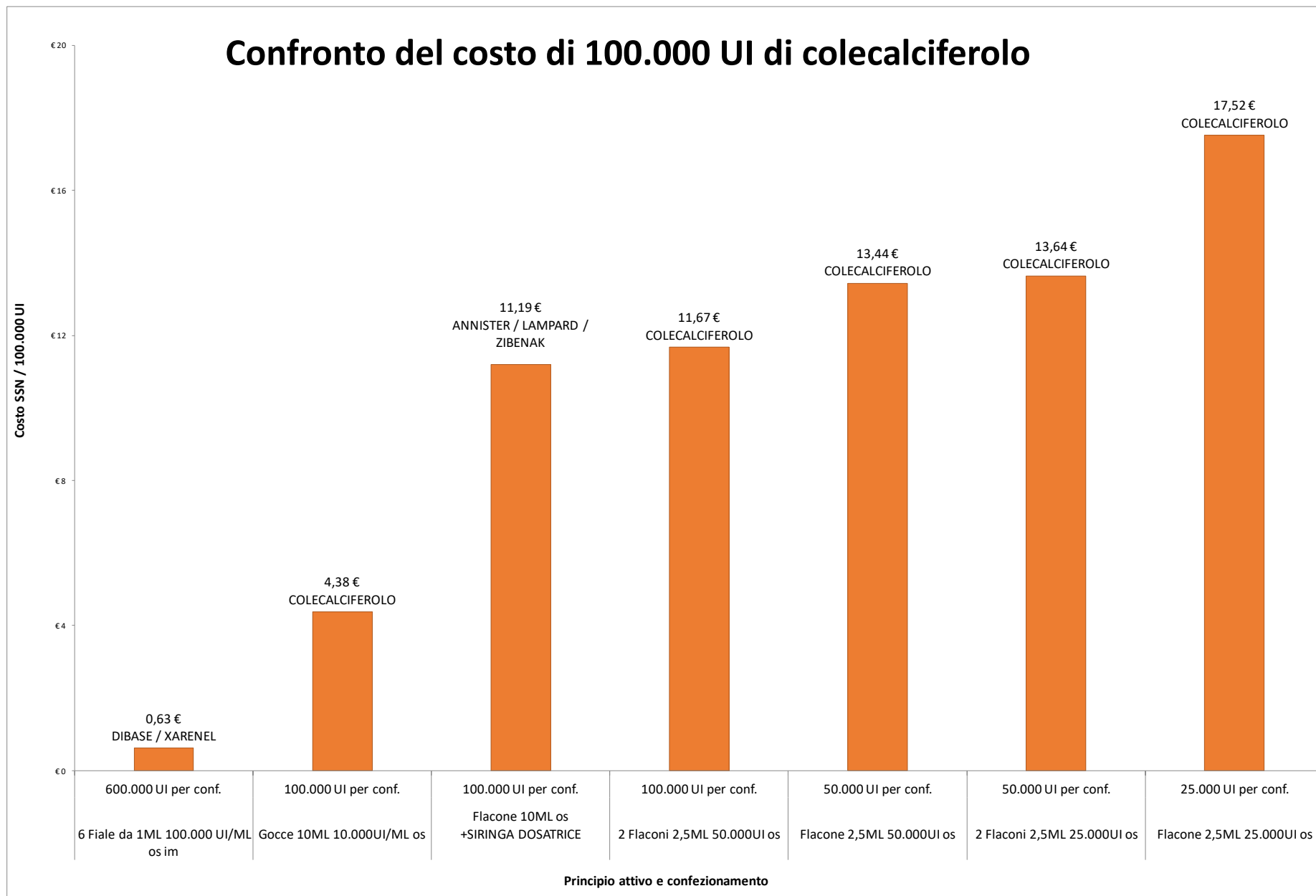
4. **Formulazioni di vitamina D da utilizzare:** a parità di dosaggio, la vitamina D3 (o colecalciferolo) è più efficace della vitamina D2 (o ergocalciferolo). I metaboliti idrossilati (calcitriolo) sono invece da riservare ai pazienti con severa insufficienza epatica o a pazienti con moderata-severa insufficienza renale. 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<sup>3</sup>.

### **Costi SSN**

Tra le formulazioni di colecalciferolo, 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

### **Riferimenti Bibliografici**

1. Determinazione n° 446/2017 del 14/03/2017 – Aggiornamento della Nota 79
2. InfoFarma n. 3 2018 -Supplemento
3. 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.
4. InfoFarma n.4 2017: Controversie intorno alla vitamina D: opinioni a confronto



## 5. Ipoglicemizzanti

### Da ricordare

Per quanto riguarda gli antidiabetici orali prescrivibili dal MMG, si ricorda che le sulfoniluree (SU) in commercio in Italia possono essere a lunga durata di azione e non selettive delle cellule pancreatiche beta, quali glibenclamide e glimepiride oppure a breve durata di azione e selettive quali gliclazide, glipizide e gliquidone. Il rischio di incorrere in episodi di grave ipoglicemia è maggiore con l'utilizzo delle per le prime<sup>1</sup>. Tutte le specialità contenenti l'associazione preconstituita di metformina e sulfonilurea in commercio sono a base di metformina e glibenclamide.

Per le insuline, 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, gliflozine).

### Box 1. I farmaci biosimilari<sup>2</sup>

*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.*

Le nuove insuline biosimilari non necessitano di Piano Terapeutico e, pertanto, possono essere prescritte direttamente anche dal Medico di Medicina Generale (MMG). Come riportato nel recente Position Paper di AIFA<sup>2</sup> e dalle linee di indirizzo regionali<sup>3</sup>, il medico può decidere autonomamente la prescrizione del biosimilare sia nei pazienti naive sia in quelli già in trattamento con l'originator. Pertanto, il MMG può valutare, sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente, la possibilità di sostituire un'insulina originator con una biosimilare.

