

# **DOCUMENTO PROGRAMMATICO**

## **MEDICINA GENERALE – AIFA**

***Redatto dal Gruppo di Lavoro sulla “Valutazione dell’uso dei farmaci nelle cure primarie” istituito presso l’Agenzia Italiana del Farmaco e da alcuni rappresentanti della medicina generale.***

*Componenti “Gruppo di Lavoro Valutazione dell’uso dei farmaci nelle cure primarie”*

*Prof. Luca Pani (Direttore Generale AIFA)  
Prof. Guido Rasi (Direttore Esecutivo EMA)  
Dott. Paolo Daniele Siviero (Presidente GdL)  
Dott. Walter Marrocco (Coordinatore GdL)  
Prof. Mario Eandi  
Dott. Pietro Folino Gallo  
Dott. Carlo Tomino  
Dott.ssa Annalisa Sammarco (Segreteria Scientifica GdL)*

*Con la collaborazione di alcuni rappresentanti della Medicina Generale:*

*Dott. Marco Cambielli  
Dott. Saffi Ettore Giustini  
Dott. Roberto Venesia*

## Indice

### **PREMESSA**

### **OBIETTIVO DEL DOCUMENTO**

### **OPERATORI/ISTITUZIONI INTERESSATE DAL DOCUMENTO**

#### **1. PROFILO DEMOGRAFICO ED EPIDEMIOLOGICO DELLA POPOLAZIONE ITALIANA, RETE ASSISTENZIALE ED USO DEI FARMACI**

- A. Dati demografici: distribuzione per età, sesso, flussi immigratori, malattie acute e croniche, natalità e mortalità.
- B. Rete assistenziale: distribuzione MMG, specialisti, ambulatori e ospedali. Numero e tipi di ricoveri e visite.
- C. Consumo Farmaci: per classi e regioni; trend dei consumi e della spesa per medicinali branded, generici e innovativi; accesso ai farmaci innovativi.

#### **2. I BISOGNI DI ASSISTENZA FARMACEUTICA E LE PROBLEMATICHE PER I MMG**

- A. Problematiche relative alle trasformazioni demografiche
  - 1. Il paziente complesso: Polipatologia, Fragilità e Cronicità
  - 2. Medicina etnica ed assistenza all'immigrato
  - 3. Medicina di genere
- B. Problematiche relative allo sviluppo tecnologico scientifico
- C. Rapporto medico-paziente
  - 1. L'aderenza alla terapia
  - 2. Farmaci per la prevenzione e per il trattamento delle patologie croniche
  - 3. Farmaci per la prevenzione del rischio
  - 4. Farmaci innovativi
  - 5. Le interazioni farmacologiche positive e negative
- D. Problematiche relative alla prescrizione, fornitura, dispensazione e rimborsabilità dei medicinali
  - 1. Aspetti regolatori nazionali e regionali
  - 2. Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)
  - 3. Classificazione dei Farmaci ai fini della Fornitura
  - 4. Classificazione ai fini della rimborsabilità
  - 5. Modalità di Distribuzione
  - 6. Farmaci senza obbligo di prescrizione SOP, OTC (problemi e ruolo per il MMG)
  - 7. La prescrizione dei farmaci Equivalenti

8. Condizioni speciali: legge 648, farmaci orfani, uso *Off-Label* in Medicina Generale
9. La prescrizione indotta
10. Conclusioni e proposte operative

E. Necessità di informazione e fonti informative

### **3. IL RUOLO DEL MMG NELLO SVILUPPO DI UN MEDICINALE**

- A. Il MMG nella sperimentazione clinica interventistica
- B. Il MMG negli studi osservazionali
- C. Il MMG nel sistema di farmacovigilanza:
  1. Rilevazione e segnalazione spontanea delle reazioni avverse
  2. Programmi di farmacovigilanza attiva e/o intensiva
- D. La trasferibilità della ricerca sperimentale nella pratica clinica.

Trasferibilità delle informazioni (pre) registrative per il sostegno del MMG nella scelta terapeutica

### **4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E PROPOSTE**

#### **BIBLIOGRAFIA**

#### **APPENDICI**

- A. Fattori della *compliance* della Terapia
- B. Meccanismi dell'interazione tra farmaci
- C. Criteri di BEERS
- D. Elenco della normativa vigente per la Sperimentazione Clinica
- E. Tipologie di studi clinici attuabili dai MMG
- F. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- G. CIOMS Form
- H. Scheda Segnalazione Reazioni Avverse

*Il documento è stato approvato dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA nella seduta del 12 ottobre 2011.*

**PRINCIPALI ACRONIMI UTILIZZATI**

LISTA ACRONIMI	DEFINIZIONI
ADRs	Adverse Drug Reactions (reazioni avverse e non volute conseguenti sia all'uso autorizzato che all'uso <i>off-label</i> , all'errore terapeutico, all'uso improprio ed all'abuso di un medicinale)
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ASL	Azienda Sanitaria Locale
EBM	Evidence Based Medicine
ECM	Educazione Continua in Medicina
EMA	European Medicines Agency
FANS	Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei
FDA	Food and Drugs Administration
MMG	Medici di Medicina Generale
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PLS	Pediatra di Libera Scelta
PSN	Piano Sanitario Nazionale
SIF	Società Italiana di Farmacologia
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SSR	Servizio Sanitario Regionale
UE	Unione Europea

## **PREMESSA**

### **Il Medico di Medicina Generale e il farmaco: interazione tra medico, paziente e autorità regolatoria**

Il farmaco è un importante ed irrinunciabile strumento tecnologico per la prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei pazienti.

Il farmaco prodotto industrialmente (di seguito denominato “medicinale”) è sottoposto a numerosi vincoli normativi che ne regolano la ricerca e sviluppo, la produzione, l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC), la distribuzione, la prescrizione e l’accesso, avendo come obiettivo principale quello di garantire un adeguato profilo di qualità, efficacia e sicurezza del prodotto a beneficio dei pazienti e, più in generale, della popolazione *target*.

L’uso appropriato dei farmaci richiede un adeguato livello di conoscenze tecnico-scientifiche, di competenze professionali e di consapevolezza del rapporto rischio-beneficio e beneficio-costi da parte di chi li prescrive (medici), li dispensa (farmacisti e personale sanitario) e li utilizza (pazienti).

L’uso appropriato dei farmaci è anche una delle condizioni essenziali per contenere la spesa farmaceutica (pubblica e privata) entro i limiti della sostenibilità economica della società ed in particolare del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). D’altra parte, eventuali sistemi di contenimento della spesa farmaceutica pubblica che prescindano dall’uso appropriato dei farmaci in relazione ai bisogni dei pazienti ed entro i limiti previsti dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), potrebbero introdurre significativi elementi di iniquità nel sistema assistenziale pubblico italiano.

Il Medico di Medicina Generale (MMG) è uno dei principali attori della gestione dei farmaci a beneficio dei pazienti. Come erogatore di assistenza di primo livello, il MMG è direttamente implicato nella scelta appropriata e nell’utilizzo efficiente della maggior parte dei farmaci. Inoltre, avendo la tutela complessiva della salute dei pazienti che a lui si affidano, al MMG è anche richiesto di gestire le terapie farmacologiche prescritte da specialisti ambulatoriali e ospedalieri, garantendo la continuità delle cure in un’ottica di condivisione responsabile di obiettivi e di strumenti.

Le scelte del medico (MMG, specialista e ospedaliero) in campo farmacologico sono vincolate all’insieme di norme generate da leggi nazionali, direttive comunitarie e provvedimenti delle autorità regolatorie. In Italia, la disponibilità di medicinali industriali è subordinata all’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) rilasciata dall’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) o dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Inoltre, la classificazione della fornitura e delle modalità di dispensazione, la contrattazione del prezzo e la classificazione ai fini della rimborsabilità del SSN sono stabilite dall’AIFA a livello nazionale. L’AIFA è deputata anche a gestire la ricerca clinica finalizzata al miglior utilizzo sociale del farmaco, a gestire il sistema di farmacovigilanza, a fornire informazioni e formazione sull’uso dei farmaci agli operatori sanitari ed a coordinare l’assistenza farmaceutica tenendo conto dell’autonomia delle Regioni.

## **OBIETTIVI DEL DOCUMENTO**

Questo documento, elaborato dal Gruppo di Lavoro (GdL) sulle cure primarie dell'AIFA con l'attiva partecipazione di rappresentanti dei MMG, ha come obiettivi:

- a. Analizzare i bisogni dei pazienti non ancora soddisfatti, totalmente o parzialmente, dall'attuale assistenza farmaceutica, con specifico riferimento al ruolo del MMG nella gestione dei farmaci;
- b. Analizzare i fattori che possono favorire l'uso appropriato, efficace, efficiente e sicuro dei farmaci da parte dei MMG in relazione alle criticità dei bisogni dei pazienti;
- c. Analizzare quale sistema di norme, di vincoli e/o di strumenti predisposti dall'AIFA possa meglio supportare l'operato dei MMG, in sintonia con le altre componenti assistenziali, al fine di garantire appropriatezza prescrittiva, equità di accesso ai farmaci, introduzione tempestiva di farmaci innovativi e sostenibilità finanziaria della spesa farmaceutica pubblica da parte del SSN.

In relazione ai suddetti obiettivi, il documento si articola in capitoli, ognuno incentrato su un tema critico dell'assistenza farmaceutica di primo livello ed ogni capitolo è strutturato in tre parti sequenziali, ciascuna relativa ad uno dei tre obiettivi.

## **OPERATORI/ISTITUZIONI INTERESSATE DAL DOCUMENTO**

Associazioni di tutela dei pazienti

Ministero della Salute

Agenzia Italiana del Farmaco

Medici di Medicina Generale convenzionati

Medici specialisti ambulatoriali

Medici ospedalieri

Ordini dei Medici

Organizzazioni sindacali dei Medici di Medicina Generale

Società Scientifiche

## 1. PROFILO DEMOGRAFICO ED EPIDEMIOLOGICO DELLA POPOLAZIONE ITALIANA, RETE ASSISTENZIALE ED USO DEI FARMACI

### 1.A Dati demografici

#### Distribuzione per età e sesso

La popolazione italiana al 1° gennaio 2011 ha superato i 60 milioni 600 mila abitanti, con una speranza media di vita alla nascita di 79,1 anni per gli uomini e 84,3 anni per le donne. Prosegue contemporaneamente il processo di riavvicinamento degli uomini alle donne in quanto la differenza di genere nella sopravvivenza si è ridotta da 6,9 anni nel 1979 a 5,2 nel 2010.

La speranza media di vita all'età di 65 anni è pari a 18,3 anni per gli uomini e 21,9 per le donne, parallelamente la speranza di vita a 65 anni libera da disabilità è uguale a 14,9 anni negli uomini e 16,1 anni nelle donne.

Dal 2001 al 2011 la popolazione ultrasessantacinquenne è aumentata di 1,8 milioni, passando dal 18,4% al 20,3% della popolazione generale.

Nello stesso periodo la popolazione di 85 anni ed oltre è passata da 1 milione 234 mila (2,2% del totale) ad 1 milione 675 mila (2,8% del totale).

Il numero di persone ultracentenarie è triplicato dal 2001 al 2011 passando da 5 mila ad oltre 16 mila.

**Tabella 1. Indicatori strutturali della popolazione italiana residente al 1° gennaio 2011, per ripartizione geografica**

	% popolazione 0-14 anni	% popolazione 15-64 anni	% popolazione 65 anni e più	Età media
Nord	13,7	65,0	21,3	44,3
Centro	13,4	65,1	21,5	44,3
Sud e Isole	14,9	66,9	18,3	41,9
<b>Italia</b>	<b>14,0</b>	<b>65,7</b>	<b>20,3</b>	<b>43,5</b>

Fonte: Istat. 2011

#### Flussi migratori

I cittadini stranieri residenti in Italia sono oltre 4 milioni e mezzo e costituiscono il 7,5% della popolazione totale in Italia.

Le nazionalità maggiormente rappresentate sono Romania (997.000 unità), Albania (491.000), Marocco (457.000), Cina (201.000), Ucraina (192.000), Filippine (131.000), Moldavia (123.000), India (118.000), Polonia (111.000), Tunisia (107.000) e Macedonia (98.000).

**Natalità e mortalità della popolazione italiana**

Nel corso del 2010 sono state registrate 557 mila nascite (9,2‰ residenti) con una diminuzione rispetto all'anno precedente di 12.200 unità.

Il numero di decessi nel corso del 2010 è stato pari a 587.000 unità (9,7‰ residenti).

**Malattie e cause di morte**

Nel 2008 (ultimi dati disponibili) sono stati registrati 581.470 decessi (51% donne). Le cause più frequenti di morte sono state malattie del sistema circolatorio e tumori che nel loro insieme rappresentano la causa di circa il 70% dei decessi totali.

L'analisi dei tassi standardizzati di mortalità (Tab. 2) indica una riduzione nel periodo 2003-2008 della mortalità per tutte le cause sia per gli uomini (-13,3%) che per le donne (-12,4%). In particolare:

- Per le malattie cardiovascolari si osserva una riduzione del 18% negli uomini e del 19% nelle donne;
- Per i tumori si osserva una riduzione dei tassi di mortalità dell'8,8% negli uomini e del 4,4% nelle donne.

E' anche interessante rilevare che traumatismi ed avvelenamenti rappresentano la quarta causa di morte negli uomini e precedono malattie dell'apparato digerente, malattie endocrine e metaboliche e malattie del sistema nervoso e degli organi di senso.

**Tabella 2. Tassi standardizzati di mortalità per sesso, anno di decesso e grandi gruppi di causa. Anni 2003, 2006, 2007 e 2008 (per 10.000 persone)**

CAUSE DI MORTE	Maschi				Femmine			
	2003	2006	2007	2008	2003	2006	2007	2008
<b>Totale</b>	<b>127,4</b>	<b>112,2</b>	<b>111,5</b>	<b>110,5</b>	<b>78,7</b>	<b>68,2</b>	<b>69,0</b>	<b>68,9</b>
Malattie del sistema circolatorio	48,9	40,8	40,2	39,9	34,2	28,1	28,1	27,6
Tumori	39,8	37,4	36,9	36,3	20,4	19,5	19,7	19,5
Malattie del sistema respiratorio	10,9	8,8	9,0	8,7	4,5	3,5	3,7	3,6
Cause esterne di traumatismo e avvelenamento	6,3	5,6	5,6	5,4	2,8	2,4	2,4	2,4
Malattie dell'apparato digerente	5,1	4,6	4,4	4,4	3,2	2,8	2,8	2,8
Malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche	4,2	3,9	4,0	4,0	3,9	3,4	3,4	3,4
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	3,6	3,4	3,5	3,5	3,0	2,7	2,8	2,9
Disturbi psichici e comportamentali	1,5	1,3	1,3	1,9	1,5	1,3	1,3	2,0
Malattie del sistema genitourinario	2,1	1,9	2,0	1,9	1,2	1,1	1,2	1,1
Malattie infettive e parassitarie	1,6	1,5	1,6	1,6	1,0	0,9	0,9	1,0
Sintomi, segni, risultati anomali e cause mal definite	2,0	1,6	1,7	1,6	1,6	1,2	1,2	1,2
Altre cause	1,4	1,4	1,3	1,3	1,7	1,4	1,6	1,5

Fonte: Istat 2011

Esaminando il numero di decessi per grandi gruppi di causa (Tab. 3) si osservano importanti differenze di genere. Il numero di decessi per malattie del sistema circolatorio è di 98.652 negli uomini e di 126.936 nelle donne. Le malattie ischemiche del cuore prevalgono negli uomini (39% di tutte le morti per cause cardiovascolari) mentre nelle donne c'è una prevalenza dei decessi legati ad accidenti cerebrovascolari.

Nelle donne il 97% dei decessi per malattie del sistema circolatorio avviene al di sopra dei 65 anni di età, mentre negli uomini soltanto l'89% dei decessi avviene al di sopra di tale età.

Il numero di decessi per tumori è più elevato negli uomini (97.773 casi) dove prevalgono i tumori dell'apparato polmonare (26.924 casi; 28% di tutte le morti per tumore), del tessuto linfatico ed ematopoietico, del colon e della prostata. Il 79% dei decessi per tumore negli uomini avviene in soggetti al di sopra dei 65 anni.

Nelle donne il numero di decessi per tumore ammonta a 75.010 casi, con netta prevalenza dei tumori della mammella (12.195 casi; 16% di tutte le morti per tumore), seguono i tumori dell'apparato respiratorio, del tessuto linfatico ed ematopoietico, del colon ed i tumori della sfera dell'apparato genitale femminile (tumori dell'ovaio, della cervice uterina e di altre parti dell'utero). Anche nelle donne il 79% dei decessi per tumore avviene in soggetti al di sopra dei 65 anni.

**Tabella 3. Numero di decessi per principale causa di morte e % di decessi nella popolazione con più di 65 anni di età. Anno 2008**

CAUSE DI MORTE	Maschi		Femmine	
	Numero di decessi	%	Numero di decessi	%
<b>Malattie del sistema circolatorio</b>	<b>98.652</b>	89	<b>126.936</b>	97
<i>Malattie ischemiche del cuore</i>	38.176	86	37.338	97
<i>Altre malattie del cuore</i>	17.609	87	24.319	97
<i>Malattie cerebrovascolari</i>	25.318	93	38.299	97
<b>Tumori</b>	<b>97.773</b>	79	<b>75.010</b>	79
<i>Tumori maligni della laringe e della trachea/bronchi/polm.</i>	26.924	78	7.897	74
<i>Tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico</i>	7.655	77	6.463	83
<i>Tumori maligni del colon</i>	7.455	81	6.747	85
<i>Tumori maligni della prostata</i>	7.447	95	-	
<i>Tumori della sfera genitale femminile</i>	-		6.009	
<i>Tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici</i>	6.089	78	3.384	89
<i>Tumori maligni dello stomaco</i>	5.925	80	4.252	83
<i>Tumori maligni del pancreas</i>	4.779	74	5.051	85
<i>Tumori maligni della vescica</i>	4.360	88	1.183	93
<i>Tumori maligni del seno</i>	134	66	12.195	68
<b>Malattie del sistema respiratorio</b>	<b>21.166</b>	94	<b>16.605</b>	96
<b>Cause esterne di traumatismo e avvelenamento</b>	<b>14.481</b>	47	<b>9.844</b>	82
<b>Malattie dell'apparato digerente</b>	<b>11.656</b>	75	<b>11.922</b>	90
<b>Malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche</b>	<b>10.375</b>	85	<b>14.624</b>	94
<b>Altre cause</b>	<b>19.190</b>		<b>29.495</b>	

## **1.B Rete assistenziale della Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta.**

### **Numero di strutture esistenti sul territorio per tipologia di assistenza erogata.**

Il Medico di Medicina Generale, oltre a fornire l'assistenza di primo livello, agisce come *gate keeper* con la funzione di coordinare ed integrare tutti i percorsi di accesso ai servizi sanitari da parte dei cittadini. Con questa funzione chiave aumenta la capacità dei servizi sanitari di presa in carico e garanzia della continuità assistenziale e la capacità di rispondere ai bisogni di salute della popolazione, sempre più anziana ed affetta da patologie croniche.

Oltre alla rete dei MMG e dei PLS nel 2009<sup>1</sup> erano operanti in Italia 25.467 strutture assistenziali, di cui 1.172 per assistenza ospedaliera, 9.658 per assistenza specialistica ambulatoriale<sup>2</sup>, 5.715 per assistenza territoriale residenziale, 2.510 per assistenza territoriale semiresidenziale, 5.444 per altra assistenza territoriale<sup>3</sup> e 968 per assistenza riabilitativa.

Per quanto riguarda la natura delle strutture, sono in maggioranza pubbliche le strutture che erogano assistenza ospedaliera (54,4%) e le strutture che erogano altra assistenza territoriale (88,6%). Sono in maggioranza private accreditate le strutture che erogano assistenza riabilitativa ex art.26 (75,8%) e le strutture che erogano assistenza territoriale residenziale (74,2%).

Delle 9.658 strutture di assistenza specialistica ambulatoriale 3.847 (39,8%) sono pubbliche e di queste 1.133 intra-ospedaliere mentre 5.811 (60,2%) sono private, di cui 419 sono intra-ospedaliere. Esistono importanti differenze tra strutture pubbliche e private, infatti delle 3.847 strutture pubbliche quasi il 92% forniscono assistenza clinica, il 29% assistenza diagnostica e strumentale ed il 34% prestazioni di laboratorio mentre delle 5.811 strutture private il 46% circa forniscono assistenza clinica, più del 26% assistenza diagnostica e strumentale e quasi il 50% prestazioni di laboratorio.

---

<sup>1</sup> Dati desunti dall'Annuario Statistico del SSN anno 2009 Min. della Salute, Dir. Gen. del Sistema Informativo e Statistico Sanitario- Uff. di Direzione Statistica – Gennaio 2012.

<sup>2</sup> Attività di assistenza specialistica (clinica, laboratorio, diagnostica strumentale e per immagini) erogate da ambulatori e laboratori.

<sup>3</sup> Attività di assistenza di tipo territoriale erogate da Centri dialisi ad assistenza limitata, Stabilimenti idrotermali, Centri di salute mentale, Consultori materno-infantili e Centri distrettuali

### **Distribuzione Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Medici di Guardia Medica.**

L'ultima rilevazione (2009) del Ministero della Salute indica 46.209 Medici di Medicina Generale (1.129 assistiti per medico). Circa il 70% dei MMG ha più di 1.000 assistiti e più dell'80% ha oltre 20 anni di anzianità di laurea. Oltre il 65% dei MMG opera in forma associata.

Accanto ai MMG operano 7.695 Pediatri di Libera Scelta (1.022 assistiti per pediatra). Circa il 70% dei PLS ha più di 800 assistiti e l'80% ha oltre 16 anni di anzianità di specializzazione. Il 58% circa dei PLS opera in forma associata.

12.359 medici di continuità assistenziale, operanti presso 2.954 punti di guardia medica, (hanno effettuato oltre 10 milioni di visite mediche, 17.229 visite/100.000 abitanti, che si sommano ai circa 500 milioni di visite effettuate dai MMG), per un totale di oltre 570 milioni di prescrizioni farmaceutiche (9,5 per assistito).

### **Interventi diagnostico-terapeutici in medicina generale**

Il numero medio annuo di "contatti medico-paziente"<sup>4</sup> è stato di 7,1 nel 2009 (Report *Health Search*), in aumento rispetto agli anni passati. I contatti raggiungono il valore di 11,6 nella fascia di età degli ultra 85enni ed un picco nella fascia 75-84 anni (14,5 contatti/anno).

La prescrizione di indagini strumentali è di 23 ogni 100 contatti, quella di visite specialistiche di 14 ogni 100 contatti mentre 72 visite su 100 si concludono con la prescrizione di un farmaco. Esiste una relazione inversa tra aumento dell'età e numero di indagini diagnostico-strumentali e visite specialistiche prescritte; al contrario esiste una relazione positiva tra numero di visite terminate con una prescrizione farmaceutica ed età del paziente che va da un minimo del 54% nella fascia di età 15-24 ad un picco di 82% nella popolazione ultra ottantacinquenne.

### **Assistenza Domiciliare Integrata**

Nel corso del 2009 154 ASL su 157 si erano dotate di un servizio di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) di cui hanno usufruito quasi 533.000 pazienti di cui l'84% era costituito da soggetti anziani ed il 9% da pazienti terminali.

La percentuale di pazienti anziani trattati in ADI presenta notevoli variazioni regionali (Sicilia 1,08; Campania 1,9; Puglia 2,1; mentre in alcune regioni raggiunge o supera il valore dell'8% (Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Umbria).