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

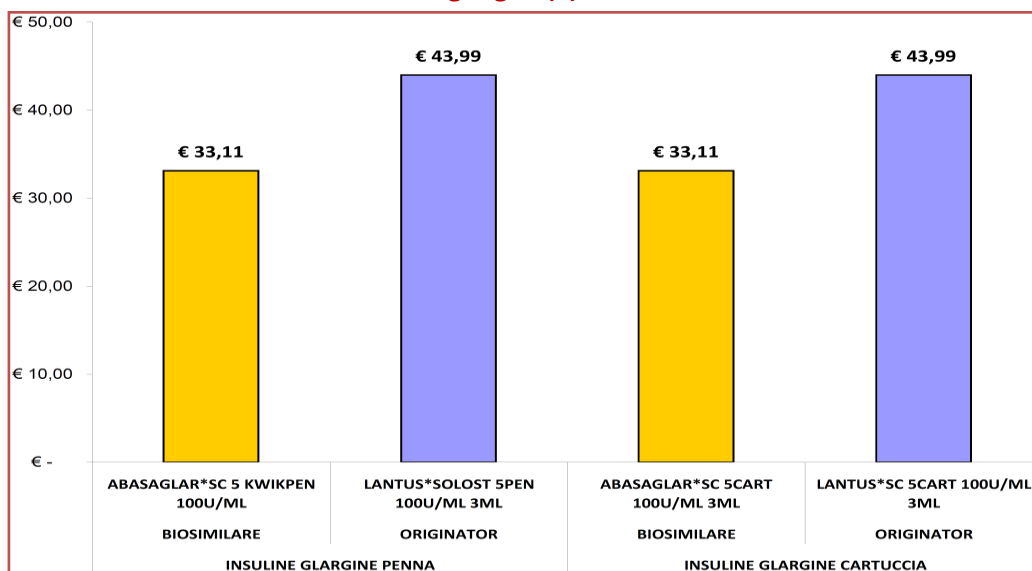
Tipo di paziente	Farmaco consigliato
Nuovi pazienti che necessitano di insulina glargine 100 UI/ml	Abasaglar®
Pazienti già in trattamento con Lantus®	
Nuovi pazienti che necessitano di insulina rapida lispro	Insulina Lispro Sanofi®
Pazienti già in trattamento con insulina Humalog®	

## Costi SSN della insulina glargine e della lispro

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].

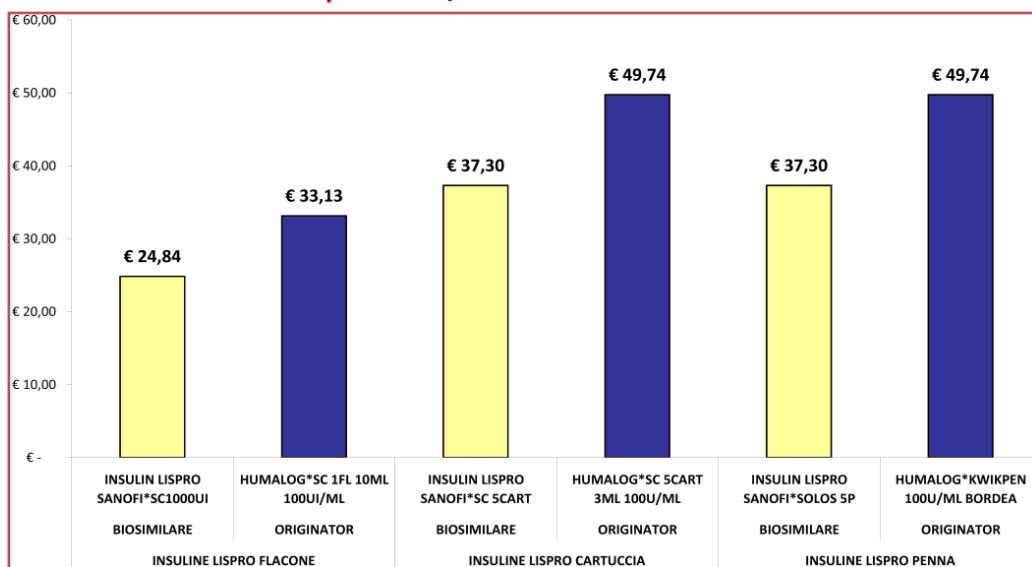
Nell' Uss 9 Scaligera, lo spostamento dei 2/3 delle confezioni delle insuline originator vs i rispettivi biosimilari consentirebbe di ottenere un **risparmio annuo di circa 300.000€**.

**Grafico 1: Costo confezione Insulina glargine(\*)**



(\*) sia l'originator (Lantus®) che il biosimilare sono collocati in PHT e quindi erogabili in distribuzione per conto (DPC)

**Grafico 2: Costi Insulina lispro: costo/confezione**



## Riferimenti bibliografici

1. A.Douros, H Yin, O.Yun Yu, K.B. Filion, L.Azoulay, S Suissa. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. Diabetes Care 2017. <https://doi.org/10.2337/dc17-0595>
2. Position Paper di AIFA sui biosimilari: [www.aifa.gov.it/content/presentato-secondo-position-paper-aifa-sui-farmaci-biosimilari](http://www.aifa.gov.it/content/presentato-secondo-position-paper-aifa-sui-farmaci-biosimilari)
3. Allegato A al Decreto n. 112 del 13/09/2016 – Regione Veneto “ Documento regionale di approfondimento sui biosimilari”

## 6. Farmaci per il trattamento della BPCO

### Da ricordare

La terapia farmacologica può ridurre i sintomi della BPCO, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.