### **Attività di Pronto Soccorso**

---

<sup>4</sup> Sono definiti "contatti medico-paziente" tutte le visite in ambulatorio che terminano con la registrazione di una diagnosi, una prescrizione farmaceutica, un'indagine diagnostico-strumentale o qualunque altro intervento (richiesta di visita specialistica, ricovero, ecc). Sono escluse da questa definizione le visite domiciliari e le attività di ordine burocratico quotidianamente svolte dai MMG.

Nel corso del 2009 gli accessi alle attività di Pronto Soccorso delle strutture di ricovero pubbliche e delle case di cura private accreditate sono stati 22.741.500, corrispondenti a 379 accessi per 1.000 abitanti. Degli oltre 22 milioni di accessi 3.522.593 (15%) si sono conclusi con un ricovero, mentre negli altri casi (19.197.186 accessi) i pazienti sono stati successivamente dimessi.

A questi vanno aggiunti gli accessi dei Pronto Soccorso Pediatrici (1.338.526 accessi, di cui il 9,2% è esitato in ricovero).

### **Attività Ospedaliera**

Nel corso del 2010 si sono avuti oltre 11 milioni di ricoveri con un tasso di ospedalizzazione, comprensivo delle varie tipologie di attività (acuti, riabilitazione e lungodegenza, regime ordinario e day hospital), attestato a 175 per ogni mille abitanti, in riduzione rispetto al 184 ‰ del 2009 ed al 193 ‰ del 2008.

La causa più frequente di ricovero sono state le malattie dell'apparato cardiocircolatorio (MDC 05) con oltre un milione di ricoveri, seguite dalle malattie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (MDC 08; 904 mila ricoveri), le malattie dell'apparato digerente (MDC 06; 704 mila ricoveri) e le malattie del sistema nervoso (MDC 01; 523 mila ricoveri).

Il 92% dei ricoveri ordinari per acuti si è concluso, con minime differenze regionali, con una dimissione ordinaria a domicilio oppure con una dimissione volontaria mentre soltanto lo 0,6% si è concluso con una dimissione protetta a domicilio o con una dimissione ordinaria con attivazione di assistenza domiciliare integrata. Di conseguenza una parte rilevante delle problematiche post-dimissione ricade, in tutto o in parte, sulla Medicina Generale.

**Tabella 4. Indicatori proxy di ridotta accessibilità e funzionalità dei servizi territoriali. Tassi di ospedalizzazione per 100.000 abitanti. Valore Italia e valori minimi e massimi a livello regionale. Anno 2010**

	Diabete mellito non controllato	Asma nell'adulto	Insufficienza cardiaca (età > 65 anni)	Influenza nell'anziano
<b>Italia</b>	<b>22,63</b>	<b>11,24</b>	<b>1.267,05</b>	<b>4,83</b>
Valore regionale minimo	3,74	3,74	860,31	0,89
Valore regionale massimo	43,15	18,35	1.703,97	22,57

Fonte: Ministero della Salute. Attività di ricovero 2010. Dati preliminari. Aprile 2011

E' anche importante valutare (tab. 4) i tassi standardizzati di ospedalizzazione per alcune condizioni (diabete mellito non controllato, asma nell'adulto, insufficienza cardiaca in soggetti con età superiore a 65 anni ed influenza nell'anziano), definite quali *ricoveri sensibili alle cure territoriali (ambulatory care sensitive conditions)*, che sono stati implementati dalla US Agency for Health Research and Quality ed adottati dal Ministero della Salute quali indicatori *proxy* di ridotta accessibilità e funzionalità dei servizi territoriali.

Il confronto dei dati (tab. 4) indica forti variazioni regionali (oltre il fattore 10) che potrebbero far pensare ad importanti disarmonie nell'erogazione dei servizi primari tra le differenti regioni.

### 1.C Consumo Farmaci in Medicina Generale in Italia

#### Numero di ricette

Il numero di ricette erogate nel 2010 a carico del SSN è stato pari a 571 milioni, in aumento rispetto al 2000 (+ 62,9%), per un totale di 1,08 miliardi di confezioni (+44,9% rispetto al 2009).

Il numero medio annuo di prescrizioni farmaceutiche per ogni MMG o PLS è di circa 11.000, corrispondenti ad un valore medio giornaliero di circa 45 prescrizioni farmaceutiche.

Il costo medio per ricetta è stato di 21,90€ (range 17,20€ in Basilicata e 25,80€ in Lombardia).

#### Consumo di farmaci per classi di età

Le caratteristiche demografiche influenzano in maniera determinante l'utilizzo di risorse sanitarie; l'età in particolare è riconosciuta come il principale fattore predittivo dell'uso dei farmaci nella popolazione. Dall'analisi della prescrizione per classe d'età nella popolazione effettuata dall'OsMed si evidenzia che la spesa farmaceutica procapite per un assistito di età superiore a 75 anni è 13 volte maggiore rispetto a quella di una persona di età compresa fra 25 e 34 anni e la differenza diventa di 17 volte in termini di dosi consumate.

La popolazione con più di 65 anni assorbe circa il 60% della spesa e dei consumi, al contrario nella popolazione fino a 14 anni, a fronte di elevati livelli di prevalenza (tra il 60% e l'80%), il consumo di farmaci incide per meno del 3% del totale.

**Tabella 5 – Distribuzione per età dei consumi territoriali (DDD/1000 ab die) dei farmaci di classe A-SSN. Anno 2010**

Fascia di età	Uomini	Donne	Totale	DDD totali (%)
0-4	86,9	75,4	81,3	0,5
5-14	75,2	62,7	69,1	0,8
15-24	78,3	114,8	96,1	1,2
25-34	107,4	195,7	151,3	2,5
35-44	208,8	291,9	250,0	5,3
45-54	519,1	545,3	532,4	9,8
55-64	1218,8	1096,6	1156,0	18,3

65-74	2112,2	1848,9	1971,0	36,8
≥75	2914,4	2467,2	2634,4	34,8

Fonte: L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2010, OsMed

### **Consumo di farmaci per classi terapeutiche**

Nel 2010 il consumo farmaceutico territoriale di classe A-SSN è in aumento del 2,7% rispetto al 2009, e quasi tutte le categorie terapeutiche fanno registrare un aumento delle dosi prescritte. In particolare, incrementi nella prescrizione si osservano per i farmaci gastrointestinali (+6,7%), del sistema nervoso centrale (+3,4%) e del sistema cardiovascolare (+2,9%).

I farmaci dell'apparato cardiovascolare mantengono il primato dei consumi con una crescita del 14,4% negli ultimi cinque anni ed i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo occupano in ambito territoriale il secondo posto per quantità prescritte e per spesa, mostrando negli ultimi cinque anni un continuo aumento (+31,3%), che nel 2010 raggiunge il 6,7% delle quantità prescritte espresse in DDD/1000 abitanti die ed il 5,2% della spesa pro capite totale.

E' interessante il dato sul consumo degli antimicrobici che iniziano a mostrare un trend in diminuzione, segno di una maggiore consapevolezza nell'uso di questi farmaci sia da parte dei medici che dei pazienti anche a seguito delle campagne informative effettuate dall'AIFA negli ultimi anni.

**Tabella 6 - Consumo territoriale (DDD/1000 ab die) di farmaci di classe A-SSN per I livello ATC: confronto 2006-2010**

I° livello ATC		2006	2007	2008	2009	2010
C	Cardiovascolare	395,0	407,6	428,0	439,0	451,7
A	Gastrointestinale e metabolismo	101,6	105,9	116,3	125,0	133,4
N	SNC	49,5	50,8	53,3	55,4	57,3
J	Antimicrobici	23,8	24,4	25,1	25,3	23,8
R	Respiratorio	48,8	49,2	49,3	50,5	50,0
B	Ematologici	80,1	81,2	85,0	87,5	89,1
M	Muscolo-scheletrico	40,1	41,5	44,0	44,3	44,6
L	Antineoplastici	5,4	4,7	4,6	4,4	4,3
G	Genito-urinario e ormoni sessuali	40,3	40,1	40,4	40,3	40,9
H	Ormoni sistemici	29,6	30,6	31,6	32,3	33,1
S	Organi di senso	17,4	17,4	17,8	18,4	19,0
V	Vari	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Fonte: L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2010, OsMed

La sostanza più prescritta (tab. 7) è risultata essere il ramipril (51 DDD/1000 abitanti die). I primi dieci principi attivi rendono conto di oltre il 26% di tutte le dosi prescritte. Tra di essi sei appartengono alla categoria dei farmaci cardiovascolari e due sono inibitori di pompa protonica.

**Tabella 7 – Primi 10 principi attivi più prescritti nel 2010**

ATC	principio attivo	DDD/1000 ab die	%	% cumulativa	Prevalenza d'uso (%)
-----	------------------	-----------------	---	--------------	----------------------

C	ramipril	51,2	5,4	5,4	3,5
B	acido acetilsalicilico	43,3	4,6	10,0	8,1
C	amlodipina	27,8	2,9	12,9	3,1
C	furosemide	21,8	2,3	15,2	3,5
A	lansoprazolo	21,0	2,2	17,4	7,0
H	levotiroxina sodica	18,6	2,0	19,4	3,5
C	atorvastatina	18,1	1,9	21,3	4,0
A	metformina	16,5	1,7	23,0	3,0
A	omeprazolo	16,3	1,7	24,7	5,2
C	enalapril	15,3	1,6	26,3	1,8

Fonte: L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2010, OsMed

## **2. I BISOGNI DI ASSISTENZA FARMACEUTICA E LE PROBLEMATICHE PER I MMG**

Il MMG è la figura centrale dell'intero SSN, dovendo garantire l'assistenza sanitaria di primo livello, la continuità ospedale-territorio, la prevenzione delle malattie.

Le difficoltà dei MMG nel praticare, oggi, la professione medica derivano principalmente da tre ordini di problemi: 1) le trasformazioni demografiche caratterizzate dall'invecchiamento della popolazione, dai flussi migratori, dall'espandersi del numero di pazienti fragili da assistere e dall'incremento della prevalenza di patologie complesse e/o cronico-degenerative, con un corrispondente aumento dei costi sanitari; 2) l'enorme sviluppo tecnico-scientifico che negli ultimi decenni ha connotato la medicina, arricchendola di sempre nuove possibilità di prevenzione, diagnosi e cura, ma impoverendola dell'impronta umanistica che un tempo la caratterizzava, rendendo più problematica la possibilità di un corretto rapporto medico-paziente; 3) lo sviluppo e la disponibilità di un numero crescente di farmaci innovativi, spesso indicati per risolvere problemi sanitari complessi, ma sempre più frequentemente progettati per curare piccoli gruppi di pazienti selezionati con l'obiettivo di personalizzare i trattamenti.

### **2.A -Problematiche relative alle trasformazioni demografiche**

#### **2.A 1 Il paziente complesso: Polipatologia, Fragilità e Cronicità**

*"Il paziente complesso"* è l'opposto complementare del *"paziente semplice"*. In medicina, il termine *"complesso"* viene usato in chiave pragmatica, senza riferimenti alla teoria scientifica della complessità, secondo la quale ogni sistema vivente dovrebbe essere considerato complesso, cioè costituito da molti elementi che, in relazione dinamica tra loro, originano fenomeni emergenti non prevedibili dall'analisi deterministica delle singole relazioni causali. Come esempio, l'insorgenza di una infezione è certamente determinata dalla presenza di un patogeno, ma è anche modulata dal livello funzionale del sistema immunitario e da molte altre variabili individuali e sociali dello specifico paziente; sicché nessuno, oggi, è in grado di predire se e quando insorgerà l'infezione e quale ne sarà l'esito, se non in chiave probabilistica.

Le maggiori difficoltà di prevedere l'esito e, più in generale, di gestire un *"paziente complesso"* dipendono dal fatto che questi è portatore di un grado di complessità maggiore.

In termini pratici, il paziente complesso è generalmente un soggetto caratterizzato da comorbidità e/o fragilità e/o cronicità.

Nell'ambito di questo documento consideriamo *"paziente complesso"* colui che soffre contemporaneamente e, nella maggior parte dei casi cronicamente, di più patologie. Si tratta di un soggetto ad elevato rischio di instabilità clinica, spesso considerato *"fragile"*, che richiede una gestione particolarmente difficoltosa, non solo per le intrinseche condizioni cliniche, ma anche per la compresenza, nella cura delle numerose patologie da cui il paziente è affetto, di altrettanti medici specialisti di riferimento e per la necessità di effettuare politerapie farmacologiche. Inoltre, spesso il paziente complesso, specie se molto anziano, presenta una riduzione

dell'autonomia, aspetto che pone non pochi problemi anche dal punto di vista socio-assistenziale.

Da qui, la tendenza, negli ultimi tempi, verso un modello di gestione che responsabilizzi e coinvolga maggiormente il Medico di Medicina Generale, il quale, secondo autorevoli intenzioni (troppo spesso solo enunciate), si veda da ultimo il PSN 2011-2013, dovrebbe diventare fulcro vero nella promozione, nell'organizzazione e nel coordinamento delle cure del paziente in generale e quindi anche del paziente complesso.

### **La "comorbidità"**

La polipatologia, o "comorbidità", comporta l'esistenza o la comparsa di ogni distinta entità clinica aggiuntiva durante il percorso di una specifica malattia (malattia indice) per il quale il paziente sia seguito" (1). È importante precisare che la malattia in comorbidità non ha, per definizione, nessuna relazione eziologica con la diagnosi primaria, differenziandosi da quelle che, più propriamente, sono dette "complicanze" e che si verificano come sequele della malattia indice.

La comorbidità comporta elevati costi, dal punto di vista della sanità pubblica e dell'economia sanitaria, ma anche notevoli difficoltà nell'attività medica, interferendo con tutti i momenti dell'approccio clinico. In questa condizione, ogni singola malattia: può, infatti, risultare molto modificata nella sua presentazione (con conseguente difficoltà al momento della diagnosi), può incidere nella scelta dell'atto terapeutico e influisce, infine, notevolmente anche sulla prognosi. In presenza di un evento acuto, poi, quale ad esempio potrebbe essere un infarto del miocardio, la comorbidità assume un peso ulteriormente grave sulla prognosi del paziente complesso.

La comorbidità è un aspetto particolarmente frequente nella popolazione anziana; è condizione comune a partire dai 65 anni e la sua prevalenza aumenta con l'età: dai 75 anni in poi, più della metà della popolazione avrebbe almeno tre patologie coesistenti. (2) Si tratterebbe, inoltre, di una condizione più frequente nelle donne. (3)

Molte scale di valutazione complesse, che si basano proprio sull'analisi di questo aspetto, come la *Charlson Comorbidity Index* o l'*Index of Co-Existent Diseases*, vengono utilizzate a scopo prognostico nello studio di anziani non istituzionalizzati. (4)

### **Il paziente "fragile"**

Il paziente "fragile" è quel paziente che ha un controllo omeostatico precario, con un aumentato rischio di alterazioni del livello di abilità e di perdita di autosufficienza a seguito di interventi medici, di episodi acuti o di condizioni di stress. Secondo alcuni autori (5) il termine fragilità identifica una condizione di vulnerabilità provocata dall'incapacità dei sistemi biologici, a vari livelli, di conservare indenni le riserve funzionali di organi e apparati che regolano la vita della persona. A causa delle numerose determinanti coinvolte, questa sindrome non è facilmente identificabile.

Alcuni fattori individuali ed alcune condizioni socio-assistenziali sono strettamente correlate o correlabili con la "fragilità" clinica del paziente e principalmente: la vecchiaia, talora estrema, la comorbidità grave, l'istituzionalizzazione, lo stato di dipendenza funzionale, la

polifarmacoterapia, lo stato socio-ambientale critico in presenza di ridotta resistenza fisica, la ridotta capacità muscolare, le ridotte capacità neuropsicologiche comprendenti quelle degli organi di senso, la ridotta capacità di alimentarsi per alterazioni digestive, l'incapacità di recupero dopo eventi avversi.

La popolazione anziana (dai 65 anni in poi) viene distinta in un 60-75 % di popolazione sana (pazienti senza malattie croniche, funzionalmente indipendenti), in un 20-35% di popolazione con una o più malattie croniche (e fra questi ultimi rientrerebbero quei pazienti che abbiamo definito "complessi" ) e in un 2-10% di popolazione "fragile".

Pertanto la "fragilità" non deve essere ritenuta sinonimo di "comorbidità", ma quest'ultima può essere considerata un fattore di rischio per la "fragilità".

Analogamente, il paziente complesso con polipatologia non è necessariamente un paziente fragile, ma può diventarlo facilmente.

Le "Linee guida per la valutazione multidimensionale dell'anziano" del 2001, definiscono "anziani fragili" quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicate da problemi di tipo socio-economico." Secondo questo documento "la fragilità comporta un rischio elevato di rapido deterioramento della salute e dello stato funzionale, oltre che un elevato consumo di risorse".(6) Pertanto, definire e comprendere il ruolo della fragilità, come condizione che modula la qualità e la durata della vita dell'anziano costituisce un importante punto di partenza. In quest'ottica, infatti, essa diventa l'obiettivo d'interventi mirati sul piano clinico, psicologico e sociale per ridurre il rischio di eventi avversi, ed è stimolo per il miglioramento dei servizi sanitari.

Non tutti i pazienti fragili sono anziani. Nella pratica clinica, spesso ci si imbatte anche in pazienti fragili di giovane età. Pertanto, è più corretto definire il paziente fragile dal punto di vista clinico. Convenzionalmente, il paziente fragile viene classificato per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche o condizioni:

- Età superiore a 80 anni;
- Dipendenza fisica (inabilità funzionale);
- Almeno tre elementi di comorbidità fra cui incontinenza urinaria o doppia, instabilità posturale, allettamento o immobilizzazione, sindrome depressiva, decadimento cognitivo.

### **Quali sono le patologie della "complessità"?**

Le patologie coinvolte nella "complessità" di un paziente sono, come già evidenziato, nella maggior parte dei casi, patologie croniche. Fra queste rientrano le malattie cardio- e cerebrovascolari, spesso associate a ipertensione e/o dislipidemie e/o diabete, cioè a quelle condizioni cliniche che ne costituiscono i noti fattori di rischio "intermedi"; le cardiopatie in senso lato; le patologie dell'apparato respiratorio, prima fra tutte la BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva); le malattie dell'apparato muscolo-scheletrico e le malattie reumatiche; le malattie psichiatriche; le patologie neurologiche; le epatopatie; l'insufficienza renale cronica; i

distiroidismi; le malattie gastrointestinali; le neoplasie. Croniche possono essere considerate anche le meno comuni malattie genetiche così come i difetti, quando invalidanti, della vista o dell'udito.

### **I costi delle singole patologie della "complessità"**

Non esistono studi che abbiano valutato i costi che la "complessità" comporta, ma continuamente vengono valutati quelli che le diverse malattie croniche singolarmente determinano.

Ma se si dovessero valutare i costi diretti, indiretti ed intangibili si raggiungerebbe probabilmente una quota assai rilevante per il sistema sanitario, se si pensa che in Italia la spesa farmaceutica per il trattamento farmacologico del solo diabete determina circa il 7% della spesa sanitaria globale (7). La spesa globale per il SSN del trattamento farmacologico, degli accertamenti diagnostici e dei ricoveri ospedalieri per i soli soggetti diabetici, stimata per il 2009, è stata di circa 4.224 milioni di euro (8).

### **L'approccio olistico del Medico di Medicina Generale al "paziente complesso" ed il ruolo del Medico Specialista**

Il paziente complesso, essendo affetto da più patologie, prevalentemente croniche, è in genere sottoposto a terapie continuative e a precisi *follow-up* nel tempo.

Spesso tali passaggi vengono delegati a medici specialisti delle singole patologie, i quali prendono in carico il paziente per quel che riguarda la terapia farmacologica della singola malattia, il suo monitoraggio, il *follow-up* e gli accertamenti diagnostici da eseguire nel tempo. In questo modo si ottiene sicuramente un vantaggio immediato per il fatto che il paziente viene seguito in maniera specialistica, dettagliata e aggiornata da una figura medica competente per quella patologia.

Questo sistema rischia però di portare, con il tempo, a degli importanti svantaggi e ciò diventa tanto più evidente quante più sono le patologie del paziente "complesso". Basti pensare ad un paziente complesso tipico, che è molto facile incontrare nell'attività del medico di medicina generale, e che soffre, ad esempio, di insufficienza cardiaca, BPCO, diabete e insufficienza renale cronica. Tale paziente, spesso, finisce con l'essere gestito contemporaneamente da numerose figure mediche: il cardiologo, lo pneumologo, il nefrologo, il diabetologo e, infine, il medico di medicina generale, spesso incrociato dal paziente solo tangenzialmente, fra una visita specialistica e l'altra.

Un sistema di questo tipo, che può sembrare sia stato portato qui all'esasperazione, ma che in realtà non è poi così raro, non può che condurre ad una gestione frammentaria del paziente, ad una perdita della tanto auspicata continuità delle cure, con inevitabili ripercussioni sulla qualità delle stesse, e conseguentemente sullo stato di salute del malato, oltre che a uno spreco di risorse con notevole aumento della spesa sanitaria.

D'altra parte insostituibile è la visione olistica e completa che ha, o che dovrebbe avere, di un "suo" paziente, un medico di medicina generale cui è affidata una continuità vera delle cure. E' il medico di medicina generale che conosce il paziente, spesso ancor prima dell'insorgenza delle

patologie in questione, e che ha visto quest'ultime evolversi e "intrecciarsi" fra loro; è ancora lui che conosce nel dettaglio i farmaci che il paziente assume e ha assunto in passato, con le eventuali reazioni avverse che essi possono aver comportato; infine, è sempre il medico di medicina generale, non a caso anche detto comunemente "medico di famiglia", che è a conoscenza della situazione personale del suo assistito, del suo lavoro, delle sue occupazioni, della sua famiglia, delle sue peculiarità psico-sociali; è infine ancora il medico di medicina generale che dovrebbe poter gestire le relazioni con l'ospedale, durante gli eventuali ricoveri per episodi acuti.

Non si può negare che il modello assistenziale basato su un "approccio interdisciplinare" possa essere fra i più adeguati per l'assistenza al paziente complesso, ma è altrettanto innegabile l'importanza che alla "base" di questo modello, che vedrà i medici specialisti come possibili consulenti e non come singoli co-protagonisti, vi sia l'insostituibile attività del medico di medicina generale, come promotore e protagonista, insieme al paziente complesso, della cura e salute del paziente stesso.

### **Particolari attenzioni per il trattamento farmacologico**

Il trattamento farmacologico del paziente complesso è particolarmente problematico per tre principali ordini di fattori:

- 1) La necessità di utilizzare diversi farmaci in associazione per trattare sia singole malattie complesse sia le polipatologie sia, infine per trattare o prevenire reazioni avverse a farmaci, come nel caso degli inibitori di pompa protonica (IPP). Il medico è naturalmente portato a trattare singoli sintomi o singole condizioni morbose. Inoltre, nel caso di pazienti complessi le prescrizioni di singoli farmaci possono essere indotte da uno o più specialisti. Si noti anche come tale pratica della poliprescrizione sia indotta e supportata non solo da un "consumismo" farmacologico, ma anche dalla carenza di evidenze adeguate. Infatti, praticamente nessun farmaco è stato studiato in funzione della complessità del paziente;
- 2) La necessità di somministrare farmaci per molti anni o per tutta la vita per curare singole patologie croniche, come nel caso delle malattie croniche e/o degenerative. Anche in questo caso risultano essere spesso carenti le evidenze adeguate circa il profilo di efficacia e tollerabilità di trattamenti cronici in pazienti complessi e/o fragili;
- 3) Il rischio non trascurabile di aumentare il grado di fragilità o di indurre lo scompenso come conseguenza degli effetti avversi dei farmaci e/o delle interazioni. Risulta da diverse analisi farmaco-epidemiologiche che il paziente fragile è maggiormente sensibile soprattutto all'azione tossica dei farmaci.

### **Problematiche pratiche legate alla prescrivibilità e alla distribuzione dei farmaci**

In relazione alla gestione della terapia farmacologica del paziente complesso ,si evidenziano le seguenti principali problematiche:

- 1) La terapia aggiornata della maggior parte dei pazienti complessi richiede l'utilizzo di farmaci innovativi che, nell'attuale sistema di classificazione della fornitura dei medicinali, sono per lo più limitati allo specialista.
- 2) Alcuni farmaci costosi sono rimborsati in classe A solo quando prescritti dal MMG in riferimento ad un Piano Terapeutico (PT).
- 3) La maggior parte dei farmaci con PT sono classificati anche come PHT (Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio), ossia sono rimborsati solo se distribuiti dalle farmacie ospedaliere o dalle farmacie territoriali nelle regioni che hanno attivato piani di distribuzione diretta. Questo meccanismo, mentre consente di ottenere qualche risparmio sulla spesa farmaceutica, comporta un notevole peso per il paziente o per i relativi familiari o *caregivers*.

Nessuno dei provvedimenti regolatori indicati nei precedenti punti 1), 2) e 3) è stato supportato da evidenze che ne dimostrino la validità circa il miglioramento dell'efficacia, dell'efficienza e della sicurezza dei trattamenti, soprattutto nel caso di utilizzo su pazienti complessi.

Al fine di tentare di migliorare l'efficacia, l'efficienza e la sicurezza delle (poli)terapie farmacologiche nel paziente complesso si possono individuare alcune principali indirizzi che richiedono l'intervento anche delle autorità regolatorie:

- 1) Stimolare l'implementazione di ricerche cliniche sull'uso dei farmaci nel paziente complesso;
- 2) Predisporre appositi percorsi formativi per MMG e per specialisti sull'uso appropriato dei farmaci nel paziente complesso;
- 3) Rivedere il sistema di classificazione della fornitura (soprattutto limitare all'essenziale i farmaci classificati come RRL e RNRL) e della distribuzione (limitare o abolire molti PT e PHT e ripensare al sistema della distribuzione diretta).

## **2A 2 - Medicina etnica ed assistenza all'immigrato**

L'Italia si è oramai consolidata come un'area di grande immigrazione.

Secondo i dati ISTAT del 2010 i cittadini stranieri residenti in Italia, pari a oltre **4 milioni e mezzo**, sono in costante aumento e costituiscono il **7,5%** del totale.

Più di un quinto degli stranieri proviene dall'Africa, con netta prevalenza delle cittadinanze nord-africane (15,6%); il 7,4% da paesi dell'America centro-meridionale; circa un quarto del totale da paesi extracomunitari dell'Europa centro-orientale e il 30% dai paesi UE.

La fecondità nazionale è concretamente sostenuta dal contributo delle **donne straniere** che, nel 2010, hanno procreato mediamente 2,13 figli, a fronte di una media nazionale di 1,4 nascite per donna; nel 2010 oltre 104 mila nascite (18,8% del totale), sono attribuibili a **madri straniere**.

Gli immigrati sono in Italia una popolazione giovane, concentrata per il 70% nella fascia d'età 15-44 anni (contro il 47,5% degli italiani).

### **Problemi di salute nel paziente immigrato**

I problemi professionali per il MMG (Medico di Medicina Generale) che si possono presentare nei confronti dei pazienti immigrati, specie se da paesi in via di sviluppo e di immigrazione recente, sono legati a molteplici fattori: linguistici, culturali (concezioni diverse di malattia e di ruolo del medico; tabù, prescrizioni religiose ecc.), ancor prima che clinici; tra questi ultimi emergono in particolare:

- Uso da parte del paziente di terminologia "curiosa", incomprensibile o diversamente interpretata;
- Diverso significato attribuito a sintomi e segni per cui alcuni di essi possono non essere riferiti perché ritenuti poco importanti, disonorevoli, ineluttabili o addirittura favorevoli (ad es. diarrea come purificazione, esantema come punizione divina);
- Esame obiettivo reso difficile dalle caratteristiche somatiche del paziente (ad es. rilevare i sintomi in funzione del colore della cute di un paziente);
- Interferenza con la *compliance* alla terapia di superstizioni o credenze;
- Possibile presenza di malattie inconsuete, cui non si è abituati a pensare;
- E' fondamentale aver presente che le patologie più probabili sono quelle endemiche nel paese di arrivo, emigra chi è sano e ha maggiori probabilità di realizzare il suo progetto migratorio;
- La prevalenza di una patologia può essere in funzione della etnia, così come deve tenersi conto del grado di risposta ai farmaci, il cui uso in molte popolazioni può essere così usuale come nel nostro paese.

### **Cosa deve tenere in considerazione il MMG**

La "dotazione di salute" del cittadino immigrato può durare poco: i dati indicano dei valori medi oscillanti tra i 12 mesi di Roma e gli 80 giorni di Genova, ciò è dovuto all'elevato rischio di situazioni di degrado sino alla "povertà", infatti oltre alle malattie legate a precarie condizioni igieniche e malnutrizione bisogna considerare anche la patologia psichiatrica indotta dal disadattamento e dallo svilimento della persona e delle sue prerogative (titolo di studio, posizione pregressa, ecc.). Molti immigrati, inoltre, sono addetti a lavori, che possono essere "pesanti" e con un certo grado di pericolosità, mentre la condizione di precariato lavorativo può contribuire a trascurare lo stato di malattia.

Il malessere psicologico legato alla condizione d'immigrato, l'eventuale mancanza di lavoro o la sottoccupazione in lavori rischiosi e non tutelati, il degrado abitativo in un contesto diverso dal paese d'origine, l'assenza del supporto familiare, il clima, le abitudini alimentari diverse e una

certa difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari, possono essere condizioni di ostacolo ad un proficuo inserimento sociale.

Di particolare utilità è conoscere i dati inerenti:

- I calendari vaccinali utilizzati nei paesi di provenienza;
- Alcuni aspetti delle Malattie potenzialmente legati al paziente immigrato:
  1. Patologie specifiche della popolazione/ etnia in esame;
  2. Patologie ubiquitarie da tenere particolarmente in considerazione;
  3. Patologie di importazione.

I fenomeni migratori in corso, destinati a intensificarsi in futuro, possono costituire un significativo rischio di diffusione di patologie ormai rare o debellate in Italia perché la comunità sanitaria italiana spesso non è adeguatamente preparata alla diagnosi e alla cura. Emerge quindi la necessità di potenziare le competenze dei professionisti, a tutto vantaggio della salute pubblica. Per quanto riguarda le malattie infettive, il rischio principale è forse quello della **tubercolosi**, malattia considerata debellata, ma che sta conoscendo una significativa ripresa in tutta Europa, anche in forme antibiotico-resistenti. Secondo i dati dell'OMS, nel 2010 in Italia sono stati notificati 2495 casi di tubercolosi (nuovi e ritrattati). La malattia, come è noto, è trasmessa per via aerea; il contagio può avvenire pertanto in qualsiasi ambiente affollato, specie se la carica batterica infettante è elevata e se le difese immunitarie del soggetto recipiente sono indebolite. La tubercolosi desta preoccupazioni sul piano della sanità pubblica perché la diagnosi precoce non è sempre facile, la terapia è lunga e richiede una *compliance* adeguata del paziente che spesso la interrompe ed infine perché crescono a livello mondiale ceppi di batteri resistenti, e qualche volta molto resistenti, ai farmaci solitamente efficaci nel trattamento. Vi sono poi le malattie sessualmente trasmesse, come **HPV**, **AIDS**, **Sifilide** e **Gonorrea**, legate principalmente alla prostituzione. Nel 2005 i casi ufficiali di sifilide in Italia sono stati oltre 1400, il 300% in più rispetto al 1996. Tra il 2000 e il 2006 si è osservato un incremento della sifilide e della gonorrea, maggiore per la Sifilide (+146,3% su base nazionale nella classe 15-24 anni e +199,2% nella classe 25-64 anni) rispetto alla Gonorrea (+100,6% su base nazionale nella classe 15-24 e +26,5% nella classe 25-64 anni). I casi di Sifilide tra i 15 e i 24 anni sono 1,7 su 100mila abitanti (contro 1,6 degli anni precedenti) e 2,4 casi su 100mila abitanti tra i 24 e i 64 anni (contro 0,9). Gli adolescenti sono considerati un gruppo "a rischio"; un terzo delle nuove infezioni registrate ogni anno riguarda, infatti, giovani con meno di 25 anni, ragazzi alle prime esperienze sessuali che, non avendo ricevuto un'educazione sessuale adeguata, ignorano i rischi dei rapporti non protetti. La percentuale dei casi di tubercolosi in persone straniere è in costante aumento: dal 21,7% nel 1999 al 39,4% nel 2004, così come l'infezione da HIV/AIDS notificata in stranieri: dal 3,0% nel 1982-93 al 17,9% nel 2005.(9)

Un'altra malattia di non poca rilevanza è la **Meningite meningococcica**, la quale trova anch'essa nel sovraffollamento e nella promiscuità le sue condizioni ideali per trasmettersi. Le forme dovute ai ceppi A, C, Y e W135 si possono prevenire con un vaccino quadrivalente, mentre contro la forma dovuta al meningococco B non esiste per ora alcun vaccino. Anche la **poliomielite** potrebbe in teoria rappresentare un rischio considerando che la malattia non è stata eradicata

come auspicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, ma virus selvaggi circolano ancora in Africa specialmente in Nigeria, Angola, Repubblica Democratica del Congo, nonché in India, Pakistan ed Afghanistan. La migliore forma di difesa a questo proposito è data dall'elevata percentuale di bambini vaccinati nel nostro paese, condizione che fornisce un'elevata immunità di gregge. Altri rischi di natura infettiva sono l'**Epatite A** e la **Febbre tifoide**, malattie trasmesse per via alimentare. (10)

### **Comunicazione difficile**

Il paziente straniero è un paziente che, in un momento di doppia fragilità (come straniero e come malato), si trova di fronte a prospettive interpretative non consone al proprio patrimonio culturale.

Ci sono infatti aspetti molto particolari da considerare nella previsione di un'assistenza sanitaria efficace: la forte connotazione culturale della malattia, della cura, del rapporto con il proprio corpo e della manifestazione agli altri della propria malattia; nonché la condizione di illegalità di alcuni stranieri presenti sul nostro territorio ai quali non è sempre facile assicurare uno dei diritti fondamentali come quello della salute.

Non poche difficoltà pone la lingua sia per il paziente, specie se di recente arrivo in Italia, che per il medico; utile per una comprensione reciproca il Dizionario Multilingue per il Medico di Famiglia, di pratica consultazione ed utilizzo nel *setting* delle Cure Primarie, appositamente elaborato dalla MG italiana (11).

### **2 A 3 - Medicina di genere**

E' ormai un dato acquisito che esistano differenze tra uomini e donne sia nella presentazione che nella frequenza di condizioni e malattie; così come, significative differenze correlate al genere emergono anche nella risposta ai farmaci.

Le donne, più longeve, sono più frequentemente soggette a malattie autoimmuni (come l'artrite reumatoide), a malattie endocrine (l'ipotiroidismo ad esempio); gli uomini, invece, hanno una maggiore tendenza alla cardiopatia ischemica e alla bronchite cronica.

Tutte malattie in cui si ha un notevole peso della genetica, nel senso che è dimostrato l'effetto di alcuni polimorfismi (presenza di configurazioni diverse di un gene) nel determinarne lo sviluppo o l'esito.

Notevoli differenze tra i due sessi si registrano anche nelle risposte alle terapie farmacologiche.

Tra le tante singolarità, inoltre, è certo che le donne sono maggiormente soggette alle reazioni avverse da farmaci e che, queste si manifestino più gravemente che negli uomini.

L'impostazione degli studi clinici, spesso non tiene conto delle differenze di genere ed è frequente che le donne vengano escluse dai *trials* clinici, o vengano incluse solo marginalmente e in modo non rappresentativo; inoltre, quando ricevono attenzione e cure, queste sono

concentrate soprattutto a garantire la salute riproduttiva e la protezione fetale e perinatale della prole. (Vedi Tab.1)

In definitiva, in tema di tutela della salute, l'universo donna pare sostanzialmente svantaggiato.

**Tabella 1\_ Donne nei *Clinical Trials*: la rappresentatività clinica**

<b>Donne nei <i>Clinical Trials</i>: la rappresentatività clinica</b>				
<b>Trial</b>	<b>Patologia</b>	<b>Pazienti totali</b>	<b>% Donne</b>	<b>Referenza</b>
GISSI-1	Infarto	11 711	<b>25</b>	Lancet 1986;1:397-402
ISIS-2	Infarto	17 187	<b>23</b>	Lancet 1988;2:349-360
GISSI-2	Infarto	12 490	<b>20</b>	Lancet 1990;336:65-71
GISSI-3	Infarto	18 023	<b>22</b>	Lancet 1994;343:1115-22
4S	Post-infarto	4 444	<b>19</b>	Lancet 1994;334:1383-89
ISIS-4	Infarto	58 050	<b>26</b>	Lancet 1995;345:669-85
SMILE	Post-infarto	1 556	<b>27</b>	NEJM 1995;332:80-85
R&P	Prev.Primaria	12 521	<b>39</b>	www.rischioeprevenzione.it
GISSI-Prev	Post-infarto	11 324	<b>15</b>	Lancet 1999;354:447-52
CIBIS-2	Scompenso	2 647	<b>19</b>	Lancet 1999;353:9-13
CURE	SCA	12 562	<b>39</b>	NEJM 2001;345:494-502
OASIS-5	SCA	20 068	<b>38</b>	NEJM 2006;354:1464-76
GISSI-HF	Scompenso	7 057	<b>23</b>	Eur J Heart Fail 2004;6:635-641
GISSI-AF	Fibrillazione atriale	1 442	<b>38</b>	J Cardiovasc Med 2006;7:29-38

Appare opportuno considerare che le differenze di genere non interessano solo la donna adulta ma comprendono anche le bambine/adolescenti e per una corretta individuazione delle differenze di genere è necessario affrontare il tema delle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-nutriente e farmaco-prodotto erboristico.

Il problema è non solo importante da un punto di vista qualitativo ma anche quantitativo in quanto le donne sono le più grandi consumatrici di farmaci e questo vale anche per integratori alimentari e prodotti di erboristeria, consumati almeno il 40% in più rispetto agli uomini.

## **2 B - Problematiche relative allo sviluppo tecnologico e scientifico**

La medicina moderna ha cambiato rapidamente i suoi caratteri fondamentali, trasformandosi in pochi decenni da disciplina prevalentemente umanistica, incentrata sulla sapienza del medico, a disciplina prevalentemente tecno-scientifica, guidata dal sapere scientifico diffuso e condiviso e dal mercato delle tecnologie bio-mediche.

Alimentandosi di continui apporti interdisciplinari provenienti dai campi della biologia, chimica, fisica, matematica, ingegneria, informatica, psicologia ed etnologia la medicina moderna ha potuto perseguire ed ottenere risultati straordinari nella diagnosi, cura, prevenzione e riabilitazione delle malattie, spingendosi anche oltre i tradizionali confini della cura delle malattie

per approdare talvolta al controllo di processi fisiologici, come la fertilità (controllo delle nascite), le difese immunitarie (trapianti d'organo), la differenziazione cellulare (cellule staminali), o persino al controllo dei caratteri individuali iscritti nel codice genetico, aprendo anche la via a pratiche eugenetiche.

Lo sviluppo della bioingegneria ha reso disponibili sofisticati strumenti per la diagnostica per immagini, la diagnostica biochimica e strumentale, sistemi per le terapie fisiche radianti, termiche o ionizzanti, efficienti macchinari per la circolazione extracorporea e per la rianimazione, quali respiratori e defibrillatori, protesi meccaniche sempre più efficienti, nuovi materiali biocompatibili coi quali costruire valvole cardiache, vasi artificiali e stent, tecnologie complesse con le quali progettare e costruire organi artificiali che riproducono alcune funzioni vitali del rene, cuore, fegato e pancreas.

Lo sviluppo della biologia cellulare e molecolare ha consentito di decodificare il genoma di diversi microrganismi e di organismi superiori, compreso il genoma umano, nonché di studiare le relazioni tra codice genetico ed espressione delle proteine in termini strutturali e funzionali (proteoma). Sul piano delle applicazioni, le biotecnologie hanno consentito di produrre nuovi *markers* biologici utilizzabili nella diagnostica e nelle terapie *target*, nuove medicine basate sulla produzione di molecole endogene umane, quali fattori di crescita, ormoni proteici o altri fattori di regolazione, o sulla produzione di anticorpi monoclonali e di proteine chimeriche o di recettori /accettori solubili o di aptameri.

Nel giro di pochi decenni l'armamentario di farmaci efficaci per la cura delle malattie è passato dalle poche unità di molecole disponibili prima della Seconda Guerra Mondiale ad alcune migliaia dei giorni nostri (tabella 2).

**Tabella 2\_Farmaci efficaci disponibili nel 1938**

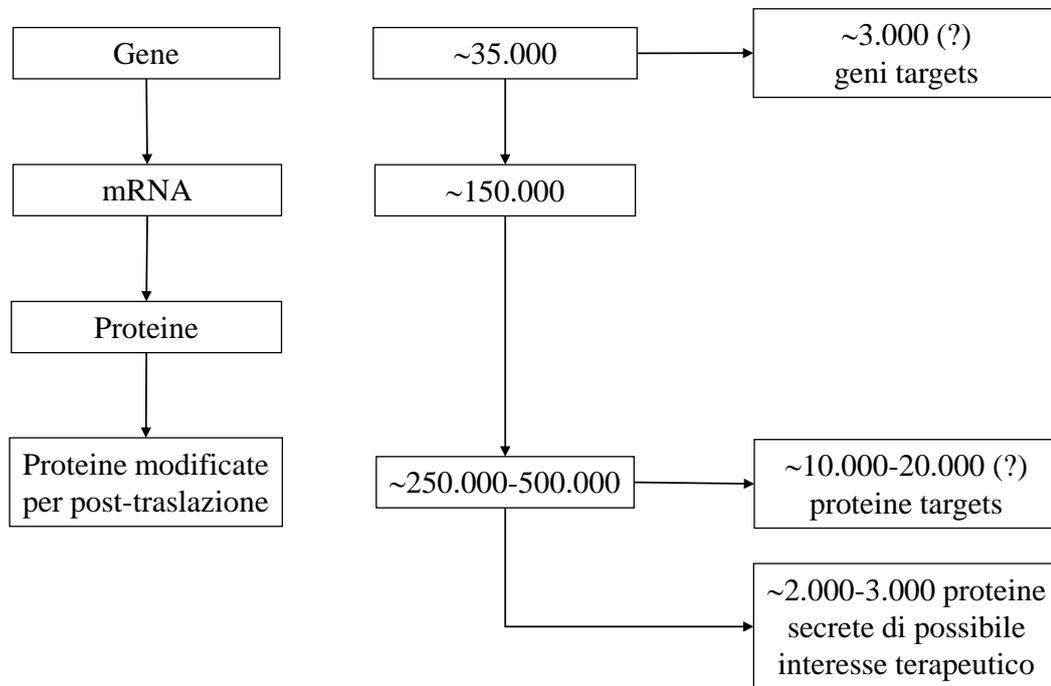
<b>Digitale</b>	<b>- 1785 -</b>
<b>morfina</b>	<b>- 1816 -</b>
<b>chinino</b>	<b>- 1819 -</b>
<b>teobromina</b>	<b>- 1832 -</b>
<b>cloroformio</b>	<b>- 1832 -</b>
<b>trinitrina</b>	<b>- 1879 -</b>
<b>atropina</b>	<b>- 1880 -</b>
<b>aspirina</b>	<b>- 1899 -</b>
<b>fenobarbitale</b>	<b>- 1912 -</b>
<b>insulina</b>	<b>- 1922 -</b>
<b>vit.D</b>	<b>- 1931 -</b>

All'inizio del nuovo millennio erano circa 500 i *targets* biologici dei farmaci disponibili: nel 45% dei casi si trattava di un recettore specifico, nel 28% di un enzima, nell'11% di un sistema ormonale, nel 5% di un canale ionico, nel 2% di un recettore nucleare e nel restante 9% nello stesso DNA (2%) o in *target* sconosciuti (7%).

Con lo sviluppo della genomica e della proteomica si stima che i nuovi *targets* potenziali aumentino rapidamente ad alcune migliaia e che la conoscenza del genoma umano consenta di produrre molte nuove molecole biologiche di interesse farmacologico, come rappresentato schematicamente nella figura 1.

La ricerca di nuove sostanze naturali presenti nel mondo vegetale e animale da utilizzare come farmaci continua ancora e talvolta produce risultati importanti. Analogamente continua la ricerca di nuove molecole sintetiche o semisintetiche utilizzabili come farmaci, soprattutto adottando sistemi di *drug-design* e di screening molto sofisticati ed efficienti. Tuttavia molecole di sintesi innovative sono rare negli ultimi tempi, mentre prevale la ricerca e sviluppo di farmaci così detti "biologici", frutto delle biotecnologie e soprattutto delle tecniche di produzione mediante fermentazione di microrganismi o di cellule eucariote geneticamente ingegnerizzate.

**Figura 1 . Tipo e numero dei possibili *targets* farmacologici e dei possibili farmaci biologici derivabili dalla decodificazione del genoma umano**



Lo sviluppo esponenziale delle conoscenze scientifiche applicate alla medicina è stato possibile anche grazie al consensuale sviluppo dell'informatica (bio-informatica), alla costruzione e gestione di data-base nei quali accumulare informazioni e dai quali ricavare informazioni, alla creazione di reti di comunicazione (internet), alla progettazione di sistemi intelligenti mediante i quali supportare con risultati sorprendenti le decisioni umane, amplificandone le possibilità e l'efficienza.

Sarebbe oggi impensabile poter gestire l'enorme flusso delle informazioni scientifiche che vengono giornalmente prodotte senza il supporto informatico e senza l'utilizzo di reti di comunicazione. Ad esempio, oggi nessun medico può pensare di ricordare tutte le informazioni essenziali per un corretto uso dei farmaci.

Il processo di informatizzazione attraverso la tessera sanitaria, la cartella clinica informatizzata, la telemedicina e la gestione a rete di data-bases di interesse sanitario sono una realtà in pieno sviluppo irreversibile che potrà contribuire anche ad un nuovo approccio, trasparente ed informato, alla prescrizione e all'uso dei farmaci.

L'impressionante sviluppo della medicina tecno-scientifica, congiuntamente con le trasformazioni socio-economiche dell'era industriale e post-industriale, ha portato a conseguire risultati positivi sulla salute delle popolazioni, consistenti principalmente nel prolungamento dell'aspettativa media di vita e nel miglioramento della qualità di vita, grazie alle più efficaci ed efficienti capacità diagnostiche, curative, preventive e riabilitative.

Nonostante tali indiscutibili successi, tuttavia, la medicina moderna genera anche molte ansie e fenomeni di fuga verso l'alternativo e l'irrazionale. Infatti, mentre da un lato esalta i propri

successi e promette di risolvere ogni problema di salute con interventi spesso sofisticati ad alto contenuto tecnologico, dall'altro non può che constatare i propri limiti sia nel guarire la maggior parte delle malattie tumorali, virologiche, batteriologiche, cardiologiche, psichiatriche, degenerative, sia nel considerare il paziente, ogni paziente, come persona portatrice di valori ed istanze che trascendono la dimensione fisica e biologica.

In tale contesto socio-culturale, mentre non è corretto demonizzare la ricerca scientifica e tecnologica o rifiutare i progressi della moderna bio-medicina, rifugiandosi nelle discutibili "medicine alternative", cresce però il bisogno di riconquistare il senso dell'umano nel praticare responsabilmente la medicina. Infatti, bisogni prioritari del paziente sono quelli di essere considerato persona, soggetto-oggetto di stima e considerazione in una rete solidale di rapporti umani, e di essere rispettato come valore etico ed in riferimento ai valori bioetici condivisi iscritti nei principi di autonomia, beneficiabilità/non-maleficenza, ed equità.