I farmaci utilizzati nel trattamento della BPCO sono:

classe	descrizione	Principi attivi
SABA	beta-2 agonisti a breve durata d'azione	fenoterolo, salbutamolo, terbutalina
LABA	beta-2 agonisti a lunga durata d'azione	formoterolo, indacaterolo, olodaterolo, salmeterolo
SAMA	anticolinergici a breve durata d'azione	ipratropio, oxitropio
LAMA	anticolinergici a lunga durata d'azione	aclidinio, glicopirronio, tiotropio, umeclidinio
SABA/SAMA	associazioni beta-2 agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici a breve durata d'azione	fenoterolo/ipratropio, salbutamolo/ipratropio
LABA/LAMA	associazioni beta-2 agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici a lunga durata d'azione	formoterolo/aclidinio, formoterolo/glicopirronio, indacaterolo/glicopirronio, vilanterolo/umeclidinio, olodaterolo/tiotropio
ICS/LABA	associazioni corticosteroidi inalatori e beta-2 agonisti a lunga durata d'azione	formoterolo/beclometasone, formoterolo/budesonide, salmeterolo/fluticasone, vilanterolo/fluticasone
LABA/LAMA/ICS	triplice associazione di beta-2 agonisti a lunga durata d'azione, anticolinergici a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori	fluticasone/umeclidinio/vilanterolo, beclometasone/formoterolo/glicopirronio
	inibitori fosfodiesterasi-4	roflumilast

Ogni regime di trattamento farmacologico deve essere personalizzato e guidato:

- dalla gravità dei sintomi
- dal rischio di riacutizzazioni
- dagli effetti collaterali
- dalle comorbidità
- dalla risposta del paziente
- dalla capacità di utilizzare i vari dispositivi di somministrazione dei farmaci
- dalla disponibilità e dal costo del farmaco

Quando si prescrive un trattamento per via inalatoria, è essenziale porre attenzione nell'educazione e nell'addestramento del paziente alla corretta tecnica inalatoria. E' essenziale fornire:

- istruzioni
- mostrare la corretta tecnica inalatoria quando si prescrive un inalatore
- assicurarsi che la tecnica inalatoria sia adeguata
- ri-controllare ad ogni visita che il paziente continui ad utilizzare correttamente il proprio inalatore.

La tecnica inalatoria e l'aderenza alla terapia dovrebbero essere verificate prima di concludere che la terapia in atto è inadeguata.

Per una corretta valutazione della BPCO è necessario che i pazienti siano:

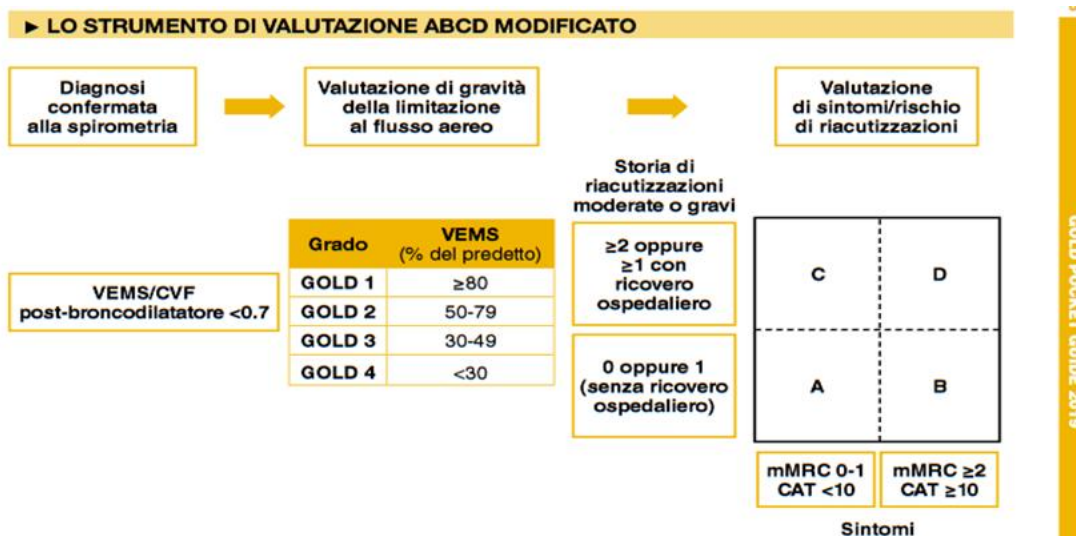
- sottoposti a spirometria per determinare la gravità della limitazione del flusso aereo (cioè lo stadio spirometrico). In base al valore di VEMS il paziente è classificato nei seguenti gradi di gravità della patologia:

Grado	VEMS (% del predetto)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

- sottoposti a valutazione della dispnea con l'mMRC o dei sintomi con il CAT™ (questionari per la valutazione dei sintomi – vedi Allegato pagg. 25-26). In base al valore ottenuto con i questionari i pazienti possono essere classificati in due categorie:
  - categoria 1: punteggio questionario mMRC 0-1  
punteggio questionario CAT < 10
  - categoria 2: punteggio questionario mMRC ≥ 2  
punteggio questionario CAT ≥ 10
- classificati in base alla loro storia di riacutizzazioni moderate e gravi (compresi precedenti ricoveri) in:
  - pazienti con nessuna o 1 storia di riacutizzazioni moderate o gravi (senza ricovero ospedaliero)
  - pazienti con 2 o più storie di riacutizzazioni moderate o gravi oppure con 1 o più storie di riacutizzazioni moderate o gravi con ricovero ospedaliero

Combinando i vari parametri (spirometria, questionario mMRC o CAT e numero di riacutizzazioni) è possibile avere il rapporto di valutazione dei sintomi e/o del rischio di riacutizzazione e collocare il paziente in uno dei quadranti ABCD riportati di seguito:

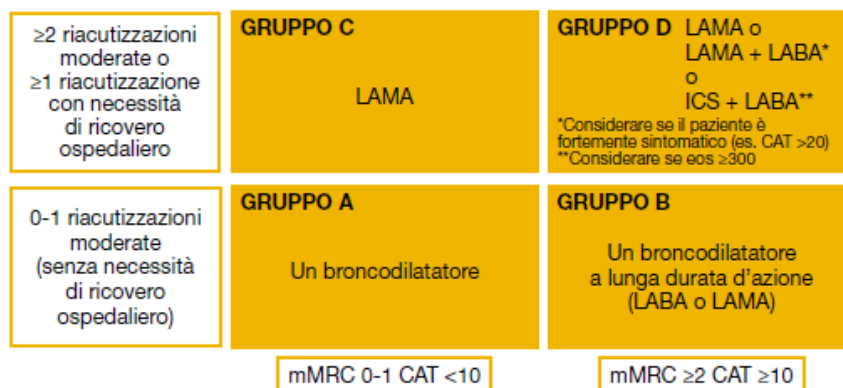
**Grafico 1:** lo strumento di valutazione ABCD modificato



**Esempio:** Consideriamo due pazienti, entrambi con VEMS <30% del predetto, punteggio CAT™ di 18, uno senza riacutizzazioni nell'anno precedente e l'altro con 3 riacutizzazioni moderate nel corso dell'ultimo anno. Entrambi sarebbero etichettati come GOLD D nello schema di classificazione precedente. Tuttavia, secondo il nuovo schema proposto, il soggetto con 3 riacutizzazioni moderate nell'anno precedente sarebbe etichettato GOLD 4, Gruppo D.

Un modello proposto per l'inizio del trattamento farmacologico della BPCO in base alla valutazione personalizzata dei sintomi e del rischio di riacutizzazione secondo lo schema di valutazione ABCD, è mostrato nello schema sottostante.

**Grafico 2.** Trattamento BPCO in funzione del gruppo ABCD



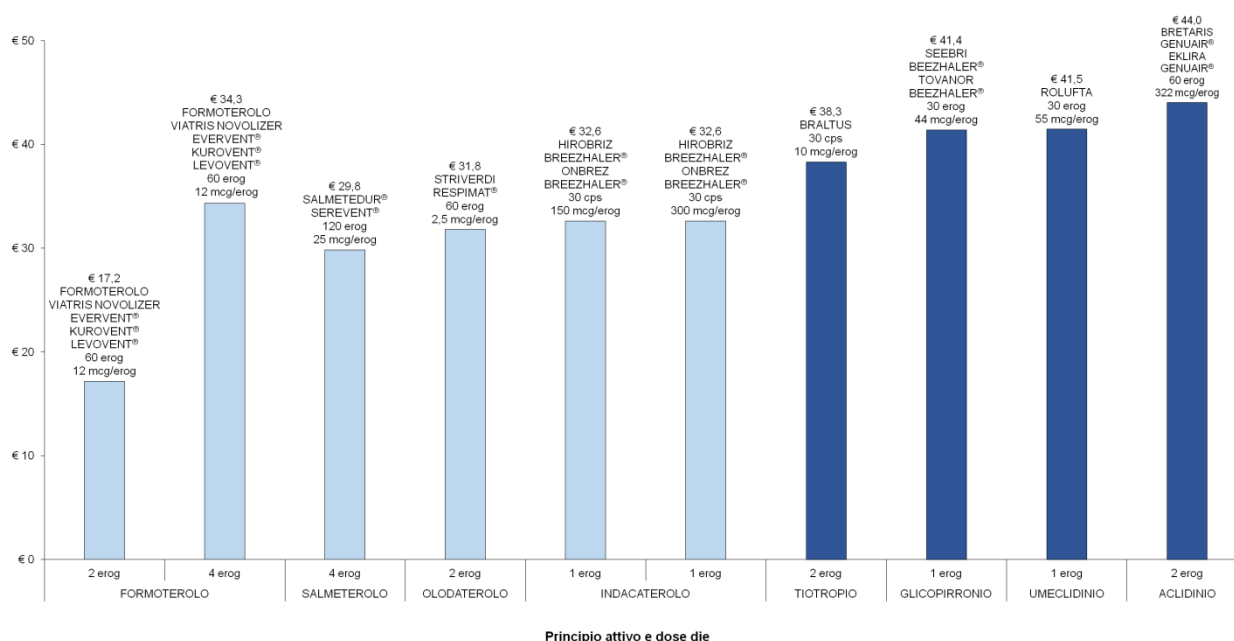
**eos** = conta degli eosinofili nel sangue in cellule per microlitro;

**mMRC** = questionario modificato del British Medical Research Council per la valutazione della dispnea; **CAT™** = COPD Assessment Test