La scienza e la tecnologia, neppure in campo biomedico, possono essere assunte come riferimento per un sistema di valori che soddisfi i bisogni autentici dell'uomo. Perciò sempre più forte viene avvertita l'esigenza di "umanizzare la medicina" ossia di rielaborare una medicina che oltre ai contenuti tecnico-scientifici sia capace di "prendersi cura" delle persone da considerare come soggetti che, avendo diritto alla salute, sono portatori di valori irrinunciabili ed inviolabili. L'evoluzione scientifica della medicina moderna, le nuove possibilità tecnologiche, la rivoluzione dei sistemi di comunicazione con la formazione di reti globali e la formazione di una nuova coscienza bioetica ricadono significativamente sulla vita professionale del MMG, condizionando la qualità del rapporto medico-paziente ed il livello di efficacia ed efficienza dell'assistenza sanitaria, specialmente per quanto riguarda l'uso dei farmaci.

## **2 C - Il rapporto medico-paziente**

Nel rapporto medico-paziente entrano in gioco diversi fattori: le aspettative del paziente e la risposta del medico (medico scienziato, amico, confidente....), il detto ed il non-detto tra medico e paziente, i fraintendimenti verbali, la disponibilità a ripetere, la rassicurazione del paziente, il favorire l'autonomia del paziente nell'ambito della relazione ed il valore della chiarificazione del problema "come e perché indurre un cambiamento nel paziente".

La fiducia nel medico da parte del paziente non è correlata solo al giudizio sulle sue capacità tecniche, ma anche al riconoscimento delle sue qualità umane che si appalesano attraverso il suo stile di comunicazione (12). I pazienti comunicano ciò che li spinge a farsi visitare: per il buon andamento della consultazione è necessario essere in grado di valutare non solo i bisogni espressi dal paziente, ma anche ciò che si aspetta dal medico. (13)

D'altro canto l'evoluzione delle cure della persona come entità bio-psico-sociale rende conto della asimmetria con il paziente, focalizzato nella comunicazione del suo vissuto immediato.

Sono inoltre da considerarsi: il *setting* (ambiente, persone, tempo), l'interazione non verbale (parametri personali, età, sesso), l'interazione verbale (il linguaggio, il contenuto manifesto, il contenuto latente), gli aspetti cognitivi (ascoltare, comprendere, spiegare), gli aspetti emozionali (sicurezza, rifiuto, paura, convinzioni sbagliate).

Sono stati ampiamente documentati gli atteggiamenti da assumere per un rapporto medico-paziente che sia soddisfacente: occorre lasciare al paziente uno spazio per esprimere liberamente

le sue ipotesi e le sue convinzioni, che il medico sottolinei la sua funzione di medico verso le necessità della persona, per segnalare al paziente che non parla a nome della Scienza o della Ragione, ma come professionista che vuol prendersi cura di lui/lei, negoziare un piano, cercando di comprendere non solo che il paziente abbia capito, ma anche quanto siano accettabili e praticabili per lui le prescrizioni ed i consigli, apprendere, con semplici domande, ciò che il paziente sa o crede di sapere sulla base di informazioni raccolte a più livelli (mass media, amici, conoscenti) e quanto può essergli stato già detto da altri medici, al fine di chiarire la collocazione reale e distinta di quanto comunicato e consigliato, dare spazio alle ricerche di chiarimenti, non trascurando la richiesta circa la necessità di alcune delucidazioni, sollecitando quello che, in alcuni casi, il paziente non osa chiedere perché gli sembra banale o superfluo: aprire questo campo è compito del medico.

Non è invece opportuno minacciare, ammonire, predire eventi negativi o catastrofici se esiste un clima di non adesione alle indicazioni, di scontro o di contesa: ciò induce ulteriormente a non seguire le indicazioni del medico e lascia scontenti sia il medico che il malato. Inoltre non conviene ingiungere e/o predicare interventi aggressivi e minacciosi che difficilmente provocano aderenza ai consigli ed alla prescrizione o non ne sosterranno l'adesione.

Diversi sono i modelli descritti per favorire il rapporto medico paziente che possono essere diversi per situazioni diverse: paternalistico, per le emergenze; informativo per la partecipazione a studi clinici su base volontaria; interpretativo in medicina preventiva, ma in generale il modello da preferirsi è quello deliberativo, cioè quello in cui il medico delinea la situazione clinica e spiega i diversi valori inclusi nelle diverse opzioni, giudica l'importanza dei valori correlati alla salute, aiuta il paziente a scegliere tra le diverse opzioni indicando la scelta migliore: l'autonomia del paziente è concepita come capacità di comprendere i diversi valori correlati con le diverse opzioni mediche (14).

E' fondamentale considerare come il rapporto medico-paziente sia essenzialmente una relazione fatta di fiducia e di stima reciproca. La reciprocità è legata al fatto che anche il medico deve potersi "fidare" del fatto che il paziente seguirà le sue indicazioni, e deve poter contare sul fatto che il paziente sia motivato a risolvere il suo problema clinico, o quanto meno ad affrontarlo nel miglior modo possibile. La funzione principale di chi svolge educazione alla salute, è dare un'opportunità di esplorare, scoprire e chiarire degli stili di vita più fruttuosi e miranti ad un più elevato stato di benessere. Da questo punto di vista, il medico può essere definito un *counselor*, ossia un professionista il cui scopo è aiutare le persone ad aiutarsi. E' necessario che il Medico riconosca il problema, dia il sostegno emotivo adeguato, affini la capacità di *counseling*, ridefinendo e gestendo il problema, fornendo la relazione d'aiuto che è quella in cui l'uno promuove la crescita dell'altro, una relazione che si deve stabilire anche tra medico e paziente con empatia e comprensione. (15)

Tutte queste considerazioni esprimono i parametri per un successo preventivo, diagnostico e terapeutico dell'azione del medico.

Sono a disposizione delle scale validate per valutare come il paziente viene coinvolto nelle scelte: una di queste è la scala OPTION (16) che attraverso 12 items verifica il coinvolgimento del paziente nell'incontro col medico: l'unica esperienza italiana di applicazione di questa scala, sia pure in termini molto ridotti di popolazione arruolata e di medici partecipanti, dimostra

un'importante carenza delle abilità comunicative dei medici partecipanti allo studio nell'incontro medico-paziente. (17)

## **2 C 1 - L'aderenza alla terapia** (vedi anche Appendice A)

### Dimensioni del problema

Secondo l'OMS: la non aderenza alla terapia farmacologica, alla dieta, agli stili di vita da parte dei pazienti e in particolare modo da quelli affetti da terapie croniche è da considerarsi problema di Salute mondiale.

Sempre dai dati dell'OMS si evince che nei paesi sviluppati solo il 50% delle persone segue le indicazioni del medico e che le percentuali sono ancor più basse nel caso delle malattie croniche: solo il 23% nel trattamento in cronico dell'asma e il 43% per l'asma in acuto (18), tra il 40% ed il 70% nel caso della depressione (19) e il 51% nell'ipertensione (20). Si stima che approssimativamente tra il 20% e il 50% dei pazienti non siano aderenti alla terapia medica, che solo il 50% dei 2 miliardi di prescrizioni effettuate ogni anno sia seguita correttamente (21) e che solo 1/3 dei pazienti seguano a pieno le indicazioni, che 1/3 le seguano in parte, mentre che 1/3 non le seguano affatto (22).

L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende:

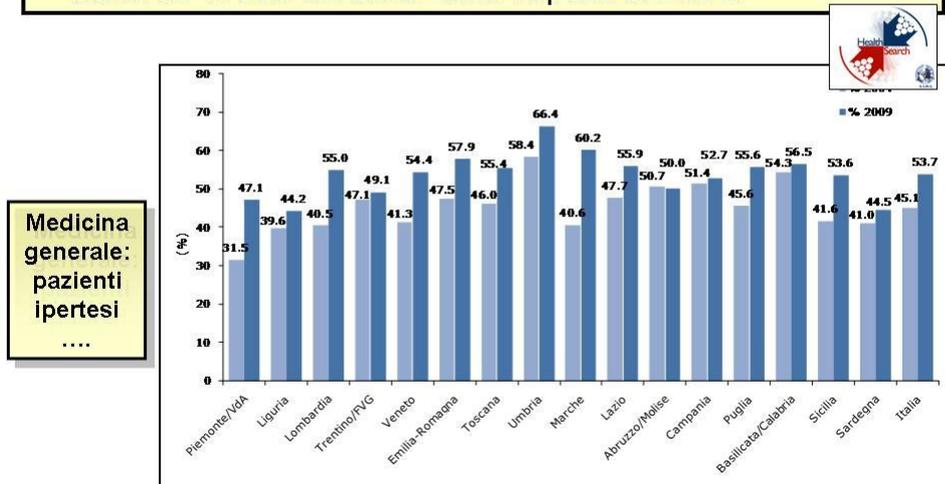
1. Assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta);
2. Persistenza terapeutica, ossia prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.

Un recentissimo studio, pubblicato sugli *Archives of Internal Medicine* (23) sottolinea come un iperteso su tre non è abbastanza scrupoloso e non segue adeguatamente le terapie.

Analoga criticità viene rilevata anche in un'analisi italiana presentata dal Programma *Health Search*. (Fig.2)

Figura 2\_ Fonte *Health Search* \_VI Rapporto

- L'analisi sull'aderenza al trattamento per i pazienti ipertesi mostra una certa variabilità a livello regionale, con valori superiori (60-70%) per le regioni del centro-nord, rispetto a quelle del sud. Per tutte le regioni si osserva un aumento dei livelli di aderenza nel 2009 rispetto al 2004.



E' difficile riuscire a capire se è la terapia che non funziona o quanto, nell'insuccesso, conti la non aderenza. Che sia colpa dei pazienti che sottovalutano il problema e considerano che ci si possa dimenticare di prendere il farmaco o dei medici che non informano adeguatamente, l'esito è comunque negativo. Oltretutto tra i pazienti è piuttosto diffusa l'idea che, una volta raggiunto l'obiettivo (cioè una riduzione della pressione arteriosa), si possano interrompere le terapie. Il paradosso è che spesso sono i pazienti che ne hanno più bisogno a essere meno complianti. Meno del 50% dei pazienti ipertesi in trattamento raggiungono i livelli raccomandati dalle linee guida.

Il problema della scarsa aderenza e della minore persistenza nella terapia antiipertensiva si pone in misura importante (oltre il 40%), in particolar modo, nei soggetti anziani, con l'assunzione di più farmaci antiipertensivi e con conseguente mancato controllo della pressione arteriosa (18).

Da qui l'indicazione della necessità di un intervento di *counseling* che sia disegnato sulle singole percezioni che il paziente ha circa la terapia ordinatagli. (19)

In ogni atto della professione, anche nella prescrizione di un farmaco, spesso c'è qualcosa di "soggettivo" ed "impalpabile" che appartiene ad ogni "relazione", cioè ciò che non si conta, ma non per questo non conta fanno parte del comune lavoro del medico di medicina generale, cui paradigmaticamente spetta la pratica di una medicina centrata sulla relazione con la persona. Valutare questa eventualità, per contenerla, può aiutarci a limitare i danni di agiti inconsapevoli e a migliorare la relazione con il paziente, l'aderenza terapeutica e l'efficacia dei processi di cura.

**Migliorare l'aderenza e l'inerzia terapeutica si può, anche se è difficile senza il supporto di altre figure professionali (ad esempio infermieri e farmacisti facilitatori).**

Benché l'aderenza ai farmaci sia una problematica a livello mondiale, non esistono a tutt'oggi linee guida, raccomandazioni o indirizzi che ci portano in una direzione specifica.

Nonostante l'aumento di pazienti che assumono giornalmente più tipi di farmaci, ci sono minime evidenze a supporto di interventi che possono migliorare l'aderenza all'assunzione. Tutti gli interventi valutati si sono avvalsi della collaborazione di farmacisti.

Gli approcci di intervento utilizzati sono stati:

- 1- Adozione di un promemoria per i farmaci;
- 2- Semplificazione del regime farmacologico;
- 3- Educazione terapeutica;
- 4- Telefonate per valutare l'aderenza ai farmaci;
- 5- *Counselling* e *counselling* telefonico;
- 6- Pianificazione degli orari di assunzione dei farmaci;
- 7- Confezionamento personalizzato dei farmaci;
- 8- *Follow-up* finalizzato per migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci.

### **Possano fare di meglio i medici di MG?**

Migliorare ulteriormente la prescrizione:

1. Software elettronici di misura e ricordo delle prescrizioni (esempio MilleGPG e simili)
2. Indicatori e standard personali (le reti)
3. Audit personali
4. Ridurre inerzia terapeutica

Migliorare l'aderenza:

- Sperimentare nuove strategie
- Migliorare l'organizzazione di studio

### **Esperienze nazionali ed internazionali relative agli indicatori utilizzati dalla medicina generale per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva**

Nel linguaggio della politica sanitaria si parla sempre più spesso di "inappropriatezza prescrittiva". Una prescrizione può essere inappropriata per indicazione (quando un farmaco viene prescritto per una patologia per la quale non è indicato) o per dose e durata della terapia (dosaggio troppo alto o troppo basso, durata della terapia insufficiente od eccessiva). Prescrivere un farmaco in maniera appropriata sta diventando, in tutto il mondo, sempre più difficile perché la popolazione anziana è sempre più numerosa, e quindi il numero di persone malate e la prescrizione di farmaci aumenta in proporzione.

La definizione più usata di appropriatezza prescrittiva è quella della RAND Corporation, che definisce una prescrizione appropriata quando "**il beneficio che ci si aspetta da una cura supera,**

**con un margine sufficientemente ampio, le attese conseguenze negative della terapia stessa (rapporto rischio/ beneficio) (20).**

Cribb e i suoi collaboratori riprendono ed ampliano questo concetto, affermando che una buona prescrizione è data dall'equilibrio tra le qualità tecniche di un farmaco, le necessità del paziente ed il beneficio maggiore. (21)

In Italia il grado di tale inappropriatazza è particolarmente elevato. Lo dimostra un lavoro pubblicato sulla rivista *Journal of American Medical Association* (22), che – dopo aver messo a confronto in vari Paesi europei la prevalenza dell'appropriatazza nella prescrizione dei farmaci nel paziente anziano – evidenzia come, utilizzando i soli criteri di Beers (23;24;25) , a fronte di una media di inappropriatazza del 15,8% nell'Europa occidentale (e del 20% nell'intera Europa), l'Italia arrivi al 26,5%, ponendosi al secondo posto in questa classifica subito dopo la Repubblica Ceca (31%) e molto distante dall'ultimo, ovvero dalla Danimarca (5,8%).

Nella Tabella 3 presentata di seguito si riportano alcuni indicatori utilizzati a livello regionale per valutare il grado di appropriatazza prescrittiva da parte dei Medici di Medicina Generale in relazione ad alcune tipologie di farmaci.

**Tabella 3 - Sintesi indicatori regionali utilizzati per la misurazione dell'appropriatezza prescrittiva**

<b>SINTESI INDICATORI REGIONALI</b>						
<b>REGIONI</b>	<b>INDICATORI</b>					
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
LOMBARDIA	Consumo in DDD farmaci a brevetto scaduto rispetto media regionale					
PIEMONTE	Spesa e consumo farmaci a brevetto scaduto rispetto media regionale					
TOSCANA	Appropriatezza prescrittiva: Limiti di consumo per alcune categorie di farmaci, in particolare IPP, sartani, SSRI ed altri antidepressivi	Efficienza prescrittiva - prescrizione di molecole a brevetto scaduto di cui: IPP almeno 85%, statine almeno 65%, ACE inibitori non associati a diuretici almeno 90%, SSRI 90%, derivati diidropiridinici >70%, ACE inibitori associati a diuretici minimo 65%				
LIGURIA	Appropriatezza prescrittiva: Limiti di consumo per alcune categorie di farmaci, in particolare statine e sartani					
EMILIA-ROMAGNA	Prescrizione a parità di efficacia di principi attivi terapeutamente equivalenti per: IPP, statine, Ace inibitori, Ca antagonisti, Antidepressivi, farmaci per IPB					
ABRUZZO	Spesa e DDD per 1000 assistiti e costo medio DDD: Confronto con ASL e media regionale					
UMBRIA	Incentivazione MMG: spesa pro capite annua <= € 175,00 al netto della compartecipazione 100% dell'incentivo	Incentivazione MMG: spesa pro capite annua > € 175,00 e <= € 192,00 al netto della compartecipazione 60% dell'incentivo	Per MG con non più di 500 assistiti con sfioramento 5% della spesa programmata erogazione incentivo se presenti più del 5% di			
LAZIO	Prescrizione farmaci a brevetto scaduto. Solo in particolari situazioni possibilità di prescrivere branded scrivendo un codice sulla ricetta					
CAMPANIA	Prescrizione farmaci a brevetto scaduto. Allineamento con la regione più virtuosa					
PUGLIA	Prescrizione di farmaci con spesa non superiore ad una media individuata dalla regione					
CALABRIA	Rilevazione mensile della spesa farmaceutica e dei consumi. Valutazione rispetto la media aziendale e regionale					
SICILIA	No associazione di ACE inibitori (o antagonisti del recettore dell'angiotensina II), diuretici e FANS per evitare danni renali.	Evitare l'utilizzo degli antibiotici nei pazienti con infezioni aspecifiche delle vie aeree superiori (URTI) che generalmente sono di origine virale.	La presenza di secrezioni purulente faringee e nasali nelle URTI è un evento frequente e non predittivo d'infezione batterica. Evitare l'utilizzo degli antibiotici, in particolare della Cefalexina) per ridurre l'insorgenza di resistenze batteriche.	Evitare l'utilizzo degli antibiotici nei bambini con età compresa tra 2-12 anni che abbiano avuto un'otite media acuta per meno di 2 giorni senza sintomi sistemici.	Percentuale di pazienti con pregresso infarto del miocardio che non hanno ricevuto una prescrizione di beta bloccante, un antiaggregante (o anticoagulante) e una statina. Questo indicatore dovrebbe essere al di sotto del 30%.	Non utilizzare le benzodiazepine nei pazienti over 65 per un periodo superiore alle 4 settimane.

In accordo a quanto stabilito dal Decreto Legge 30 maggio 2010, comma 7b, art. 11, convertito con modificazioni dalla Legge del 30 luglio 2010, n.122, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha elaborato alcuni indicatori di programmazione e controllo utilizzati ai fini della sintesi dei livelli di appropriatezza prescrittiva nel consumo dei farmaci a brevetto scaduto in ogni Regione. La costruzione dell'indicatore di programmazione e controllo è stata ottenuta come percentuale di

consumi (espressi in termini di dosi definite giornaliere – DDD) di farmaci a brevetto scaduto, rispetto al totale della medesima categoria ATC al 4° livello. Tali indicatori, oltre ad identificare e suggerire alle Regioni gli ambiti di risparmio su cui operare, permettono la definizione di obiettivi specifici da trasferire ai propri medici prescrittori.

## **2C 2 - Farmaci per la prevenzione e il trattamento delle patologie croniche**

Una tra le più importanti evoluzioni della moderna farmacologia consiste nell'aver reso possibile la cura di alcune patologie croniche, spesso degenerative. Rientrano in quest'ambito le terapie sostitutive che cercano di ripristinare la carenza patologica di alcuni importanti fattori endogeni, come l'insulina nel diabete mellito o i corticosteroidi nell'insufficienza surrenalica cronica o gli ormoni tiroidei dopo tiroidectomia o l'EPO nell'insufficienza renale cronica.

In questi casi il razionale terapeutico è relativamente semplice, ma l'ottimizzazione dei risultati dipende soprattutto dalla disponibilità di tecnologie farmaceutiche e/o bioingegneristiche capaci di riprodurre in modo sufficientemente approssimativo le variazioni fisiologiche circadiane o le oscillazioni endogene del fattore carente.

Un approccio differente alla terapia farmacologica delle patologie croniche consiste nel regolare selettivamente singoli processi biologici ritenuti cruciali nella fisiopatologia del disturbo cronico e/o dell'evoluzione degenerativa. Come esempio si può citare il caso degli antidepressivi triciclici o quello degli SSRI nel trattamento delle depressioni maggiori, e quello degli anti-TNF-alfa nel trattamento dell'artrite reumatoide e di altre malattie autoimmuni. In questi casi il farmaco interagisce in modo selettivo su un dato sistema recettoriale ma l'efficacia clinica, che compare come effetto cronico, è correlata a processi complessi e solo parzialmente noti di adattamento delle strutture biologiche e delle funzioni che portano in un caso al manifestarsi dei sintomi della depressione e nell'altro allo svilupparsi di reazioni flogistiche croniche e alla degenerazione dei tessuti (articolari).

Lo studio dell'azione cronica dei farmaci solo da pochi anni ha fatto registrare un notevole sviluppo e qualche successo, grazie alla messa a punto di nuove tecnologie di indagine molecolare e cellulare ed alla scoperta di alcuni meccanismi fisiopatologici delle patologie cronico-degenerative.

Questo campo merita una specifica riflessione e momenti formativi che consentano una comprensione diversa dell'azione cronica dei farmaci.

Tra gli effetti avversi di un trattamento cronico farmacologico rientrano i comportamenti d'abuso, le farmacodipendenze e le tossicomanie, espressione di fenomeni di adattamento comportamentale (apprendimento e condizionamento) che trovano giustificazione sia in meccanismi neurochimici sia in meccanismi psicologici e socio-culturali.

La conoscenza dei processi che portano alla dipendenza e ne condizionano l'evoluzione può ridurre l'impatto sociale ed economico di tale diffuso e talvolta devastante fenomeno. Il MMG deve giocare un ruolo fondamentale nel ridurre il rischio di dipendenza da farmaci mediante l'adozione di alcune semplici regole nel prescrivere e indirizzare l'uso di certe classi di farmaci e

non di altre. Come esempio, sarebbero da evitare le istruzioni di “usare al bisogno” farmaci come gli ansiolitici, gli ipnotici-sedativi, i lassativi, ecc.

### **2C 3 - Farmaci per la prevenzione del rischio**

La scoperta e lo sviluppo dei vaccini hanno rappresentato una rivoluzionaria svolta nella medicina, contribuendo talvolta a debellare pericolose malattie infettive a diffusione epidemica, come il vaiolo e successivamente la poliomielite.

Un campo relativamente nuovo di impiego dei vaccini è nell’ambito della prevenzione di tumori che si ritiene siano causati da virus, come nel caso del cancro dell’utero correlato con l’infezione da papilloma virus umano (HPV).

Prima e dopo la scoperta dei vaccini, il farmaco è stato sempre considerato fondamentalmente come rimedio per controllare o eliminare un sintomo e curare una malattia. Il trattamento farmacologico di alcune condizioni cliniche, come l’ipertensione essenziale e l’ipercolesterolemia, considerate come alterazioni da riportare alla norma perché correlate al rischio di grave malattie cardiovascolari e di morte cardiovascolare prematura, hanno introdotto nell’uso corrente e diffuso numerose classi di farmaci che svolgono una sostanziale azione preventiva. L’operazione è importante sotto il profilo culturale e della comunicazione. I farmaci antiipertensivi hanno come obiettivo diretto il riportare nella norma la pressione arteriosa sistolica e diastolica; analogamente, le statine e gli altri farmaci per le dislipidemie hanno come obiettivo diretto quello di riportare nella norma i livelli di LDL-C, HDL-C e trigliceridi. Tuttavia l’obiettivo vero e sostanziale, ancora troppo tenuto nascosto, è quello di evitare infarti, ictus e morti cardiovascolari, in sintesi, di ridurre il rischio cardiovascolare.