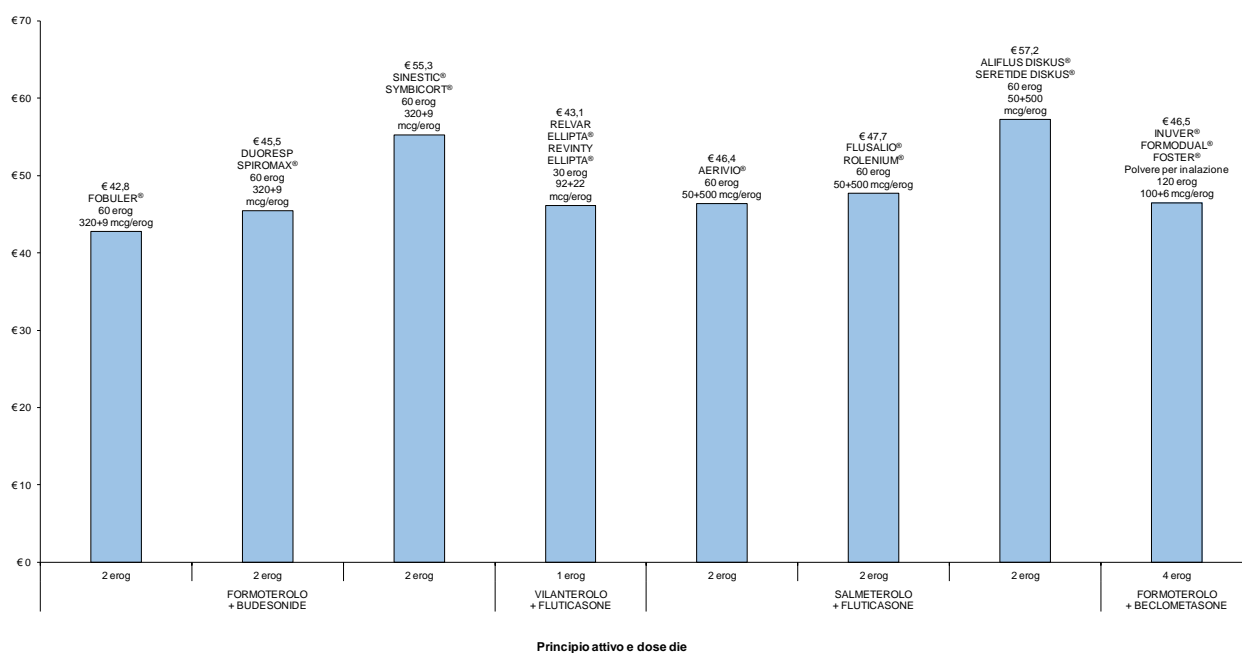
### Costi SSN dei trattamenti con BPCO

Di seguito è riportato il confronto del costo di 30 giorni di terapia BPCO. Sono riportati esclusivamente i farmaci prescrivibili direttamente anche dal Medico di Medicina Generale (non sono stati considerati i farmaci che necessitano del Piano Terapeutico perché di competenza specialistica).

**Grafico 1.** LABA E LAMA - Confronto del costo di 30 giorni di trattamento della BPCO alla dose di mantenimento minima e massima



**Grafico 2.** Associazioni a dose fisse ICS/LABA - Confronto del costo di 30 giorni di trattamento della BPCO alla dose di mantenimento



### Riferimenti Bibliografici

Gold Pocket Guide 2019. Strategia globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. REVISIONE 2019. In: <http://goldcopd.it/traduzione-documenti-gold-2019/>

## 7. Gli oppioidi nel paziente oncologico

La linea guida OMS per il trattamento farmacologico e radioterapeutico per la gestione del dolore oncologico in adulti e adolescenti ha lo scopo di fornire delle indicazioni agli operatori per raggiungere un adeguato sollievo del dolore oncologico. Mentre la pregressa linea guida OMS 1996 includeva la famosa scala del dolore con indicazioni step by step, l'attuale documento affronta la scelta della medicina analgesica – compresi gli oppioidi - fin dall'inizio per il sollievo dal dolore e la scelta dell'oppioide per il mantenimento del sollievo dal dolore.

Il documento OMS tratta anche la terapia adiuvante e la gestione del dolore correlato alle metastasi ossee, qui ci limitiamo a riportare di seguito le principali raccomandazioni relative al trattamento farmacologico con oppioidi del dolore oncologico<sup>1</sup>:

### Raccomandazioni per il trattamento analgesico del dolore oncologico

#### 1. Trattamento iniziale

- Negli adulti (inclusi gli anziani) e negli adolescenti con dolore oncologico, i FANS, il paracetamolo e gli oppioidi dovrebbero essere usati all'inizio del trattamento analgesico, sia da soli che in associazione dipendendo dalla valutazione clinica e dall'intensità del dolore, in modo da raggiungere un controllo del dolore rapido, efficace e sicuro.
  - La dose iniziale di analgesico deve essere appropriata all'intensità del dolore. FANS e paracetamolo NON dovrebbero essere usati **da soli come trattamento iniziale del dolore di intensità da moderata a severa**, ma si dovrebbe iniziare con una associazione di FANS o paracetamolo e un oppioide quale la morfina orale, qualora indicata per l'intensità del dolore che andrebbe misurato attraverso una scala validata (visual analogue pain rating scale-VAS).

#### 2. Trattamento di mantenimento

- Negli adulti (inclusi gli anziani) e negli adolescenti con dolore oncologico può essere preso in considerazione qualsiasi oppioide (da solo o associato a FANS e/o paracetamolo) sulla base della valutazione clinica dell'intensità del dolore in modo da raggiungere un controllo del dolore prolungato, efficace e sicuro.
  - La dose corretta di oppioide è quella che dà sollievo al paziente contenendo il dolore a livelli accettabili. La risposta agli oppioidi può variare da paziente a paziente e tra i diversi medicinali.
- Dosi regolari di morfina a rilascio immediato o a lungo rilascio dovrebbero essere usate per mantenere una risposta analgesica efficace e sicura, sempre che la via orale sia possibile. Le formulazioni di morfina a rilascio immediato dovrebbero essere usate come "rescue medicine".
  - La morfina a rilascio immediato deve essere disponibile e accessibile ai pazienti che ne hanno bisogno, il ricorso alla morfina a lento rilascio deve essere disponibile come trattamento aggiuntivo e non sostitutivo della morfina a rilascio immediato.