Vi sono alcuni aspetti che meritano una particolare attenzione. 1) Riportare nella norma i valori pressori e di colesterolo non annulla il rischio cardiovascolare ma lo riduce soltanto. 2) Alcune classi di farmaci, come gli ACEI e i sartani, avrebbero un effetto protettivo sul rischio CV ulteriore e indipendente dal controllo dell’ipertensione. 3) Non esiste la possibilità di prevedere per il singolo paziente quale sarà l’esito del trattamento, ovvero se il trattamento avrà evitato l’infarto, l’ictus o la morte cardiovascolare prematura. I risultati degli studi clinici controllati indicano un beneficio medio sulla popolazione dei trattati, ma non chi ne potrà beneficiare. 4) L’efficacia della prevenzione del rischio CV dipende comunque dal grado di *compliance* del paziente.

L’insieme di queste condizioni comporta una particolare attenzione del MMG nell’informare adeguatamente il singolo paziente circa il significato del trattamento preventivo del rischio CV e nel promuoverne la *compliance*, evitando inutili esposizioni a farmaci e sprechi di risorse.

### **2C 4 - Farmaci innovativi**

Un prodotto farmaceutico può essere innovativo sotto diversi profili e criteri di valutazione.

Il termine innovazione richiama l’idea sia di novità che di rinnovamento. Un prodotto farmaceutico può essere una novità perché costituito da una nuova molecola, oppure perché la formulazione farmaceutica è nuova, oppure perché la dose e/o la confezione sono nuove. Un nuovo prodotto farmaceutico che entra in commercio può rappresentare un grado diverso di rinnovamento dell’armamentario terapeutico del medico: nella casella più bassa includiamo i

prodotti che sono considerati “*me-too*”, il cui unico valore è rappresentato dal costituire una possibile alternativa terapeutica mediamente equivalente a prodotti già esistenti; in un gradino superiore possiamo collocare i prodotti farmaceutici costituiti da un importante principio attivo, anche datato, ma rivestito di una tecnica farmaceutica nuova che ne migliora la performance terapeutica; un terzo gradino potrebbe essere occupato da prodotti che, basati su principi attivi noti, sono stati sviluppati per indicazioni nuove, avendo eventualmente adottato tecnologie farmaceutiche peculiari essenziali per garantire il profilo di efficacia e tollerabilità; nel quarto gradino possiamo collocare i nuovi principi attivi dotati di un nuovo meccanismo d’azione farmacologico, ma senza documentati miglioramenti degli esiti terapeutici rispetto alla *standard of care*; infine, nel gradino più alto possiamo collocare i prodotti costituiti da nuove molecole con documentato miglioramento degli esiti terapeutici rispetto allo *standard of care*.

I farmaci innovativi possono essere utilizzati più o meno facilmente non tanto in funzione del grado di innovatività, quanto in funzione delle indicazioni terapeutiche autorizzate e quindi della tipologia di paziente. Il grado di innovatività tecnologica, farmacologica e terapeutica non deve costituire una condizione di esclusione a priori del MMG dalla facoltà di prescrivere il farmaco.

L’innovatività terapeutica dei farmaci è valutata dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell’AIFA secondo l’applicazione di una serie di algoritmi sequenziali che hanno sostituito il vecchio metodo di valutazione. Tali algoritmi valutano il grado di innovatività e attribuiscono una classe di appartenenza e un punteggio numerico dell’innovatività basato sulla precisa valutazione della popolazione trattata, degli “*endpoints*” (primari e/o secondari), del tipo di trattamento di confronto e della durata dell’effetto terapeutico. L’algoritmo inoltre, tiene conto di un Health Technology Assessment (HTA) che pone l’innovatività in relazione con i costi di rilievo ai fini della valutazione finale nel contesto italiano della sostenibilità di un’eventuale potenziale innovazione per il SSN.

Nel 2010 si è concluso un importante accordo con la Conferenza Stato-Regioni circa il diretto recepimento nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali dei farmaci valutati come innovativi dall’Agenzia Italiana del Farmaco. L’Accordo Stato-Regioni siglato a novembre 2010 ha previsto, infatti, che tutti i farmaci considerati innovativi dall’Agenzia Italiana del Farmaco, siano immediatamente resi disponibili in tutte le Regioni. Questo prima ed indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari terapeutici regionali. Successivamente, le Regioni hanno 60 giorni di tempo per concludere le procedure di aggiornamento dei loro prontuari con l’inserimento dei nuovi farmaci. Tale accordo rappresenta senz’altro un passo importante e fondamentale per garantire uniformità e tempestività di accesso ai farmaci su tutto il territorio nazionale.

L’Agenzia Italiana del Farmaco pubblica, periodicamente, l’elenco aggiornato dei medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico-Scientifica, possiedono il requisito della innovatività terapeutica potenziale o importante. A settembre 2011 risultavano innovativi 19 principi attivi; tra questi 4 principi attivi hanno ottenuto il requisito della innovatività importante e 15 sono stati valutati ad innovatività potenziale.

Quello che più deve interessare è il grado di innovazione clinica, che deve avere il “primato” su quella esclusivamente farmacologica. In pratica, adottando moderne metodologie di HTA, va valutato l’incremento in “quantità” e “qualità” di salute che un farmaco innovativo può produrre

nell'impiego clinico reale. Appare così evidente come il MMG, attualmente "escluso" dall'accesso al farmaco innovativo, possa invece essere un elemento di particolare importanza nel percorso valutativo.

Si ritiene quindi che le condizioni di rimborsabilità e gli altri eventuali vincoli previsti dall'AIFA per garantire una appropriatezza prescrittiva non devono penalizzare la professionalità del MMG.

Ogni medico, di MG o specialista, nel momento in cui si appresta a prescrivere un nuovo prodotto farmaceutico dovrebbe essere aggiornato sulle sue caratteristiche farmaceutiche, tossicologiche, farmacologiche e terapeutiche e dovrebbe avere letto con grande attenzione almeno una volta la scheda tecnica.

Nel caso di farmaci che rappresentano una innovazione culturale è necessario un percorso formativo ed informativo adeguato.

## **2 C 5 - Le interazioni farmacologiche positive e negative (vedi appendice B)**

La somministrazione, contemporanea o in tempi ravvicinati, di due o più farmaci può dar luogo ad interazioni tra farmaci, che possono avere come conseguenza una risposta diversa da quella attesa (sulla base degli effetti conosciuti dei farmaci somministrati singolarmente).

Schematicamente si può verificare:

- 1) Il potenziamento dell'effetto di uno dei farmaci;
- 2) Un effetto sinergico (agonismo), con meccanismi di azione diversi che portano ad un effetto maggiore della somma degli effetti dei singoli farmaci;
- 3) Una riduzione dell'effetto di uno o più farmaci (antagonismo);
- 4) Una reazione nuova e inattesa.

Mentre l'effetto sinergico è spesso ricercato e utilizzato in terapia (per esempio nella terapia dell'ipertensione), generalmente il concetto di interazione tra farmaci ha implicazioni negative, di effetti collaterali o di reazioni avverse non gradite e dannose al paziente.

L'interazione tra farmaci è, dunque, un tema centrale che deve essere analizzato nei suoi risvolti sia positivi che negativi.

Il tema delle interazioni farmacologiche richiama, come per riflesso condizionato, l'idea che esse siano sempre da evitare perché causa frequente di reazioni avverse.

Alcune associazioni di farmaci sono, invece, ritenute razionali e necessarie per trattare in modo appropriato sottogruppi selezionati di pazienti per i quali la monoterapia risulta essere inadeguata o insufficiente. Uno dei campi di applicazione di questo criterio è il trattamento del paziente iperteso.

In linea generale sono considerate razionali le associazioni di farmaci che comportano un'azione sinergica o additiva, consentendo di ridurre le dosi dei singoli principi attivi e di raggiungere il *target* terapeutico con minori rischi di effetti collaterali, come nel caso dell'associazione di ezetimibe ad una statina.

Talvolta l'azione di un farmaco controbilancia certi effetti negativi di un altro farmaco, come nel caso dell'associazione di un betabloccante ad un diuretico nella terapia dell'ipertensione essenziale.

Più discutibile è il caso di un farmaco associato esclusivamente per ridurre o controllare le reazioni avverse di un altro, senza che vi sia una reale sinergia d'azione.

Infine, molto dibattuto è il tema delle associazioni precostituite, che possono facilitare i trattamenti ma introducono condizioni di minore flessibilità nella individualizzazione delle posologie e comportano talvolta costi aggiuntivi.

La pratica della politerapia trova terreno fertile in una visione parcellizzata e/o strettamente riduzionistica dei sintomi e della fisiopatologia delle malattie, sicché il medico, specie se specialista, tende a prescrivere un farmaco per ogni sintomo e/o per ogni presunto fattore eziologico, perdendo di vista l'unitarietà della persona del paziente e la complessità delle relazioni che giustificano i processi di guarigione e cura.

### **Interazioni farmacologiche in pazienti pluritrattati**

Il paziente "complesso" è un paziente sottoposto a più terapie continuative contemporaneamente, deve assumere cioè, il più delle volte, un certo numero di farmaci. Si tratta di una condizione poco vantaggiosa sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista gestionale.

L'analisi della prescrizione farmaceutica nella popolazione conferma che l'età è il principale fattore predittivo dell'uso dei farmaci: infatti la spesa media di un assistibile di età superiore a 75 anni è di circa 13 volte maggiore a quella di una persona di età compresa fra 25 e 34 anni (la differenza diventa di 17 volte in termini di dosi).

La popolazione con più di 65 assorbe il 60% della spesa e delle DDD, al contrario nella popolazione fino a 14 anni, a fronte di elevati livelli di prevalenza (tra il 60% e l'80%) si consuma meno del 3% delle dosi e della spesa.

In questa situazione si deve tenere conto che nei pazienti pluritrattati spesso la prescrizione dei diversi farmaci avviene da parte di altrettanto diversi specialisti, che il paziente a volte vede all'insaputa l'uno dell'altro, la terapia viene così prescritta ignorando quello che un altro medico può aver già prescritto, e senza una valutazione delle eventuali interazioni farmacologiche fra i diversi farmaci assunti dal paziente. A questi farmaci così prescritti, bisogna aggiungere poi i farmaci cosiddetti "da banco" o di "automedicazione", che spesso il paziente consuma senza una consulenza medica.(26)

A livello internazionale, per rendere meno problematico l'approccio multi-farmaco ai pazienti con polipatologia, sono stati preparati e validati alcuni indicatori, come i **criteri di Beers**, il **sistema STOPP** (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) ed il **sistema START** (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) (27). STOPP e START sono stati sviluppati successivamente ai criteri di Beers per coprire i limiti evidenziati nel tempo da questi ultimi nell'individuare le potenziali prescrizioni inappropriate. I **criteri di Beers** sono stati indicati al fine di quantificare la potenziale prescrizione inappropriata negli anziani, nelle cure primarie e nelle cure secondarie; lo

STOPP contiene una serie di 65 esplicite indicazioni per l'astensione da certi farmaci o classi di farmaci che possono essere inappropriati in certune circostanze, scelte su base fisiopatologiche. Lo START contiene una lista di 22 possibili casi, individuati su basi fisiopatologiche, che espongono i pazienti anziani al rischio di potenziali omissioni delle prescrizioni necessarie. Nell'Appendice C sono riportati i criteri di Beers.

In un recente studio irlandese, condotto in Medicina Generale sulla revisione di 1329 cartelle cliniche di anziani ultra 65enni, è stato evidenziato che la media dei farmaci prescritti era di 5 farmaci per paziente, con un range da 1 a 19. Utilizzando i criteri di Beers è stata rilevata una prescrizione potenzialmente inadeguata nel 18,3% dei pazienti, mentre utilizzando le indicazioni del sistema STOPP le potenziali prescrizioni inadeguate erano del 21,4%; potenziali omissioni prescrittive sono state identificate nel 22,7% dei pazienti, utilizzando il sistema START.(28)

In un altro studio precedente era stata dimostrata una inappropriata prescrizione, valutata con i criteri di Beers, in anziani ospedalizzati per patologia acuta e pluritrattati per polipatologia, in circa un terzo dei pazienti, con un incremento molto marcato dell'inappropriatezza correlato all'incremento del numero dei farmaci prescritti: il 49% dei pazienti con prescrizione inappropriata erano stati ricoverati con reazioni avverse da prescrizione inappropriata, mentre il 16% di tutti i ricoveri erano stati determinati da quelle reazioni avverse. (29)

Sempre in ambito ospedaliero un altro studio ha verificato che lo strumento STOPP era più sensibile dei criteri di Beers nell'identificare un numero percentualmente maggiore di pazienti anziani necessitanti di ricovero per reazioni avverse correlate a prescrizioni inappropriate (30).

L'*Australian National Medicines Policy* ha proposto un manuale di indicatori che si compone di 3 categorie principali di indicatori: indicatori di processo; indicatori d'impatto; indicatori di *outcome*. Di seguito si riportano alcuni indicatori formulati:

- *Numero di prescrizioni effettuate per selezionare situazioni in accordo con le linee guida sull'appropriatezza prescrittiva / Numero delle prescrizioni per queste indicazioni;*
- *Numero di prescrizioni dove il farmaco è controindicato rispetto ad altri farmaci o specifiche condizioni / Numero totale delle prescrizioni;*
- *Numero di prescrizioni dove il dosaggio, la durata o la frequenza superano i limiti indicati / Numero totale delle prescrizioni;*
- *Numero di prescrizioni in cui un farmaco viene prescritto in un gruppo di soggetti per i quali non vi è una indicazione medica / Numero totale delle prescrizioni.*

Un importante strumento internazionale che potrebbe supportare il medico nella prescrizione consapevole ed aggiornata dei farmaci è Micromedex, un sistema di informazione clinica computerizzata che include diverse basi di dati su terapie farmacologiche, interazioni tra farmaci, tossicologia. Predisposto per il mercato statunitense, viene utilizzato comunemente dai medici che operano negli Stati Uniti, anche per dimostrare di aver operato secondo standard di appropriatezza, in caso di contestazioni legali. Non esiste una versione in italiano ed il prodotto è consultabile su licenza. Sarebbe opportuno rendere disponibile questo strumento, uno analogo, per l'intera classe medica italiana, eventualmente in base ad accordi mediati o concordati dall'AIFA.

Del tutto recentemente è stato proposto e validato un punteggio di rischio di reazioni avverse in persone ricoverate di età  $\geq 65$  anni (31) che viene riportato nella tabella 4.

In questo punteggio si sommano le condizioni generali e quelle di danno d'organo al numero di farmaci assunti ed alla storia clinica di pregresse reazioni avverse, fornendo uno strumento utile ed immediato per valutare il rischio corrente del paziente con polipatologie e pluritrattato.

Tale punteggio, o altri simili, dovrebbe essere sul desktop del programma gestionale di ogni medico che si occupa di pazienti anziani pluritrattati, al fine di evitare danni conseguenti alla terapia multipla.

**Tabella 4\_ Punteggio di rischio di Reazioni avverse Gerontonet**

Variable		OR (IC al 95%) <sup>(a)</sup>	Punti
>=4 condizioni di comorbidità		1,31 (1,04-1,64)	1
Insufficienza cardiaca		1,79 (1,39-2,30)	1
Epatopatia		1,36 (1,06-1,74)	1
N di farmaci	<5	1 [riferimento]	0
	5-7	1,90 (1,35-2,68)	1
	>=8	4,07 (2,93-5,65)	4
ADR pregresse		2,41 (1,79-3,23)	2
Insufficienza renale <sup>(b)</sup>		1,21 (0,96-1,51)	1

ADR reazione avversa da farmaci; IC intervallo di confidenza; OR odds ratio.

a) OR e IC al 95% sono derivati da una regressione multivariata stepwise.

b) Definita da un tasso di filtrazione glomerulare <60 mL/min.

Le reazioni avverse da farmaci sono nella gran parte dei casi (oltre l'80%) prevedibili sulla base della farmacologia clinica dei singoli farmaci, ma, in una percentuale che può arrivare al 20% dei casi, sono inattese e imprevedibili. Anche le interazioni prevedibili in realtà provocano reazioni avverse solo in rapporto alla presenza o meno di fattori di rischio, che possono dipendere dalle caratteristiche del paziente, dalle caratteristiche dei singoli farmaci somministrati, dall'ambiente in cui il paziente si trova.

Fattori di rischio legati al paziente:

- Età avanzata o molto giovane;
- Sesso;
- Fattori genetici;
- Insufficienza epatica;
- Insufficienza renale;
- Condizioni metaboliche o endocrine a rischio (es. ipoproteinemia, obesità, ipotiroidismo);
- Condizioni mediche che si instaurano acutamente (es. disidratazione, infezione);
- Pazienti in politerapia.

Fattori di rischio non legati al paziente:

- Farmaci con basso indice terapeutico;
- Paziente che ottiene la prescrizione dei farmaci da più medici o specialisti, o direttamente dai farmacisti;
- Capacità del medico di riconoscere un'interazione tra farmaci;
- Sovraccarico di lavoro del medico;
- Programma informatico che avvisa troppo spesso, o troppo poco.

### **Strategie per prevenire le conseguenze negative delle interazioni**

Il MMG deve acquisire la necessaria competenza professionale per ridurre al minimo il rischio di conseguenze negative nel caso debba usare più farmaci in associazione. In particolare, il MMG dovrà:

1. Identificare i pazienti più a rischio: anziani, con patologie croniche (diabete, scompenso cardiaco, insufficienza epatica o renale), in politerapia;

22/03/2012

2. Conoscere i farmaci più a rischio di reazioni avverse (basso indice terapeutico, azione su processi vitali importanti, tossicità dose-dipendente);
3. Conoscere le interazioni.

## **2 D. Problematiche relative alla prescrizione, fornitura, dispensazione e rimborso dei medicinali**

### **Principi di riferimento**

La prescrizione di un prodotto medicinale industriale è un diritto-dovere di ogni medico abilitato alla professione. Tale diritto-dovere deve necessariamente realizzarsi nell'ambito di un sistema di vincoli stabiliti dalle Autorità regolatorie per garantire ai pazienti di poter accedere alle cure disponibili secondo criteri trasparenti di rischio-beneficio e per garantire la società e il SSN di operare con la massima efficienza nella prospettiva di poter sostenere gli oneri economici ed operativi che i diritti-doveri, sopra richiamati, dei pazienti e dei medici inducono.

In linea generale, la prescrizione di specifici medicinali registrati può essere limitata a certe categorie di medici specialisti o a particolari ambiti terapeutici (es. ospedali, ambulatori specialistici, ecc.) esclusivamente per specifici motivi di sicurezza per il paziente, ivi inclusi alcuni ambiti di particolare competenza professionale specialistica (es. ambito oncologico), ma non per altri motivi (per es. economici o di esigenze di bilancio).

La compatibilità e sostenibilità economica dell'uso dei farmaci deve essere ricercata con strumenti articolati che non introducano discriminazioni inique nel diritto di accesso alle cure dei pazienti, non limitino la libertà di scelta della cura e non mortifichino la dignità e professionalità dei medici o di alcune categorie di essi.

In Italia, l'equità di accesso ai farmaci essenziali e la sostenibilità economica della spesa farmaceutica pubblica sono garantite da un sistema di classificazione della rimborsabilità dei singoli prodotti medicinali, strettamente correlato al sistema di classificazione della fornitura e dispensazione.

Occorre, tuttavia, sottolineare, come sia essenziale, in linea di principio, eliminare ogni confusione e mantenere una netta distinzione logica tra i due sistemi di classificazione (fornitura e rimborsabilità), garantendo comunque ampio accesso all'acquisto privato dei farmaci nei limiti dei criteri di fornitura.

La spesa farmaceutica, pubblica e privata, può essere considerata come il risultato di una dinamica complessa tra vari "agenti" che, interagendo tra loro, operano ciascuno con proprie logiche e finalità. I principali agenti del sistema sono: i pazienti con i loro bisogni, i medici prescrittori, i farmacisti, gli altri operatori sanitari, il SSN con le ASL, gli ospedali e altri fornitori di servizi sanitari, le aziende farmaceutiche, eventuali organizzazioni culturali o assistenziali indipendenti.

La sostenibilità della spesa farmaceutica pubblica dovrebbe essere ricercata utilizzando in modo integrato alcuni strumenti capaci di controllare le relazioni che imprimono una dinamica fuori controllo del sistema economico: contrattazione del prezzo e dinamiche di gestione dei costi, processi di distribuzione, formazione del prescrittore, controllo delle informazioni e della cultura medica, indirizzi della ricerca biomedica.

## **2 D 1 - Aspetti regolatori nazionali e regionali**

La prescrizione dei farmaci soggetti a prescrizione medica, è sottoposta ad alcune regole e principi fissati dalle Autorità regolatorie. I farmaci sono classificati in diverse classi che prevedono diverse modalità di dispensazione:

- Farmaci in classe A sono prescrivibili a carico del SSN;
- Farmaci in classe C sono prescrivibili a carico del cittadino;
- Farmaci in classe H debbono essere prescritti, almeno preliminarmente a livello ospedaliero.

In alcune Regioni sono stati adottati provvedimenti che permettono la prescrivibilità in classe A di farmaci che altrimenti sono in classe C, esclusivamente per alcune patologie o per il trattamento di sintomatologia classificata come reazione avversa al trattamento con farmaci fondamentali per una patologia riconosciuta non altrimenti trattabile.

L'aspetto fondamentale è la corrispondenza della prescrizione alle indicazioni presenti nella scheda tecnica di ogni prodotto farmaceutico. Ciò che parrebbe ovvio, è in realtà potenzialmente inosservabile ogni giorno, vista la pleora di comportamenti *off label* che la casistica clinica propone, anche da parte degli specialisti, al medico di medicina generale quotidianamente: si veda il caso della richiesta di prescrizione di EBPM (Eparine a Basso Peso Molecolare) in soggetti in terapia anticoagulante orale con warfarin o acenocumarolo, temporaneamente non a *target* secondo i valori di INR previsti per la propria patologia: queste situazioni necessitano di un chiarimento regolatorio puntuale.

Fanno eccezione i casi previsti dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive integrazioni che consente di erogare a carico del SSN, quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere dell'AIFA:

1. Medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
2. Medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica;
3. Medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Per il Medico vi è comunque la possibilità di prescrivere, non a carico del SSN, un prodotto farmaceutico per indicazioni diverse da quelle autorizzate, purché vengano rispettate le tre condizioni previste dal "Decreto Di Bella" (tramutato in Legge 8 aprile 1998, n. 94): 1) mancanza di valide alternative; 2) disponibilità di prove cliniche almeno di Fase II; 3) sottoscrizione di un valido consenso.

La prescrizione libera in Medicina Generale è inoltre condizionata dalle Note AIFA che limitano la prescrivibilità di alcuni prodotti ad alcune diagnosi precise e/o alla compilazione da parte di uno specialista di un Piano terapeutico, limitato nel tempo, che ne certifichi la necessità d'uso.

Inoltre deve in ogni caso essere osservata la Raccomandazione AIFA per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci "Look-alike/Sound-alike" del 12 Agosto 2010. ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1307\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1307_allegato.pdf)).

Essa mira a prevenire gli errori in terapia più frequenti riferiti all'uso di farmaci che possono essere facilmente scambiati con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni. Tali errori possono verificarsi in qualsiasi fase della gestione del farmaco sia in ambito ospedaliero che territoriale. La Raccomandazione si pone come strumento per la prevenzione degli eventi avversi dovuti ad errori in corso di terapia farmacologia con i farmaci "Look-alike/Sound-alike".

## **2 D 2 - Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**

Per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali sono previste due modalità di registrazione: quella comunitaria e quella nazionale. La procedura comunitaria prevede l'AIC dei medicinali secondo procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri dell'Unione Europea (procedura centralizzata) o parte di essi (procedura di mutuo riconoscimento e decentrata).

**Procedura centralizzata:** la procedura centralizzata prevede che l'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency*) attraverso il suo Comitato scientifico (*Committee for Human Medicinal Products - CHMP*) effettui una valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente ed emani una opinione che viene trasmessa alla Commissione Europea. Quest'ultima emana una decisione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri. Questo tipo di registrazione risulta obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, per i farmaci orfani, per gli antitumorali, quelli per il trattamento delle malattie neurodegenerative, gli antidiabetici ed i farmaci per il trattamento della sindrome da HIV. Tale procedura è facoltativa per altre categorie di medicinali, in particolare: quelli contenenti un'indicazione completamente nuova, che costituisce un'importante innovazione; i nuovi medicinali derivati dal sangue o plasma umano, e quelli che contengono una nuova sostanza attiva, la cui utilizzazione, in una specialità medicinale, non era autorizzata da nessuno Stato membro al 1° gennaio 1995.

**Procedura europea di mutuo riconoscimento:** si basa sul principio del mutuo riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nazionale da parte di altri Stati membri dell'Unione Europea. L'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese dell'UE da un organismo nazionale competente (in Italia l'AIFA), su richiesta di un'azienda farmaceutica interessata. L'azienda può, altresì, richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più Stati della UE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco. Tale Stato è detto "di riferimento" (*Reference Member State - RMS*), in quanto ha predisposto il rapporto di valutazione scientifica che sarà sottoposto ad accettazione da parte degli altri Paesi dell'Unione. I Paesi in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati Paesi Interessati (*Concerned Member States*).

**Procedura decentrata:** quando il farmaco non è autorizzato in nessun altro Paese europeo, viene avviata la procedura "decentrata" che consente la contemporanea valutazione del medicinale in tutti i Paesi interessati. Anche in questo caso è previsto uno Stato "di riferimento" (*Reference Member State - RMS*), e gli altri Paesi Interessati (*Concerned Member States*).

**Procedura nazionale:** determina il rilascio dell'AIC di un medicinale la cui validità è riconosciuta dallo Stato italiano ed è commerciabile solo nel territorio nazionale. Il procedimento per il rilascio dell'autorizzazione è dettato dalle norme vigenti, che prevedono che l'AIFA verifichi la conformità della documentazione presentata dalla ditta richiedente secondo i criteri indicati da direttive e raccomandazioni dell'UE ed, inoltre, accerti che il medicinale sia prodotto secondo le norme di buona fabbricazione, i materiali (principio attivo e altri costituenti) siano idonei, i metodi di controllo impiegati dal fabbricante siano pertinenti.

## 2D 3 - Classificazione dei Farmaci ai fini della Fornitura

### Medicinali dispensabili al pubblico in farmacia territoriale

#### Medicinali soggetti a prescrizione medica semplice

- a) Medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile (RR);
- b) Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (RNR).

#### Medicinali soggetti a Ricetta Ministeriale Speciale (RMS);

#### Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa (da parte di medici specialisti indicati), comprendenti:

- a) Medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile limitativa (RRL);
- b) Medicinali soggetti a prescrizione medica non ripetibile limitativa (RNRL).

#### Medicinali non soggetti a prescrizione medica (SOP/OTC);

I medicinali non soggetti a prescrizione sono quelli che non rispondono ai criteri di cui agli articoli da 88 a 94. 2. del D.L. 219 del 24 aprile 2006.

- OTC: possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico medicinali che, per la loro composizione e il loro obiettivo terapeutico, sono concepiti e realizzati per essere utilizzati senza intervento di un medico per la diagnosi, la prescrizione o la sorveglianza nel corso del trattamento e, se necessario, con il consiglio del farmacista.
- SOP: altri medicinali non soggetti a prescrizione medica.

### Medicinali non dispensabili al pubblico in farmacia territoriale

- a) Medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabile (OSP);
- b) Medicinali utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati (USPL).

Una sintesi è riportata nella tabella 5.

**Tabella 5. Assistenza farmaceutica: sistemi di classificazione dei regimi di fornitura e della rimborsabilità dei medicinali commercializzati in Italia.**

Fornitura	Tipologia di farmaci	Classe di rimborsabilità
OTC (Over The Counter) Da banco	Medicinali non soggetti a prescrizione medica, che possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico.	C-bis

<b>SOP</b> (Senza Obbligo di Prescrizione)	Medicinali non soggetti a prescrizione medica ma non da banco.	C
<b>RR</b> (Ricetta Ripetibile)	Medicinali soggetti a prescrizione medica.	A o C o H
<b>RNR</b> (Ricetta Non Ripetibile)	Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.	A o C o H
<b>RMR</b> (Ricetta Ministeriale a Ricalco)	Medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (tabella II A e farmaci dell'allegato III bis in associazione ad altri medicinali).	A o C o H
<b>RRL</b> (Ricetta Ripetibile Limitativa)	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa di centri ospedalieri o di specialisti.	A o C o H
<b>RNRL</b> (Ricetta Non Ripetibile Limitativa)	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, di centri ospedalieri o di specialisti.	A o C o H
<b>OSP</b>	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile.	H o C
<b>USPL</b>	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati, secondo le disposizioni delle Regioni e delle Province autonome.	H o C

## 2D 4 Classificazione ai fini della rimborsabilità

### Medicinali di fascia A (medicinali essenziali e medicinali per malattie croniche)

Sono inclusi nella **fascia A** tutti i medicinali ritenuti essenziali per assicurare le cure domiciliari previste nei Livelli Essenziali di Assistenza Sanitaria. Sono medicinali impiegati a livello territoriale per la cura e prevenzione di patologie, acute e croniche, frequenti o rare, di rilevante impatto sociale. Il SSN rimborsa alla farmacia territoriale il prezzo al pubblico del medicinale, applicando uno sconto di legge incrementale in funzione del prezzo della confezione.

### **Medicinali in fascia H**

Sono inclusi nella **fascia H** tutti i medicinali di esclusivo uso ospedaliero, che pertanto non possono essere venduti ai cittadini dalle farmacie aperte al pubblico, ed alcuni farmaci essenziali di uso extra-ospedaliero, prescritti sotto il controllo di medici specialisti per garantire la continuità assistenziale ospedale-territorio o per assicurare cure farmacologiche innovative particolarmente problematiche per il profilo rischio-beneficio e costo-beneficio.

Sono pertanto classificati in fascia H:

- a) I medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in struttura assimilabile (OSP);
- b) I medicinali a carico del SSN solo se utilizzati in ambito ospedaliero, o in struttura assimilabile, o in ambito extra-ospedaliero, secondo disposizioni delle Regioni o delle Province Autonome (RR, RRL, RNR, RNRL).

I medicinali classificati in fascia H sono rimborsati dal SSN ad un prezzo non superiore al prezzo massimo di acquisto ospedaliero, corrispondente al 50% del prezzo al pubblico per i medicinali contrattati entro il 2007 o al prezzo ex-factory per i medicinali contrattati negli ultimi anni.

I farmaci classificati in fascia H ed utilizzabili in ambito extra-ospedaliero sono dispensabili, a carico del SSN., tramite le strutture ospedaliere accreditate e il Servizio Assistenza Farmaceutica dell'ASL. Nelle Regioni che hanno attivato programmi di "distribuzione diretta" tali medicinali possono essere ritirati anche nelle farmacie territoriali convenzionate.

Tutti i farmaci classificati RR, RNR, RRL e RNRL possono essere acquistati nelle farmacie territoriali aperte al pubblico e pagati direttamente dal paziente che non abbia diritto oppure non intenda avvalersi dell'assistenza farmaceutica pubblica.

La determina AIFA del 13.01.2010 ha modificato il regime di fornitura per i medicinali classificati come OSP1 e OSP2.

Gli OSP 1 sono stati riclassificati come medicinali OSP e per questa categoria non cambia nulla. La modifica è di natura esclusivamente nominalistica. Gli OSP 2 sono stati riclassificati con ricetta ripetibile (RR), ricetta ripetibile limitativa (RRL), ricetta non ripetibile (RNR), ricetta non ripetibile limitativa (RNRL), come medicinali soggetti a ricetta medica speciale (RMS), oppure come medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati secondo disposizioni delle Regioni o Province autonome (USPL).

### **Medicinali di fascia C (medicinali "non essenziali")**

La classe C comprende tutti i medicinali non classificati nelle classi A e H.

Sono medicinali utilizzati per patologie di lieve entità, o considerate minori, che, quindi, non sono considerati "essenziali" o "salvavita". Sono classificati in fascia C anche alcune classi di medicinali, come gli ansiolitici, che, pur essendo indicati per alcuni importanti disturbi psichiatrici, sono facilmente oggetto di abuso.

Con la legge 311/2004 (legge Finanziaria 2005) è stata individuata una nuova fascia di medicinali, la C-bis, che comprende i medicinali non soggetti a ricetta medica con accesso alla pubblicità al pubblico, cioè i medicinali di automedicazione.

*Legge 8 agosto 1996, n.425 "Collocazione in classe C dei medicinali venduti ad un prezzo maggiore rispetto a prodotti similari collocati nelle fasce A e B eccettuato il caso in cui, a giudizio*

*della CUF, sussistano particolari motivi sanitari che giustificano il mantenimento del farmaco nella classe di appartenenza”.*

I medicinali di classe C sono a totale carico del paziente, quando acquistati in farmacia, mentre sono a carico del SSN quando utilizzati durante il ricovero in ospedale su prescrizione del medico ospedaliero.

### **Le Note AIFA**

Definizione: “il massimo tentativo finora approntato a livello nazionale di applicare, a criteri che limitano il rimborso dei farmaci da parte del SSN, un approccio valutativo basato sulle prove di efficacia (evidence based medicine)” BIF 2002.

“Le note per l’appropriatezza rappresentano ancora oggi uno dei terreni dove è stato maggiormente sperimentato il tentativo di far incontrare le scelte regolatorie con le prove di efficacia presenti in letteratura”. (Le Note 2007)

I criteri che hanno guidato la stesura delle Note si riferiscono in particolare ai seguenti casi:

- Quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- Quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- Quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

In ogni caso il contenuto delle Note AIFA non modifica, né può modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali. Inoltre, le note AIFA non hanno valore retroattivo e quindi non incidono sui trattamenti iniziati precedentemente e fino al successivo controllo da parte del medico o della struttura specialistica.

Pertanto le Note dovrebbero limitare la rimborsabilità a carico del SSN di un farmaco prescrivibile.

Le prescrizioni di medicinali per le restanti indicazioni/condizioni autorizzate, non incluse nella Nota AIFA, sono a totale carico del cittadino.

Ne consegue che la sospensione e la eliminazione della Nota AIFA comporta l’ammissione alla rimborsabilità (classe A) per tutte le indicazioni/condizioni autorizzate.

### **PROPOSTE**

Nell’assegnare i regimi di fornitura ai farmaci sottoposti a limitazione: RRL e RNRL deve essere prestata la massima attenzione ai soli criteri di sicurezza per il paziente e/o ambiti di particolare competenza professionale specialistica, da rivalutare nel tempo.

- Particolare attenzione alla classificazione degli ex OSP2, in uso territoriale, sia nella limitazione prescrittiva che nelle procedure di somministrazione, che vedono il MMG sostanzialmente escluso, con conseguente potenziale danno anche per i pazienti;
- Migliorare gli strumenti di controllo dell’appropriatezza d’uso dei farmaci attualmente utilizzati (ad es. mediante l’uso sistematico di indicatori statistici delle prescrizioni (presto

tutte elettroniche) del singolo medico, indicatori capaci di identificare automaticamente stili prescrittivi anomali o francamente censurabili);

- Predisposizione da parte dell'AIFA di momenti di formazione indipendente sui nuovi farmaci (es. sistema ECM), obbligatoria per tutti i medici convenzionati con il SSN;
- Dotazione da parte di AIFA, di alcuni strumenti di informazione accessibili a tutti i medici convenzionati (es. database bibliografici tipo MICROMEDEX, raccolta delle schede tecniche dei prodotti);
- Predisporre le condizioni per un sistema innovativo di prezzi di riferimento per classi farmacologiche omogenee (es. statine, ACE-inibitori, sartani, etc.), al fine di garantire la sostenibilità costante della spesa farmaceutica e favorire l'introduzione tempestiva dei farmaci innovativi.

### **Piano Terapeutico specialistico**

A partire dall'ottobre 1998 si è adottata, per i farmaci utilizzati in patologie particolarmente gravi e necessitanti di percorsi diagnostico-terapeutici altamente specialistici, la norma generale che la prescrizione sia possibile anche nel territorio da parte del medico di medicina generale, previa "**diagnosi e piano terapeutico**" (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, universitari o delle aziende ospedaliere, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano".

### **Piano Terapeutico AIFA**

L'adozione di un PT unico risolve le due principali criticità emerse nel tempo con l'applicazione delle note specialistiche:

- La differenziazione nei criteri di definizione e di compilazione del PT in modelli regionali;
- L'equivoco normativo che sembrava aver legittimato l'ipotesi di una prescrizione a carico del SSN per indicazioni non ancora autorizzate.

## **2 D 5 - Modalità di Distribuzione**

*Tutti i medicinali sono dispensati dal farmacista in farmacia (o nelle parafarmacie, gli OTC o quanto previsto dalla normativa vigente) ad eccezione dei medicinali ad uso ospedaliero (OSP) e di alcuni medicinali che possono essere distribuiti direttamente anche dai presidi sanitari pubblici.*

### **La Distribuzione Diretta**

La distribuzione diretta è intesa come la dispensazione, per il tramite delle strutture ospedaliere e dei presidi delle aziende sanitarie locali, di medicinali ad assistiti per la somministrazione al proprio domicilio. La distribuzione diretta può avvenire anche attraverso specifici accordi con le farmacie territoriali, pubbliche e private (distribuzione per conto).

Rientrano pertanto nella distribuzione diretta le prestazioni farmaceutiche, destinate al consumo a domicilio, erogate:

1. Ai pazienti cronici e/o farmaci soggetti a piani terapeutici;
2. Ai pazienti in assistenza domiciliare, residenziale o semiresidenziale;
3. Alla dimissione da ricovero o da visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo.

### **PHT - Prontuario della Distribuzione Diretta**

E' uno strumento per la distribuzione diretta. (G.U. del 4 novembre 2004).

I farmaci contenuti nel cosiddetto PHT (Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio), secondo quanto stabilito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), possono essere distribuiti direttamente ai cittadini dai presidi sanitari pubblici. Si tratta di medicinali rimborsabili (A-SSN). Qualora previsto un Piano Terapeutico, si definiscono farmaci A-PT-PHT.

Sono i cosiddetti farmaci A-PT-PHT.

In molte realtà locali sono stati stipulati accordi tra la Regione e l'associazione sindacale dei titolari di farmacia per la distribuzione dei medicinali del PHT. In base a tali accordi, i farmaci vengono acquistati dalle ASL a condizioni più favorevoli per il SSN/SSR e vengono distribuiti dalle farmacie, le quali concordano con la Regione un compenso per il servizio (più basso del margine normalmente previsto).

## **2 D 6 - Farmaci senza obbligo di prescrizione: SOP e OTC (Problemi e ruolo del MMG)**

I farmaci per l'Automedicazione sono una grande opportunità sia per il cittadino che per il Servizio Sanitario Nazionale. Possono rappresentare un momento di educazione sanitaria dei cittadini e della coscienza del prendersi cura di sé come responsabilizzazione dei propri comportamenti e delle scelte di cura. Potremmo anche dire che questo processo ben si affianca ai sani stili di vita sino a farne parte.

Da una ricerca *Eurisko* del 2009: il **67%** degli italiani nell'ultimo anno ha fatto ricorso all'automedicazione. Ciò dà la dimensione del fenomeno che ancora alcuni, a seconda degli

interessi di parte, trattano con superficialità o scetticismo. Ma l'automedicazione rappresenta uno strumento a fin di bene per la nostra salute a patto che l'uso sia adeguato non solo alle necessità di salute del singolo, ma anche alla sua capacità di autogestione, essendo ovvia la differenza tra un bambino, un adulto ed un anziano con polipatologie che casomai vive anche da solo.

Alcune considerazioni vanno assolutamente fatte:

1. I farmaci senza obbligo di ricetta "sono farmaci" a tutti gli effetti: in termini di qualità, sicurezza, efficacia.
2. Sono destinati al trattamento della grande parte dei disturbi che correntemente affliggono la popolazione, e un farmaco su cinque acquistato è senza obbligo di ricetta.
3. Il consiglio e la mediazione del Medico e del Farmacista sono fattori critici per il ricorso ai farmaci senza obbligo di ricetta.

Esiste una chiara relazione tra un appropriato ricorso al farmaco da automedicazione e contenimento della spesa farmaceutica pubblica. Una ricerca del 2008 della Bocconi ha evidenziato un potenziale risparmio di spesa farmaceutica pubblica di circa 240 milioni di euro all'anno, come effetto del solo "allineamento" alla media nazionale dei consumi di farmaci senza obbligo di ricetta. Ora considerando la quota di partecipazione del cittadino per l'accesso ai farmaci dispensati a carico del SSN., si comprende facilmente le opportunità offerte dai farmaci di automedicazione, che non significa scaricare sul cittadino quota parte della spesa pubblica per il farmaco. A questo va aggiunto un certo risparmio sui servizi potenzialmente non erogati per una riduzione di accesso ai servizi sanitari: Medico di famiglia, Pronto Soccorso, etc.

Ma come tutte le "belle cose" bisogna difenderle promuovendone un approccio responsabile sia da parte del cittadino che del produttore e distributore. E' bene evitare la disponibilità di farmaci di automedicazione per quelle specialità che annoverano anche confezioni pediatriche, specialità a base di cortisonici o anche confezioni con regime di dispensazione RR (ricetta ripetibile) o farmaci comunque non da automedicazione. Andrebbero evitati poi, l'uso del marchio ad "ombrello" cioè farmaci che pur avendo indicazioni totalmente diverse, hanno una parte del nome identico (generalmente molto noto per un suo uso storico).

E' bene anche che il farmaco da automedicazione non diventi strumento di "*medicalizzazione a tutti i costi*" ovvero di "*disease mongering*", termine inglese che vuol dire "commercializzazione delle malattie", evitando di creare o modellare il percepito delle malattie allo scopo di allargare ingiustificatamente il mercato di farmaci conosciuti.

## **2D 7 - La prescrizione di farmaci Equivalenti**

Il mercato dei farmaci equivalenti in Europa è nell'ultimo quinquennio è cresciuto marcatamente. La previsione di molti analisti è che l'invecchiamento progressivo della popolazione del vecchio continente e il crescente bisogno di contenere la spesa farmaceutica nei vari paesi, insieme alla

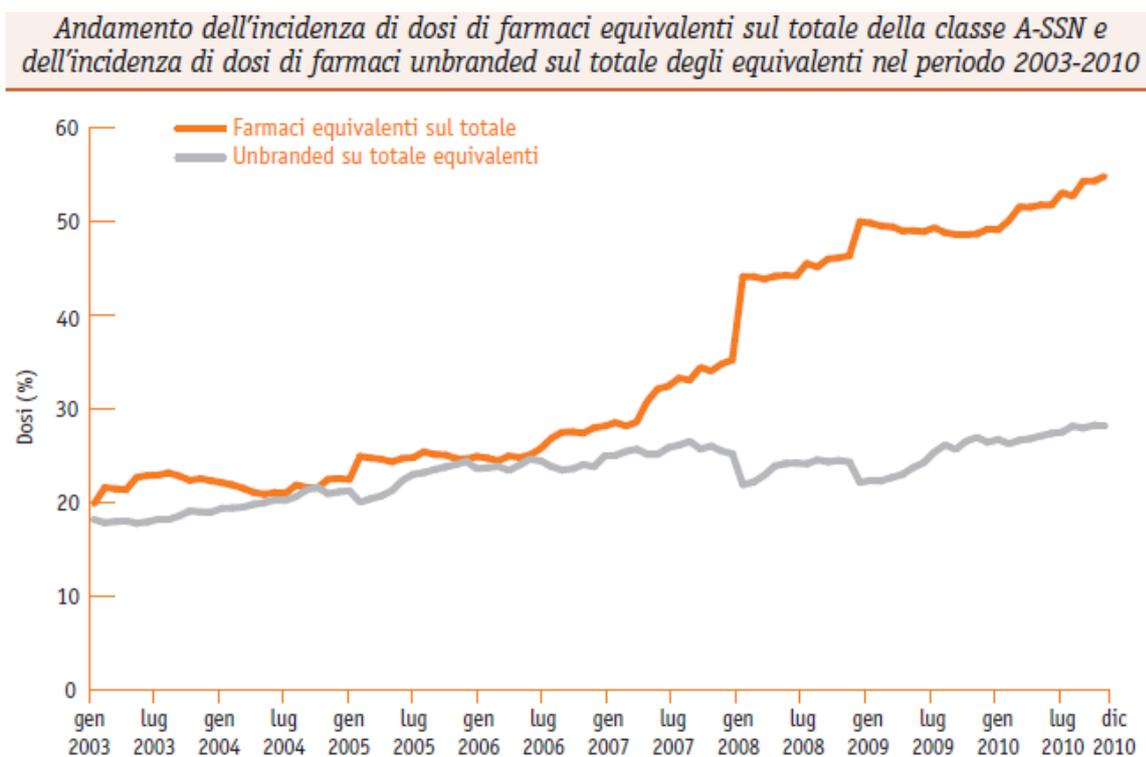
scadenza di molti brevetti su importanti prodotti, porteranno nei prossimi anni a un vero e proprio boom di vendite di medicinali equivalenti.

L'"effetto equivalenti (o generici)" in tutti i paesi dove essi sono stati introdotti, porta con sé un abbassamento dei prezzi (caratteristica del "generico" è infatti quella di avere un prezzo inferiore rispetto al farmaco originale originatore, in Italia tale riduzione è pari ad almeno il 20%). In Italia il mercato dei farmaci generici si è sviluppato in ritardo rispetto ad altri paesi europei, anche per l'effetto dell'introduzione di una protezione complementare sulla scadenza dei brevetti attraverso il Certificato di Protezione Complementare.

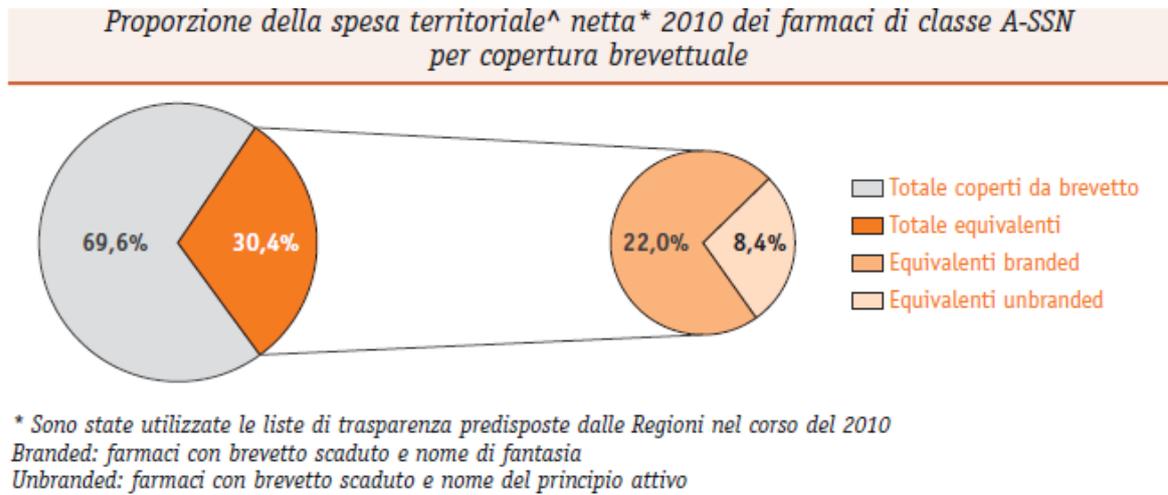
Nel 2010 i farmaci a brevetto scaduto hanno rappresentato ormai quasi il 50% delle dosi prescritte con una spesa relativa pari al 30,4% della spesa totale a carico del SSN. (Figure 3 e 4). Le analisi evidenziano, inoltre, che l'utilizzo di farmaci generici puri (o *unbranded*, identificati dal nome del principio attivo seguito da quello dell'azienda produttrice) è pari all'8,4% della spesa territoriale rimborsata dal SSN e al 27,6% della spesa SSN per farmaci a brevetto scaduto.