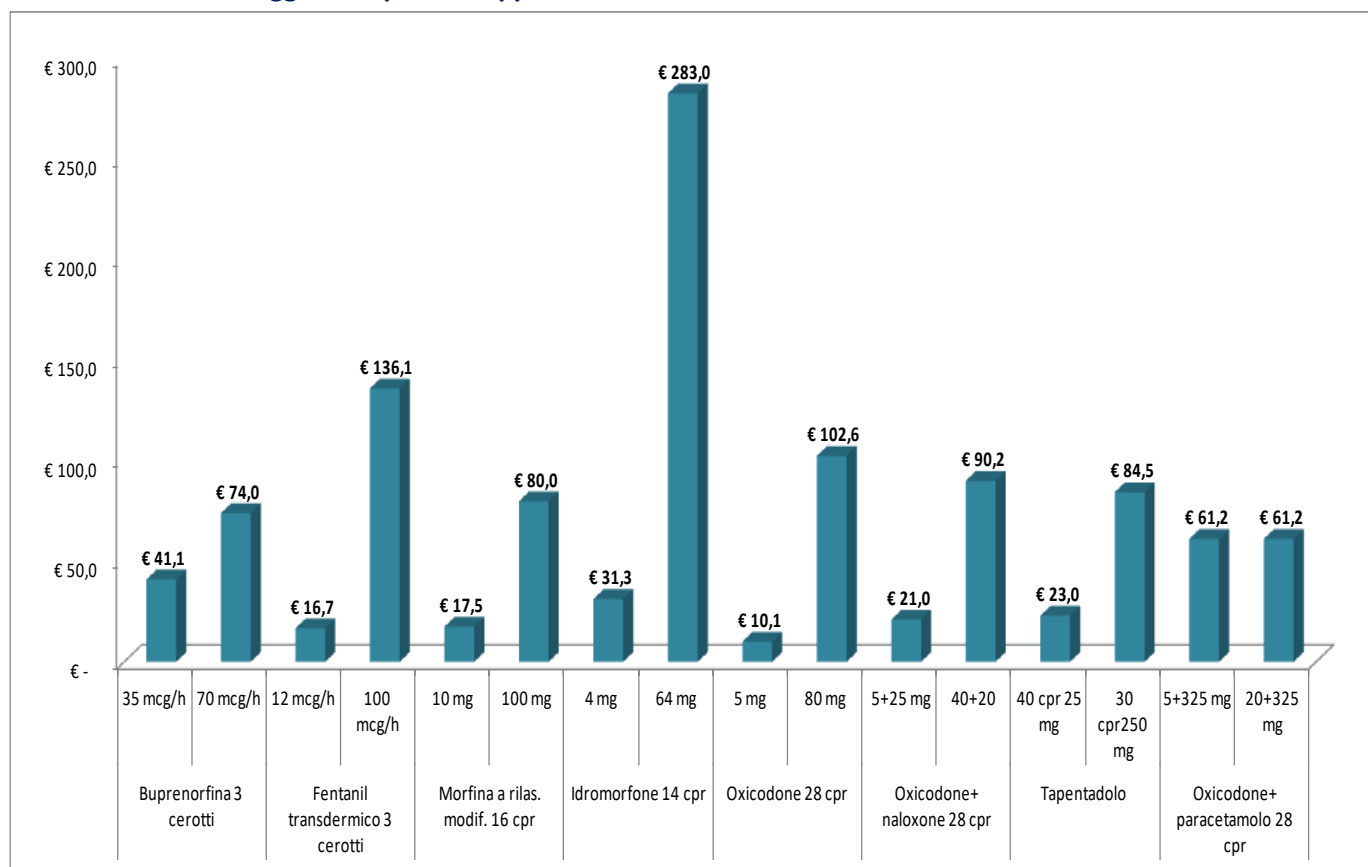
## Fentanil short-acting nelle esacerbazioni del dolore (Dolore episodico intenso -DEI)

### Da ricordare:

1. Le formulazioni di fentanil short acting sono indicate per il trattamento delle esacerbazioni transitorie di dolore negli adulti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro.
2. I pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide sono quei pazienti che assumono: almeno 60 mg/die di morfina orale, almeno 25 mcg/ora di fentanil transdermico, almeno 30 mg/die di ossicodone, almeno 8 mg/die di idromorfone oppure una dose di un altro oppioide di pari efficacia analgesica per almeno una settimana.
3. Una volta fatta la titolazione della dose e stabilita la dose ottimale (cioè quando si riesce a trattare in maniera efficace un episodio dolorifico con una singola dose), mantenere i pazienti a questa dose e **limitare il consumo di fentanil short-acting ad un massimo di quattro somministrazioni al giorno**.
4. Qualora il paziente soffra di più di quattro manifestazioni di dolore episodico intenso al giorno, è necessario rivalutare la dose della terapia di mantenimento dell'oppioide usato per il dolore persistente. Se la dose della terapia di mantenimento dell'oppioide è stata incrementata, può essere necessario rivalutare la dose di fentanil short-acting per il trattamento del dolore episodico intenso<sup>2</sup>.

### Considerazioni sul costo del trattamento con oppioidi

Grafico 1. Costo di 30 gg di terapia con Oppioidi forti

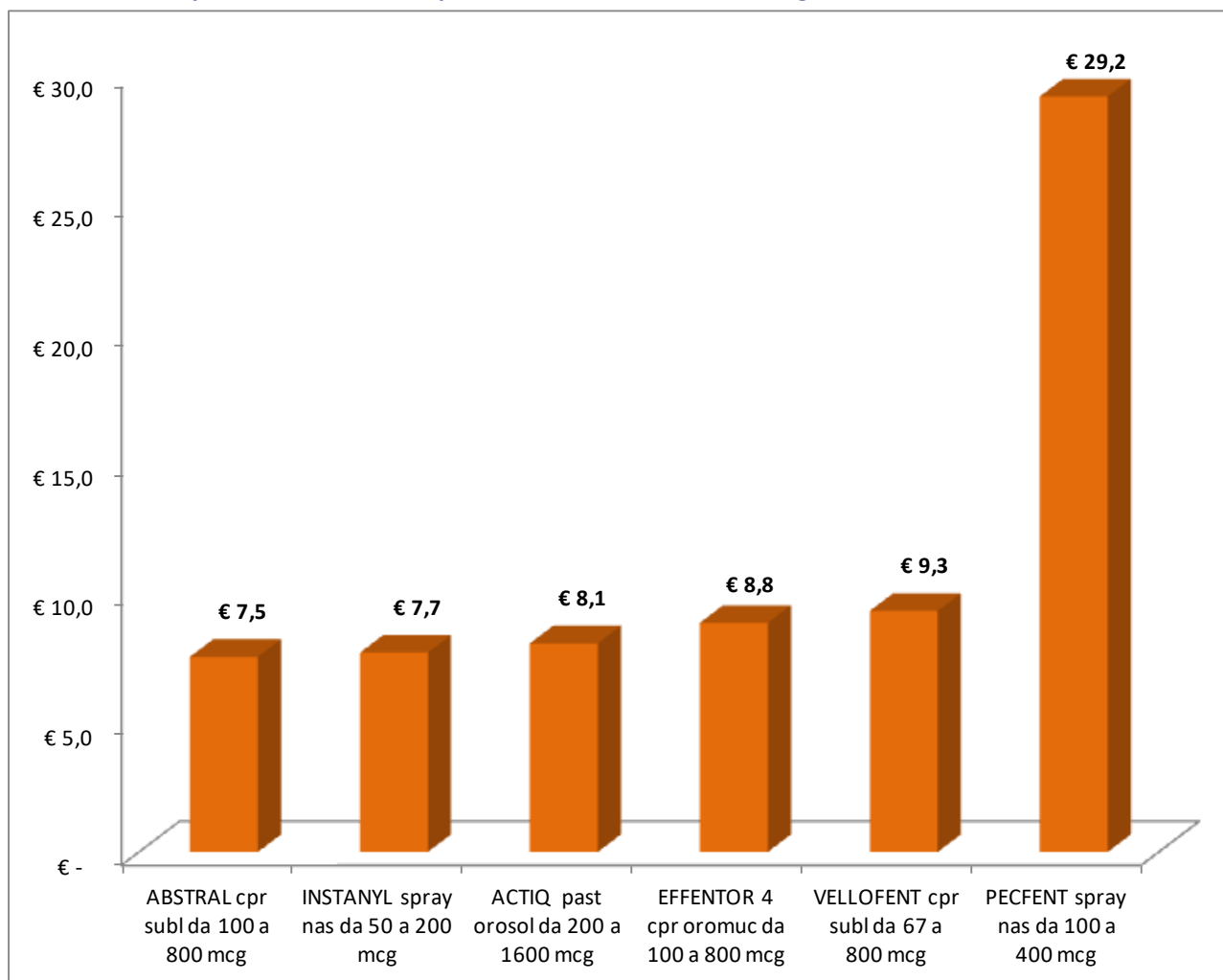


Il prezzo dei vari oppioidi alla dose minima e massima disponibili in commercio per 30 gg di terapia è descritto nel grafico 1. Le differenze di prezzo, in particolare ai massimi dosaggi, sono notevoli. Poiché ciascun oppioide ha proprietà leggermente diverse, la scelta va fatta in funzione della risposta analgesica e dalla tollerabilità riscontrata.

Nel caso del trattamento del dolore episodico intenso con formulazioni di fentanil short-acting, il costo per singola dose delle varie specialità va da un minimo di €7,53/dose ad un massimo di €29,15 (vedi grafico 2).

Le differenze rilevate tra le varie specialità non sembrano giustificare questa differenza di costo<sup>2</sup>.

**Grafico 2. Costi per dose delle varie specialità di fentanil short-acting**



### Riferimenti bibliografici

1. WHO Guidelines for the pharmacologic and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. ISBN 978-92-4-155039-0. **World Health Organization 2018.**

2. R. Jankneght; M. van den Beuken; S. Schiere; M. Überall; R. Knaggs et al. Rapid acting fentanyl formulations in breakthrough pain in cancer. Drug selection by means of the system of objectified judgement analysis. *Eur J Hosp Pharm* 2018; 25:e2.

## 8. L'uso di antibiotici e il Piano Nazionale di Contrasto della Antimicrobico-Resistenza (PNCAR)

La resistenza agli antimicrobici è il fenomeno per il quale un microrganismo risulta resistente all'attività di un farmaco antimicrobico, originariamente efficace per il trattamento di infezioni da esso causate. Il fenomeno può riguardare tutti i tipi di farmaci antimicrobici: antibatterici, antifungini, antivirali, antiparassitari. Il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020<sup>1</sup> è focalizzato sulla resistenza agli antibiotici che rappresenta, al momento, il problema di maggiore impatto nel nostro Paese e il più urgente. Secondo l'OMS, l'AMR (Antimicrobico-resistenza) rappresenta, oggi, una delle più grandi minacce per la salute pubblica a causa dell'impatto epidemiologico ed economico del fenomeno

Tra gli obiettivi a breve termine che il PNCAR avrebbe dovuto implementare nel biennio 2017-18 vi era quello di prevenire l'uso scorretto degli antibiotici a livello territoriale, con un maggiore coinvolgimento e responsabilizzazione dei farmacisti, dei prescrittori e dei pazienti.