Il confronto internazionale mostra, invece, che in Italia la proporzione di farmaci generici *unbranded* sulla spesa farmaceutica territoriale totale (pubblica + privata) è pari ad appena il 12%, nettamente inferiore rispetto ad altri paesi europei quali Germania, Francia e Inghilterra. (Figura 5)

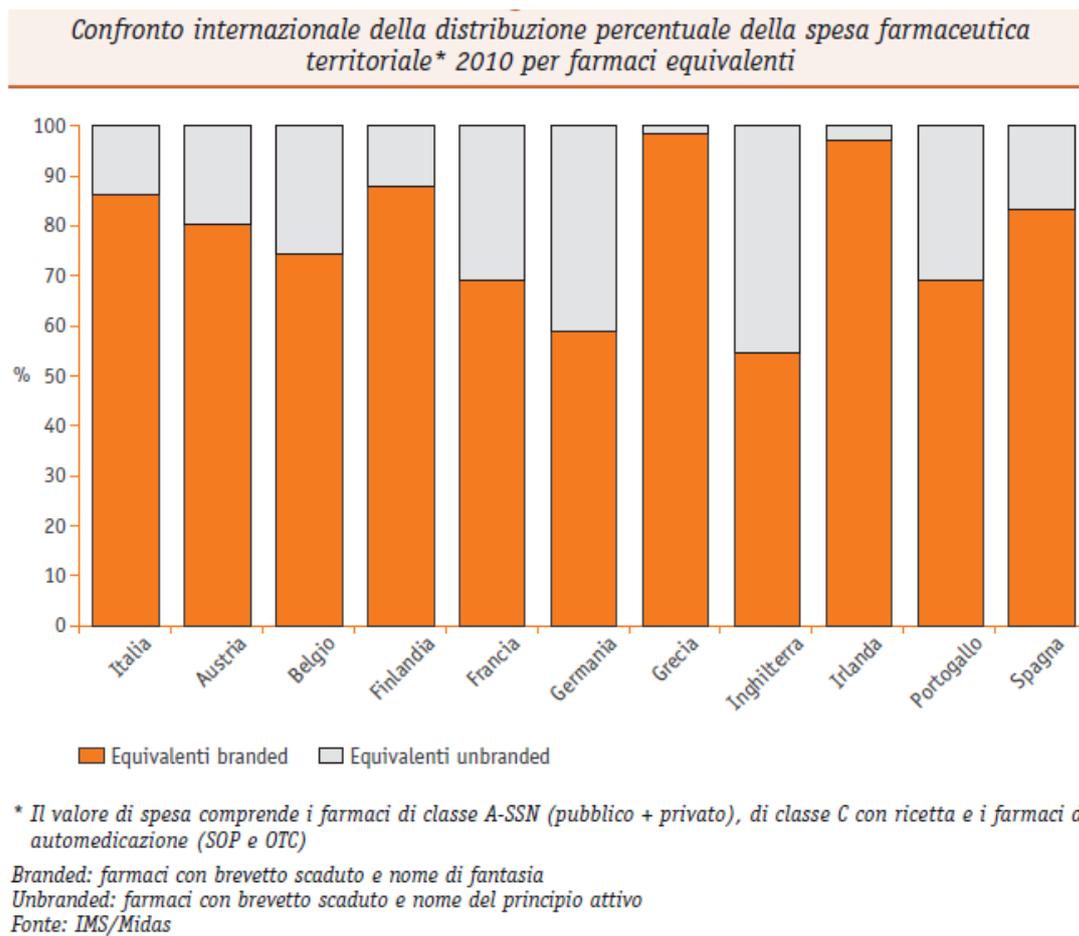
**Figura 3 \_Fonte Rapporto Nazionale OsMed 2010**



**Figura 4 \_Fonte Rapporto Nazionale OsMED 2010**



**Figura 5\_ Equivalenti *Branded* e *Unbranded*: le distribuzioni in Europa. Fonte Rapporto Nazionale OsMed 2010.**



### **Sostituibilità e Lista di Trasparenza**

Il medicinale equivalente ha un ruolo fondamentale nel processo competitivo all'interno del mercato farmaceutico italiano, introducendo prodotti di qualità, sicuri ed efficaci, capaci di produrre il risparmio di risorse economiche da dedicare alla ricerca di farmaci innovativi. Nella maggior parte dei casi, la registrazione dei farmaci equivalenti avviene mediante la richiesta di procedura di mutuo riconoscimento o procedura decentrata. E' possibile che talvolta le indicazioni terapeutiche approvate per i medicinali equivalenti, attraverso mutuo riconoscimento o procedura decentrata, differiscano rispetto a quelle del prodotto di riferimento italiano. Ciononostante, resta inteso che, anche in presenza di difformità nelle indicazioni terapeutiche, l'elemento che definisce l'equivalenza terapeutica tra due medicinali è lo studio di bioequivalenza che ne confronta le concentrazioni plasmatiche secondo rigidi parametri stabiliti a livello internazionale.

Nel momento in cui l'autorità regolatoria autorizza uno o più medicinali equivalenti di un farmaco rimborsato dal SSN la cui protezione brevettuale è scaduta, l'AIFA include sia l'originatore che i farmaci equivalenti corrispondenti in una lista, chiamata **lista di trasparenza**, aggiornata mensilmente e disponibile sul sito internet dell'AIFA <http://www.agenziafarmaco.it/section8983.html>.

In questa lista il medicinale originatore e i farmaci equivalenti corrispondenti sono elencati insieme, con il corrispondente prezzo di riferimento. La normativa prevede che farmaci a brevetto scaduto, aventi uguale composizione in principi attivi, vadano raggruppati insieme nella lista di trasparenza e conseguentemente siano tra loro sostituibili.

L'AIFA ha recentemente introdotto alcune modifiche migliorative alla Lista di Trasparenza, pubblicata in un nuovo formato che rende esplicite per ogni confezione eventuali differenze di prezzo rispetto al prezzo di riferimento (rimborsato dal SSN). La nuova lista è, inoltre, completata con l'elenco delle specialità medicinali comprese all'interno del Prontuario Ospedale Territorio (PHT), prescrivibili con o senza piano terapeutico (PT), che essendo generalmente acquistate direttamente dalle Aziende sanitarie ed ospedaliere non si associano ad alcuna compartecipazione a carico del cittadino. Da un'analisi effettuata dall'AIFA in applicazione della disposizione di cui al comma 9 dell'art.11 del D.L.78/2010 convertito con modificazioni dalla Legge del 30 luglio 2010, n.122, recante norme in tema di confronto del prezzo dei farmaci equivalenti in Italia rispetto ad altri mercati Europei, è emerso che, prima dell'applicazione della norma, il 40% dei farmaci presenti in lista di trasparenza aveva un prezzo già allineato se non inferiore a quello medio europeo.

### **I nodi critici del problema**

#### **- Il medico di medicina generale**

La prescrizione di un “generico” comporta un coinvolgimento convinto del paziente che non può essere centrato solo “sul risparmio”: il primo ad essere convinto della qualità (efficacia e sicurezza) del “generico” deve essere proprio il Medico di MG spesso il primo e l’unico prescrittore. Il mondo specialistico vive in maniera distaccata e spesso critica, l’uso del “generico”.

Il problema della “bioequivalenza” sembra uno dei nodi cruciali per la “fidelizzazione” dei Medici di MG al farmaco generico. I farmaci equivalenti sono presentati come farmaci “uguali” a quelli di marchio ma in realtà sono solo essenzialmente simili a quelli di marca.

Non esistendo alcun metodo statistico per dimostrare l’uguaglianza di due prodotti, gli studi di bioequivalenza si propongono di verificare l’assenza di una differenza clinicamente rilevante attraverso la stima di una differenza minima ammissibile.

Negli USA viene pubblicato un elenco (*Orange Book*), periodicamente aggiornato da una commissione tecnica della FDA, nel quale per ogni generico in commercio sono riportate sistematicamente tutte le sostituzioni approvate e ammissibili, purché documentate.

Preme ancora una volta sottolineare, per assicurare sia i cittadini sia gli operatori sanitari, che i farmaci equivalenti sono medicinali registrati dall’AIFA e sottoposti al medesimo vaglio tecnico quello cui sono sottoposti anche le specialità medicinali originatrici e che un apposito ufficio è deputato alle ispezioni dei centri di ricerca che effettuano gli studi di bioequivalenza e degli impianti di produzione.

Il comma 9 dell'articolo 11 del DL 24.1.2012 prevede che *“Il medico, nel prescrivere un farmaco, e’ tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell’eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonche’ forma farmaceutica, via di somministrazione, modalita’ di rilascio e dosaggio unitario uguali. Il medico aggiunge ad ogni prescrizione di farmaco le seguenti parole: “sostituibile con equivalente generico”, ovvero, “non sostituibile”, nei casi in cui sussistano specifiche motivazioni cliniche contrarie. Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l’indicazione della non sostituibilita’ del farmaco prescritto, e’ tenuto a fornire il medicinale equivalente generico avente il prezzo piu’ basso, salvo diversa richiesta del cliente. Ai fini del confronto il prezzo e’ calcolato per unita’ posologica o quantita’ unitaria di principio attivo.”*

Esiste per il farmacista il problema delle liste regionali dei farmaci, dei continui cambi di prezzo, della gestione delle scorte. Poiché per legge il farmacista può sostituire il tipo di generico prescritto dal medico con qualunque tipo di generico abbia lo stesso principio attivo, tale sostituibilità acuisce nei medici alcuni dubbi esistenti.

Per alcuni **pazienti** la sostituzione del farmaco originatore solitamente utilizzato con un generico può risultare complessa soprattutto se sono coinvolti farmaci di uso cronico, di scarsa maneggevolezza, a basso indice terapeutico, come gli antiepilettici, gli antiaritmici, gli anticoagulanti.

La prescrizione di un generico a costo inferiore viene il più delle volte vissuta dal cittadino come l'utilizzo di un "farmaco di serie B", di vecchia data, di incerta origine e fonte di possibili problemi. Altre volte la spiegazione del risparmio economico è vissuta come una sensazione che il medico pensi più al risparmio che alla cura del paziente.

Inoltre il cittadino è disorientato dai continui mutamenti delle condizioni di accesso alla terapia (nuovi prezzi, nuovo Prontuario, regole diverse di compartecipazione alla spesa, difficoltà nel reperimento del farmaco generico prescritto) e i pazienti hanno necessità di maggiori informazioni e garanzie che li confortino nelle aspettative di salute e di sicurezza. Occorre di conseguenza che la medicina generale, non lasciata sola, presa coscienza del problema, si attivi nell'educazione del cittadino.

#### - **Il paziente nuovo e quello già in trattamento**

Le rigorose normative che disciplinano il controllo della qualità e l'immissione in commercio dei FE costituiscono una garanzia per l'efficacia e la sicurezza di questi prodotti. Esistono, tuttavia, situazioni particolari in cui l'utilizzo di medicinali generici comporta alcune criticità. Queste situazioni si verificano in gruppi e/o sotto gruppi particolari di pazienti (cosiddette sottopopolazioni fragili) in cui modificazioni relativamente piccole della concentrazione plasmatica di farmaci specifici può comportare conseguenze gravi in termini di effetti avversi o perdita di efficacia. Questa problematica riguarda esclusivamente i farmaci a basso indice terapeutico (come ad esempio anticoagulanti, immunosoppressori, antiepilettici, antiaritmici), e solo le specifiche popolazioni in cui un'alterata risposta terapeutica comporti rischi gravi.

Nel paziente nuovo la scelta di un farmaco generico comporta al massimo la necessità di una titolazione di efficacia e sicurezza come per qualsiasi nuova prescrizione.

Per il paziente già in trattamento è importante la continuità terapeutica con lo stesso farmaco di marca e/o con lo stesso farmaco generico prescritto in prima scelta dal proprio medico, mentre per il medico di Medicina Generale è fondamentale essere professionalmente "autonomo" sulla sostituzione di farmaci nei pazienti "fragili", cronici e ben stabilizzati, in particolare per farmaci con basso indice terapeutico, evitando che il criterio economico possa condizionare eccessivamente la scelta prescrittiva.

La FDA ribadisce sul proprio sito che la sostituzione con un FE può essere effettuata solo dopo la dimostrazione inequivocabile che la formulazione generica è identica nei suoi principi attivi, nell'efficacia, nella sicurezza e nella via di somministrazione alla controparte di marca. La situazione si fa ancora più complessa nel caso dei farmaci ad uso cronico che hanno uno stretto indice terapeutico, quali gli anticoagulanti, gli antiaritmici e gli antiepilettici, per i quali piccole variazioni di biodisponibilità (dall'originatore al generico e da generico a generico) possono comportare variazioni di efficacia e di tollerabilità. Per ovviare a queste criticità sarebbe molto importante per il medico conoscere il range di scostamento dei parametri di confronto per poter scegliere il prodotto che più si avvicina a quello di riferimento.

### **Proposte operative**

La MG fa propria la proposta pubblicata dalla Società Italiana di Farmacologia (SIF), che, al fine di migliorare la penetrazione e l'utilizzo dei medicinali equivalenti, suggerisce di adottare le seguenti indicazioni:

- Il medico curante all'atto della prescrizione deve informare il paziente delle ragioni che lo inducono a prescrivere un farmaco più costoso (perché il costo maggiore è carico del paziente e non dello Stato).
- Le campagne di sensibilizzazione dovrebbero essere rivolte a promuovere l'uso dei farmaci a brevetto scaduto sia di marca sia equivalenti perché il risparmio per il SSN deriva dall'uso dei farmaci a brevetto scaduto che per una specifica patologia abbiano una efficacia terapeutica e una tollerabilità sovrapponibile a farmaci ancora protetti da brevetto.
- Preparazione di un Orange Book Italiano, analogo a quello della FDA. Questo strumento indispensabile per effettuare una consapevole e corretta sostituzione della prescrizione medica, aggiornato periodicamente, dovrebbe contenere tutte le informazioni scientifiche disponibili che documentano la equivalenza farmaceutica e/o terapeutica delle diverse possibili combinazioni di uno specifico FE con il relativo prodotto originatore o di due FE confrontabili. Inoltre dovrebbe contenere anche tutte le informazioni, oggi presenti nelle "liste di trasparenza", relative a confezioni equivalenti e relativi prezzi differenziali. Infine dovrebbe contenere anche le informazioni relative non solo alla ditta titolare dell'AIC del singolo FE, ma anche agli eventuali conto-terzisti produttori di prodotti identici registrati con un unico dossier di riferimento e quindi distribuiti in *co-marketing*.

### **2D 8 - Condizioni speciali: legge 648/1996, farmaci orfani, uso *Off-Label* in Medicina Generale**

L'obiettivo della Legge 23 dicembre del 1996 n. 648 - "*Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*" - è quello di consentire l'erogazione a totale carico del SSN di medicinali inseriti in un apposito elenco, nell'ambito della spesa stanziata per l'assistenza farmaceutica. In detto elenco possono essere inserite tre tipologie di medicinali: medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale; medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

La Legge 648/96 è stata emanata per garantire un'opportunità di cura su base scientifica a malati con patologie gravi e/o invalidanti che non disponessero di valide alternative terapeutiche.

Una volta che un medicinale è stato inserito nell'elenco della 648, può essere prescritto a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti

da quella particolare patologia individuata nel Provvedimento, ratificato dall'AIFA, venendosi così a configurare quasi una sorta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) temporanea.

Di recente, poi, a partire dalla determinazione 29 maggio 2007 (G.U. n. 129 del 6/6/07), e, successivamente, con quella del 16 ottobre 2007 (G.U. n. 254 del 31/10/07) e 9 dicembre 2008 (G.U. n. 1 del 2/1/09), nell'elenco della 648/96 è stata introdotta una nuova sezione per i farmaci impiegati **off-label**. In tale sezione sono riportate le liste di quei medicinali di uso consolidato, sulla base dei dati di letteratura, nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto, nel trattamento dei tumori pediatrici, nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche, nel trattamento di patologie neurologiche e nel trattamento correlato ai trapianti, per indicazioni, appunto, anche differenti da quelle previste dal provvedimento di AIC.

Per il Medico vi è comunque la possibilità di prescrivere, non a carico del SSN, un prodotto farmaceutico per indicazioni diverse da quelle autorizzate, purché vengano rispettate le tre condizioni previste dal "Decreto Di Bella" (tramutato in Legge 8 aprile 1998, n. 94): 1) mancanza di valide alternative; 2) disponibilità di prove cliniche almeno di Fase II; 3) sottoscrizione di un valido consenso.

Una limitazione alla norma suindicata è stata introdotta dall'articolo 1, comma 348 della legge finanziaria 2008 che recita:

*"In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda".*

Come si può facilmente evincere dal disposto del comma 348 dell'articolo 2 della citata legge finanziaria 2008, le condizioni per il Medico di prescrivere farmaci *off-label* secondo quanto previsto dalla legge 94/98, trovano ora indubbiamente il limite della sperimentazione clinica.

Diventa cruciale e dirimente, a questo punto, la disponibilità di *"almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda"*, il che significa avere la possibilità di valutare, oltre ai profili di sicurezza, la presumibile attività del medicinale, sulla base dei dati disponibili delle sperimentazioni cliniche già concluse, almeno di fase seconda, non essendo più sufficiente, come in origine, che l'impiego del medicinale fuori indicazione *"sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale"*.

Va sottolineato che, in nessun caso, il ricorso alla facoltà prescrittiva prevista dal succitato art.3 comma 2 della L. 94/98 può costituire riconoscimento del diritto per paziente all'erogazione dei medicinali a carico del SSN.

### **Farmaci orfani per le malattie rare**

Con la legge di istituzione dell'AIFA è stato altresì stabilito un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie (art. 48 comma 19 lettera a, del DL 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003).

Per quanto riguarda le procedure per l'utilizzazione del fondo nazionale per le malattie rare, è stato disposto che le istanze per l'accesso al fondo vengano inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni, con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico.

La documentazione di richiesta di accesso al suddetto fondo verrà valutata nella seduta della sottocommissione sperimentazione clinica ed in seguito nel corso della riunione della Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA che, verificata l'esistenza delle condizioni previste dalla legge, esprimeranno il rispettivo parere. Le istanze saranno poi sottoposte al Consiglio di Amministrazione per l'acquisizione dell'assenso all'utilizzo del Fondo.

La procedura prevede la possibilità di acquisto del prodotto, nei quantitativi specificati dal medico richiedente, dalla ditta farmaceutica che potrà inviare la fattura di acquisto direttamente all'AIFA che provvederà alla copertura economica.

## 2D 9 - La prescrizione indotta

### Prescrizioni terapia e dimissione ospedaliera

Frequenti sono gli errori nel “trasferimento delle informazioni” al paziente al momento della dimissione ospedaliera; queste si verificano in una elevata percentuale di pazienti (fino al 50% dei casi), associandosi ad una aumentata incidenza di ri-ospedalizzazioni. (32)

In una rassegna più recente dei lavori trovati in letteratura (33) viene segnalato come una comunicazione diretta tra ospedale e medico del territorio avvenga raramente (tra il 3% ed il 20%), le visite post dimissione sono percentualmente rare (tra il 12 ed il 24%) e rimangono scarse anche dopo 4 settimane dalla dimissione. Spesso le lettere di dimissioni sono incomplete per ciò che riguarda il decorso ospedaliero e la trascrizione degli accertamenti strumentali e laboratoristici eseguiti (carenze tra il 30 ed il 60% circa), la segnalazione di tests in corso (carenze di circa il 60%); la segnalazione della terapia alla dimissione ed un piano di *follow-up* anche terapeutico risultano assenti fino al 43% dei casi. Come soluzione a questi problemi si propone un utilizzo sistematico della comunicazione elettronica attraverso un format standardizzato che contempli tutti gli aspetti della degenza ospedaliera e permetta al medico di medicina generale un *follow-up* più adeguato, nei casi richiesti condiviso con lo specialista, per migliorare gli esiti delle cure.

Una rassegna di lavori pubblicati, assai recente, conferma come una lettera di dimissioni elettronica, con format standardizzato, riduce le reazioni avverse a farmaci e gli errori medici e determina minor spreco di tempo e maggior soddisfazione sia dei medici che dei pazienti pur non essendo sufficientemente dimostrato un allungamento dei tempi di un nuovo ricovero e una riduzione della mortalità. (34)

Pur non essendoci a disposizione dati confermati della realtà italiana, appare, sulla base delle singole esperienze quotidiane, che la condivisione di protocolli di dimissione ospedaliera con la medicina generale possa produrre miglioramenti dell'attuale situazione nazionale, di cui già si intravede un passo in avanti con la prevista adozione del fascicolo elettronico personale sanitario.

## 2D 10 - Conclusioni e proposte operative

La Medicina Generale è in grado di:

1. Produrre informazioni di sistema (per rilevazione epidemiologica, per finalità di audit, di sviluppo professionale continuo, di formazione, di *governance*, di valutazione dei costi);
2. Essere di supporto ai processi clinici decisionali e di continuità nelle cure;
3. Sviluppare progetti di ricerca nell'ambito delle cure primarie.

Si tratta di individuare le strade migliori per organizzare in modo sistematico queste informazioni, e quindi capitalizzare questa conoscenza con l'obiettivo di migliorare la *governance* clinica e contribuire alla promozione di una corretta programmazione sanitaria.

Occorre pertanto:

1. Analizzare i bisogni non ancora soddisfatti, totalmente o parzialmente dei pazienti, dall'attuale assistenza farmaceutica, con riferimento al ruolo del medico MG nella gestione dei farmaci; gli *unmet need* (bisogni insoddisfatti) sono pochi, ma l'accesso ai farmaci nuovi è minimo, aumenta la lista di attesa per la modifica dei piani terapeutici con aggravio dei costi, esclude, di fatto, dalla prescrizione la Medicina Generale con una deleteria perdita di cultura farmacologica sulle novità farmaceutiche, sulle interazioni, etc.
2. Analizzare i fattori clinici che possono favorire l'uso appropriato ed efficiente dei farmaci da parte dei Medici MG in relazione alle criticità dei bisogni dei pazienti e alle comorbidità. Oggi esistono sistemi informatizzati che possono migliorare la ricerca, a partire dalla cartella clinica informatizzata, dei pazienti meritevoli di una "modifica terapeutica" e che permettono al medico di MG di avere in tempo reale un completo controllo di gestione delle principali malattie croniche dei singoli assistiti.
3. Analizzare quale sistema di norme predisposte / da predisporre dall'AIFA possa meglio supportare l'operato dei Medici MG al fine di garantire appropriatezza prescrittiva, l'equità di accesso ai farmaci, l'introduzione tempestiva di farmaci innovativi e sostenibilità finanziaria della spesa farmaceutica (solo un sistema trasparente rende conto dell'appropriatezza e dell'equità di accesso).

Per affrontare queste ed altre problematiche, inerenti i rapporti tra la MG e il farmaco, l'AIFA ha creato nel suo ambito un Gruppo di lavoro sulla "valutazione dell'uso dei farmaci nelle cure primarie", le cui aree di lavoro, in un'ottica di costo-beneficio, sono quelle di assegnare ai farmaci:

- Adattabilità di uso in MG;
- Sicurezza;
- Valore clinico;
- Espressione di pareri in merito all'opportunità di prescrivere prodotti nelle cure primarie in accordo con la buona pratica clinica, con particolare attenzione alla sicurezza dei pazienti;
- Produzione di un orientamento sulle principali questioni di prescrizione per le cure primarie;
- Maggiore appropriatezza d'uso dei farmaci tramite un'ottimale cura del paziente;
- Definizione di una maggiore collaborazione tra il MMG e lo specialista;
- Valutazione in maniera continua del *place in therapy* dei farmaci di uso della MG.