Tra gli obiettivi a lungo termine del PNCAR (fino al 2020), è previsto lo sviluppo di sistemi regionali di monitoraggio dei consumi di antibiotici e della **appropriatezza della prescrizione**, necessari per la restituzione dei dati ai prescrittori e per azioni di miglioramento

L'uso di antibiotici nell'ULSS 9 risulta uno dei più elevati della Regione Veneto, quindi il ricorso alla terapia antibiotica andrebbe adeguatamente riconsiderato. Un'altra considerazione che va a rinforzare ulteriormente il bisogno di rivedere il ricorso agli antibiotici riguarda la classe dei chinolonici (attualmente non più in commercio) e dei fluorochinolonici.

### Riconsiderare l'uso degli antibiotici fluorochinolonici

Nel corso del 2018, l'autorità regolatoria europea (EMA) ha riesaminato gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico ed inalatorio per valutare il rischio di reazioni avverse gravi e persistenti (che durano mesi o anni), invalidanti e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso. Le reazioni avverse gravi a carico del sistema muscoloscheletrico includono tendinite, rottura del tendine, mialgia, debolezza muscolare, artralgia, gonfiore articolare e disturbi della deambulazione. Gli effetti gravi a carico del sistema nervoso periferico e centrale includono neuropatia periferica, insonnia, depressione, affaticamento e disturbi della memoria, oltre che compromissione della vista, dell'udito, dell'olfatto e del gusto.

Di conseguenza, sono stati rivalutati i benefici ed i rischi di tutti gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici e le loro indicazioni nei paesi dell'UE. I medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico sono stati ritirati dal commercio.

L'autorità regolatoria, nella nota di aprile 2019<sup>2</sup> raccomanda di **NON** prescrivere fluorochinolonici nei seguenti casi:

- per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta);
- per la prevenzione della diarrea del viaggiatore o delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
- per infezioni non batteriche, per esempio la prostatite non batterica (cronica);
- per le infezioni da lievi a moderate (incluse la cistite non complicata, l'esacerbazione acuta della bronchite cronica e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la rinosinusite batterica acuta e l'otite media acuta), a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti appropriati ;

- ai pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi ad un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico.
- Prescrivere questi medicinali con **particolare prudenza** agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido ed a quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinoloni può essere maggiore in questi pazienti. **Deve essere evitato l'uso concomitante di corticosteroidi con fluorochinoloni.**

Una seconda nota informativa importante<sup>3</sup> riguardante i fluorochinoloni comunica che, dati provenienti da studi epidemiologici e non-clinici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo trattamento con fluorochinoloni. **I fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio possono aumentare il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nelle persone anziane.**

- **Nei pazienti a rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, i fluorochinoloni devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.**
- **Le condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta comprendono una storia familiare di aneurisma, aneurisma aortico o dissezione aortica pre-esistente, sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.**
- **I pazienti vanno informati del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta ed invitati a cercare assistenza medica immediata in pronto soccorso in caso di improvviso e severo dolore addominale, toracico o alla schiena.**

### I fluorochinoloni in commercio\*

Principio attivo	Specialità medicinali
Ciprofloxacina	Ciprofloxacina generico
Levofloxacina	Levofloxacina generico
Lomefloxacina	<i>Chimono<sup>®</sup>, Uniquin<sup>®</sup></i>
Moxifloxacina	Moxifloxacina generico
Norfloxacina	Norfloxacina generico
Rufloxacina	<i>Monos<sup>®</sup></i>
Pefloxacina	<i>Peflox<sup>®</sup></i>
Prulifloxacina	<i>Chinoplus<sup>®</sup>, Keraflox<sup>®</sup>, Unidrox<sup>®</sup></i>

*\*Le specialità a base di Ofloxacina sono commercializzate unicamente in formulazioni per via oftalmica (collirio, unguento).*

### Riferimenti Bibliografici

1. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. In: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2660\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)
2. Antibiotici chinolonici e fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio. *Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso. Nota informativa importante concordate con le autorità europee e l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) Aprile 2019*
3. Fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio: rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta. *Nota informativa importante concordate con le autorità europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Ottobre 2018*

## ALLEGATO

Di seguito sono riportati i questionari (MRC e CAT™) per la valutazione dei sintomi della BPCO.

### ► QUESTIONARIO MODIFICATO MRC PER LA DISPNEA<sup>a</sup>

*Per favore barrare la casella che Vi riguarda / (una sola casella) / (Gradi 0-4)*

<b>mMRC Grado 0.</b>	Ho dispnea solo per sforzi intensi.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grado 1.</b>	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corsa) in piano o in lieve salita.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grado 2.</b>	Su percorsi piani cammino più lentamente dei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grado 3.</b>	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti.	<input type="checkbox"/>
<b>mMRC Grado 4.</b>	Mi manca il fiato a riposo per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi.	<input type="checkbox"/>

<sup>a</sup>Fletcher CM. *BMJ* 1960; 2:1662.

## ► VALUTAZIONE CAT

*Per ogni voce riportata sotto, barrare (X) la casella corrispondente che meglio descrive al momento le vostre attuali condizioni. Assicurarsi di selezionare solo una risposta per ogni domanda.*

<b>Esempio: Sono molto contento</b>	①	X	③	④	⑤	<b>Sono molto triste</b>	<b>PUNTEGGIO</b>
Non ho mai tosse	①	②	③	④	⑤	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	①	②	③	④	⑤	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	①	②	③	④	⑤	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	①	②	③	④	⑤	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	①	②	③	④	⑤	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	①	②	③	④	⑤	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	①	②	③	④	⑤	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	①	②	③	④	⑤	Non ho alcuna energia	

**Bibliografia:** Jones et al. ERJ 2009; 34 (3): 648-54.

**PUNTEGGIO TOTALE:** ○