## **2 E Necessità di informazione e fonti informative**

### **Formazione, informazione e fonti: le necessità della Medicina Generale.**

#### **Le necessità.**

Di fronte al continuo e rapido sviluppo delle conoscenze biomediche ed all'accrescersi incessante delle innovazioni tecnologiche, aumenta in misura elevata la necessità per ogni professionista sanitario di acquisire non solo un sapere, ma un saper fare più qualificato. Mantenersi aggiornati e competenti rappresenta un'operazione difficile per ogni medico e, nel contesto particolare, dei medici di Medicina Generale. La formazione continua in medicina, dovere deontologico e necessità professionale (art 19 Codice Deontologico 2006), deve puntare sulla qualità e sull'utilità, scegliendo, volta per volta, i luoghi della formazione più idonei: sul campo, residenziale, a distanza.

Inoltre la formazione moderna, in aggiunta ai fondamentali contenuti clinici, deve dotarsi di una nuova dimensione umanistica che tenga conto della tutela della salute, della centralità della persona, della tutela della collettività, aggiungendo alla dimensione "cura" quello del "prendersi cura".

La domanda, a fronte a queste necessità, deve essere per forza articolata.

Se consideriamo il trattamento farmacologico preventivo e curativo, il sistema ECM avrebbe potuto essere il cardine delle risposte alle esigenze della Medicina Generale, integrando il sistema nazionale con quello regionale, ma i risultati non sono stati sempre soddisfacenti per la mancanza, a volte trasparente, a volte meno, di indipendenza, determinata dalla esistenza preponderante di "sponsors" commerciali.

L'autonomia e l'indipendenza della formazione/informazione è una necessità primaria che deve essere supportata dalle Società Scientifiche di settore in accordo con l'Università ed i Sistemi Sanitari Regionali e tenendo conto della possibilità, talora necessità, di cure condivise tra il sistema primario e la medicina secondaria e terziaria.

Da ciò deriva la necessità che il Medico Generalista conosca tutti i farmaci, anche quelli ora prescritti dallo specialista in via esclusiva, non solo ai fini di cogliere tempestivamente possibili problemi di sicurezza, ma anche di evitare interazioni con altri medicinali prescritti direttamente.

## **Il Medico di MG e l'Informazione scientifica ... quale e perché ...**

Quali caratteri dovrebbe avere l'informazione scientifica per il medico: essere esplicita o "occulta", di parte o indipendente e "critica"? Non dipendente da chi, da quali interessi? Non condizionata da interessi di mercato, di bilanci finanziari, di prestigio personale, di difesa di ruoli professionali? Inoltre, quali fonti affidabili ricercare? Chi deve informare e quando?

L'informazione sui farmaci gioca sull'equivoco tra l'essere scientifica, quindi indipendente, ed essere finalizzata alla promozione di un prodotto, quindi dipendente dai risultati di vendita, con l'evidente contraddizione tra la "facciata" di informazione e la "realtà" di pubblicità.

D'altra parte, i Servizi Sanitari NON investono adeguatamente nello sviluppo di tecniche di informazione indipendenti. Inoltre, gli operatori sanitari NON sono vincolati in maniera adeguata ad una informazione indipendente, cosicché è difficile la distinzione tra Promozione e Informazione sui farmaci

L'informazione da parte delle istituzioni pubbliche sono dettate prevalentemente da economicismo e dai limiti legati alle procedure regolatorie, sono carenti per quanto riguarda tempestività e diffusione delle novità, vengono difficilmente percepite come strumento culturale e di aggiornamento.

La qualità dell'informazione sui farmaci è un fattore limitante della pratica clinica. Alcuni eventi recenti hanno aumentato il clima di forte ambiguità/diffidenza nel settore. Tutte le diverse professionalità che ruotano intorno al farmaco necessitano di fondamenti etici al tema informazione.

L'etica di un'informazione sul farmaco è vincolata alla crescita di professionalità specifiche. Occorre uno sforzo nel pubblico e nel privato che coinvolga tutti gli operatori del settore, perché l'informazione indipendente sui farmaci non può essere solo una parte di qualche cosa ma occorre un progetto (investimento) complessivo che riguarda l'insieme del "governo della farmaceutica".



**“Un’informazione di qualità deve essere chiara”** mentre troppo spesso viene sommersa in un “baccano informativo” dove si riverberano molteplici voci ed istanze: le scuole di pensiero, la EBM tirata per la giacchetta, l’Industria che fa la sua parte, gli opinion leader, strumenti di promozione di mercato su posizioni “di attacco”, i gruppi dei “bollettini indipendenti”, il Ministero e l’AIFA, le Regioni, fino alle ASL, sempre su posizioni “difensive”.

*“Il baccano informativo sui farmaci è tale da non riuscire spesso a capirci niente, o meglio, tale da creare una frustrazione che spinge i medici a non dare ascolto più a nessuno.*

*Al contrario, molte delle domande che fanno parte della normale pratica clinica non trovano nessuno spazio, da nessuna parte. In questo contesto mantiene la sua vivacità l’antica diatriba tra informazione che si dice indipendente e quella che si nasconde tra le pieghe della pubblicità”.*

E’ dunque essenziale educare i medici ad utilizzare in modo critico le informazioni di cui viene a conoscenza con la capacità di rispondere alle domande utili alla pratica clinica.

Ci sono esigenze culturali di informazione/formazione/dibattito che ci dovrebbero imporre di essere presenti nei momenti/occasioni/luoghi dove si forma l’opinione del medico di MG, della classe medica, ai quali dobbiamo partecipare per portare la nostra “automa conoscenza”, la nostra specificità culturale di Disciplina e per contribuire a “produrre una informazione critica” e meno condizionata da interessi “delle parti”.

Questi principi potrebbero declinarsi in una stretta collaborazione che, senza escludere nessuno, veda la MG e l’AIFA produrre documenti di consenso sull’uso appropriato dei farmaci, da diffondere ed implementare sia attraverso i canali di comunicazione della MG che dell’Agenzia in pieno concerto con la Commissione Nazionale ECM e le strategie di Ministero della Salute.

## **Le risposte attuali**

La formazione farmacologia dei banchi dell'Università ha un decadimento rapido e questo vuoto viene ora colmato in maniera più o meno esplicita, talora in maniera acritica o raramente critica, spesso di parte, all'Industria Farmaceutica. La Medicina Generale viene però spesso esclusa dall'informazione dell'Industria per ciò che riguarda i farmaci innovativi che dal punto di vista regolatorio possono essere prescritti solo dallo specialista. Con queste modalità e con questi fornitori le informazioni possono inoltre essere carenti dei dati di confronto di un trattamento con un farmaco vs. un trattamento con altro farmaco, possono essere parziali, ad esempio riflettere solo i dati di efficacia e non dire nulla sulla sicurezza di un prodotto, o prive del profilo globale di un intervento che rispecchi la opportunità, la sostenibilità economica e sociale di un farmaco rispetto ad un altro.

La qualità dell'informazione sui farmaci è un fattore limitante della pratica clinica, per questo l'informazione non deve trascurare alcun aspetto del prodotto farmaco.

Dall'altra parte le informazioni da parte delle Istituzioni pubbliche spesso sono fortemente improntate a valutazioni prettamente economiche, per lo più informate ad obiettivi di contenimento della spesa e qualche volta ignoranti il valore aggiunto di un risultato che si mantenga in un orizzonte temporale adeguato per la sua valutazione: ciò vale soprattutto per i trattamenti cronici.

La Medicina Generale è stata di recente raramente oggetto di informazione tempestiva sui farmaci da parte delle Istituzioni pubbliche perché le novità o le reinterpretazioni di dati precedenti, alla luce dell'evidenza o di traduzioni dell'evidenza nella realtà clinica quotidiana, non vengono sufficientemente identificate come momento di formazione ed aggiornamento professionale.

Il Medico Generalista può tentare di darsi una formazione ed informazione autonoma basandosi sulla disponibilità di diverse fonti che l'informatica mette a disposizione, ma solo se adeguatamente preparato alla metodologia idonea a cogliere il significato reale dell'informazione ed a prezzo di un dispendio enorme di energie e di tempo, con risultati tuttavia non sempre confortanti nonostante la preparazione e l'impegno.

## **Le proposte**

Da qui emerge la necessità che trovi spazio una vera informazione indipendente che sia gestita centralmente da una Autorità tutoria che si avvalga di un team di conoscitori delle esigenze applicative e pratiche dell'uso dei farmaci nella Medicina Generale.

L'AIFA promuove un'informazione pubblica corretta e indipendente, rivolta a cittadini e operatori sanitari, al fine di diffondere un'adeguata cultura del farmaco fondata sull'etica e la trasparenza, favorire un impiego sicuro e appropriato dei medicinali e orientare le scelte terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche. Sul Portale dell'Agenzia è consultabile quotidianamente la rassegna stampa riguardante le principali questioni relative alla salute e ai farmaci. Sono inoltre pubblicate con puntualità e tempestività tutte le informazioni riguardanti le attività dell'AIFA e tutti gli aggiornamenti e approfondimenti relativi a farmaci in commercio nel nostro Paese. In

particolare, sono rese disponibili on-line le raccomandazioni e le note informative sull'utilizzo dei medicinali, predisposte dall'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA o segnalate dall'Agenzia Europea dei Medicinali.

A breve sarà inoltre disponibile una nuova rivista di informazione on-line sui farmaci pubblicata dall'AIFA in sostituzione del Bollettino d'Informazione sui farmaci.

E' auspicabile che questo team, che dovrebbe compiere la selezione della marea montante di informazioni che giornalmente vengono prodotte dalla letteratura, renda disponibile a tutti i medici pubblicazioni periodiche a basso costo e forte impatto, come potrebbero essere newsletter elettroniche periodiche, che mostrino non solo l'evidenza, ma anche il percorso scientifico teorico e pratico che le hanno prodotte.

Accanto a notizie puntuali su efficacia e sicurezza dei singoli farmaci, confrontati con altri competitori, dovrebbe trovare spazio nell'informazione la diffusione di linee guida e di conferenze di consenso, nonché delle loro traduzioni nella pratica clinica del mondo reale, che orientino in generale sui diversi temi per favorirne l'applicazione.

Senza trascurare la messa a disposizione da parte dell'Autorità di dati di facile consultazione consolidati, come la disponibilità di tutte le schede tecniche di prodotti registrati, o i profili farmacocinetici dei prodotti equivalenti riferiti al farmaco originatore, così come presenti in altri Paesi.

Il sistema ECM diverrebbe quindi un momento complementare di apprendimento e di discussione, accanto all'informazione fornita dall'Industria Farmaceutica, per lo sviluppo di una formazione adeguata della Medicina Generale sul farmaco.

### **3 - IL RUOLO DEL MMG NELLO SVILUPPO DI UN MEDICINALE**

#### **Introduzione**

La professione medica moderna, sebbene si alimenti dei risultati della ricerca biomedica e sia fondata sulle prove dell'indagine clinica, è generalmente percepita come attività diversa e separata dalla ricerca. Tuttavia, l'esperienza quotidiana del singolo medico, accumulandosi in un processo virtuoso che tende a realizzare una matura sapienza clinica, può costituire l'opportunità e l'occasione per far progredire le conoscenze scientifiche condivise contribuendo a migliorare l'assistenza sanitaria. La continua ricerca dovrebbe essere un dovere etico e deontologico di ogni medico. Tuttavia è necessaria la conoscenza di metodologie, prassi e competenze particolari che non appartengono alla pratica clinica routinaria, come nel caso delle ricerche interventistiche o degli studi osservazionali.

#### **3 A - Potenzialità della ricerca clinica**

La continua ricerca costituisce una delle componenti delle buone pratiche e dei processi di miglioramento della qualità dell'operato quotidiano del medico. Un sistema sanitario di qualità dovrebbe implementare procedure che mirino ad assicurare che tutte le pratiche utilizzate nell'ambito dei propri servizi siano dotate di prove scientifiche di efficacia e di un favorevole rapporto costo/utilità. Mentre troppe pratiche sanitarie vengono scelte sulla base della coerenza con teorie etiopatogenetiche (a volte sbagliate) e non sulla base della esistenza di prove di efficacia. Molti settori della sanità sono poveri di prove scientifiche di efficacia e tra le discipline "deboli" figurano certamente anche la Medicina Generale e l'organizzazione dell'assistenza.

La pratica della medicina generale prevede una varietà ed una quantità molto ampia di decisioni da prendere ogni giorno, ben superiori a quanto avviene nelle altre discipline e pertanto l'assistenza ai pazienti necessita del maggior rigore scientifico possibile. La Ricerca può rispondere a questa esigenza attraverso studi svolti in vari ambiti utilizzando la metodologia più appropriata in relazione al contesto: ricerche sulla qualità, ricerche di epidemiologia descrittiva, studi di valutazione degli interventi, ricerche sulle strategie preventive, ricerche su nuovi modelli organizzativi, sperimentazione sui farmaci, in particolare per una valutazione della loro sicurezza, "*place in therapy*", rapporto costo/beneficio e quindi della "quantità e qualità di salute" prodotta.

Il contatto privilegiato con i cittadini offre la possibilità di valutare il loro punto di vista sulla qualità del servizio sanitario, sugli aspetti psicosociali e sulla capacità di comunicazione del medico.

La Medicina Generale, partendo "dall'analisi di cosa è e cosa produce" nella pratica con il cittadino, con vari gruppi e sottogruppi di pazienti, è in grado impostare una ricerca che ponga al centro dell'interesse la storia dei propri assistiti, spesso fatta di "routine". Abbiamo la possibilità seguendo i cittadini per anni di raccogliere informazioni sulle persone, riconoscere, interpretare, analizzare, confrontare, verificare e utilizzare dati, unici e irripetibili, "in progress", sul loro stato di salute, per produrre "nuove e reali conoscenze". Congeniali alla Medicina Generale sono gli

studi di tipo valutativo e analitico che soprattutto partono dalle aree di incertezza o di inadeguatezza delle risposte conosciute.

La ricerca in medicina generale ancorché impegnativa e difficile nelle sue implicazioni organizzative, è uno strumento di conoscenza originale e non può essere lasciata all'improvvisazione: il prezioso patrimonio delle "piccole ricerche autonome" deve trovare all'interno del sistema sanitario pubblico ogni possibile supporto e ogni opportuno coordinamento, perché formazione e ricerca sono un binomio inscindibile (*learning by doing*) per il processo di sviluppo professionale continuo dei MMG. La formazione continua sempre più si allontana dai seminari d'aula e dalle "lezioni" frontali per utilizzare strumenti innovativi che utilizzano la ricerca per migliorare la qualità. Pensiamo ad esempio all'audit clinico in medicina generale che consiste in una revisione organizzata delle pratiche professionali, nella elaborazione di strumenti valutativi e nella successiva costruzione di procedure di buona pratica clinica.

Coniugare qualità delle cure, appropriatezza delle prescrizioni, rispetto delle linee guida, formazione e ricerca, nell'ambito di un unico progetto condiviso tra tutti gli attori del governo clinico, è un obiettivo prioritario di un sistema sanitario pubblico lungimirante.

### **Ricerca come opportunità per l'assistenza sanitaria**

In una fase di riconversione e riorganizzazione dell'assistenza sanitaria la MG diventa l'osservatorio privilegiato per individuare i processi assistenziali individuali e collettivi che sono alla base della programmazione socio sanitaria.

Essa può, quindi, essere in grado di produrre nuove conoscenze nel *setting* di vita reale dei pazienti nel quale i fenomeni osservati non sono selezionati, i farmaci vengono assunti in condizioni di vita reale (attività lavorativa, attività fisica, alimentazione non controllata, ecc.); si possono valutare gli esiti delle strategie terapeutiche dando luogo alla conoscenza dei regimi terapeutici praticabili, nel quale bisogna contrattare le strategie d'intervento con il paziente.

Dall'osservazione e dallo studio critico di questa realtà potrebbero emergere nuove strategie d'intervento che vanno a colmare quel bias di fondo che è l'asimmetria tra i dati della ricerca e le decisioni cliniche.

### **Ricerca e formazione**

Coniugare ricerca e formazione in un'ottica di verifica e revisione della qualità (VRQ), utilizzando gli strumenti dell'audit clinico permette di misurare cosa facciamo, come lo facciamo, perché lo facciamo migliorando la qualità dell'assistenza, la soddisfazione, la visibilità, il ruolo e la dignità dei Medici di Medicina Generale.

La ricerca incentrata anche, e forse soprattutto, sulle zone grigie del nostro sapere consolida la nostra Disciplina generando conoscenza.

### **Aspetti regolatori (vedi anche Appendice E)**

La sperimentazione clinica dei farmaci ha subito negli ultimi tempi un grande processo di trasformazione sul piano culturale, scientifico ed organizzativo. Il nuovo quadro normativo, che

regola la sperimentazione in ambito ospedaliero e in medicina delle cure primarie, ha promosso un sostanziale decentramento di responsabilità e di funzioni.

Il Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001 ha introdotto la possibilità per il MMG di condurre studi clinici di Fase III (efficacia) e IV (*post-marketing*). Successivamente l'Italia ha recepito la Direttiva Europea 2001/20/CE con l'obiettivo di standardizzare i processi di ricerca a livello comunitario ed offrire una visione comune a tutti gli operatori coinvolti nei processi di ricerca (promotori, ricercatori, comitati etici, CROs ecc.).

In aggiunta, l'Italia ha emanato un ulteriore provvedimento normativo per supportare la ricerca non a fini industriali. Questa tipologia di studi dovrebbero rispondere alle seguenti caratteristiche:

1. Finalizzati al miglioramento della qualità della risposta ai bisogni di salute del cittadino.
2. Rilevanti per il miglioramento della pratica clinica e parte integrante dell'assistenza.
3. Finalizzati non al farmaco come tale ma alle strategie terapeutiche.

Tali studi, anche condotti nel *setting* della medicina generale, dovrebbero rispondere a problemi rilevanti in termini di salute per il singolo e per la comunità, essere condotti da medici adeguatamente formati alla sperimentazione, rispettando i principi etici riguardo a tutti i soggetti e a tutte le fasi della ricerca e mantenendo il controllo sulla "proprietà" dei dati e sulla loro elaborazione.

L'AIFA nel corso del 2008 ha poi emanato una linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali con farmaci, nel tentativo ulteriore di standardizzare anche questa importante area della ricerca clinica. Questa tipologia, peraltro, ben si adatta alla conduzione presso i MMG che osservano per definizione la popolazione nel "*real world*".

L'elenco della normativa vigente in materia di ricerca clinica può essere consultato sul portale dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>.)

### **Criticità attuali**

Analizzando i dati contenuti nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (operativo dal 2000) si nota immediatamente come la categoria degli studi in MG sia sostanzialmente assente.

I numeri parlano chiaro: 8 studi clinici condotti esclusivamente nel *setting* della Medicina Generale (dal 2000 ad oggi) che arrivano a 17 se si considerano anche quelli "misti" (condotti cioè coinvolgendo sia MMG che strutture sanitarie).

Se da un lato si può immaginare che un processo complesso come "fare ricerca" necessiti di una specifica formazione e presa di coscienza dell'impegno che si andrà ad assumere nella conduzione di un protocollo, vanno sicuramente considerati alcuni fattori limitanti attuali:

- L'organizzazione del lavoro nelle strutture in cui opera il MMG;
- L'attività burocratica spesso limitante nella quotidianità del nostro lavoro;
- Le carenze di carattere formativo, metodologico ed etico, nel campo della Ricerca;
- La normativa attuale che prevede procedure farraginose e lente per dare avvio ai processi

di ricerca clinica (non solo nella MG).

▪ **Il ruolo attivo dei MMG**

I progetti di ricerca talvolta non sono trasparenti in tutti gli aspetti scientifici ed organizzativi, evidenziando bene ruoli e funzioni.

Il ruolo dei medici di medicina generale deve essere attivo in tutte le fasi della ricerca. I MMG non desiderano partecipare a ricerche pensate da altri, spesso non finalizzate alla soluzione dei problemi riscontrati nella pratica quotidiana, rivestendo pertanto un ruolo subordinato e meramente ancillare. L'interesse dei medici di medicina generale è principalmente sugli esiti. Sono interessati a soluzioni per i problemi di tutti i giorni, e la loro esperienza suggerisce che raramente la ricerca accademica fornisce tali soluzioni; è importante introdurre la pratica nella ricerca e la ricerca nella pratica.

L'attività di ricerca e l'adozione pratica delle acquisizioni rilevate rientra nell'ambito delle procedure di miglioramento della qualità, agevolate dalle competenze che si acquisiscono imparando a fare ricerca.

Quando i clinici sono coinvolti nelle decisioni riguardanti che cosa indagare, come indagarlo, come analizzare e interpretare i risultati, è più probabile che trovino risultati utili e utilizzabili.

I rapporti economici fra medico ricercatore e finanziatore del progetto devono essere improntati a correttezza e trasparenza e per norma devono essere mediati dal SSN/SSR che accetta e sottoscrive il contratto finanziario e si pone come interfaccia tra medico e finanziatore, concordando con i medici, scelti dall'apposito Albo previsto dalla normativa vigente un compenso congruo rispetto al tempo e all'impegno richiesto.

**3 B - Criticità degli studi osservazionali**

Nell'applicazione delle norme che regolano gli Studi Osservazionali sono emersi talvolta problemi interpretativi per l'assenza di definizioni condivise e di standard di riferimento. Inoltre, mentre il Ministero della Salute ribadiva la necessità di meglio definire tali studi, la situazione è andata complicandosi per specifiche linee guida regionali, difformi tra loro.

Da una ricognizione del Ministero della Salute sugli Studi Osservazionali successiva alla Circolare n.6 del 12 settembre 2002, è risultato che questi studi, compresi quelli svolti in MG, sono da tempo in forte crescita ma spesso vengono criticati e/o non approvati per il mancato rispetto di quanto previsto nelle norme. Le inadempienze più frequenti riguardano i seguenti criteri che caratterizzano gli studi osservazionali: 1) "l'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione..."; 2) "...devono essere definiti in modo univoco e coerente: a) le motivazioni e le ipotesi della ricerca; b) le attese dello studio, c) i criteri di analisi e di interpretazione, d) appropriata analisi statistica"; 3) la sottesa induzione alla prescrizione, poiché relativa a farmaci erogati dal SSN, come configurazione di una spesa farmaceutica ingiustificata.

### **Privacy e ricerca**

Il sovrapporsi di normative di legge sulla privacy e sulla ricerca, causa difficoltà applicative ed ancor più di interpretazione delle stesse. La stessa acquisizione del consenso informato è momento di particolare difficoltà nello svolgimento di una ricerca. Le ricerche in MG utilizzano in maggioranza Banche Dati Sanitarie strettamente consensuali ed anonime con il sistema dei “file appaiati”, con una diffusione dei dati sanitari però sempre in forma anonima.

Il nuovo TESTO UNICO PRIVACY D.Lgs.N.196/2003 condiziona la ricerca attraverso gli strumenti informatici nell’ambito della sicurezza: organizzativa, fisica, logica, prevedendo delle misure minime (art. 34 – 35 ed all.b) irrinunciabili, e delle misure idonee, a discrezione del titolare, come accorgimenti che completano la protezione dei dati. Chi opera in “rete” deve prevedere connessioni sicure e cifrate, un “network” privato per scambio informazioni, un potente ed aggiornato sistema antivirus.

### **Ricerca o marketing?**

La ricerca clinica è prevalentemente finanziata dall’industria, avendone un probabile e legittimo ritorno anche di tipo commerciale.

Sarebbe del tutto legittimo pensare che chi investe nella ricerca ne tragga, poi, i benefici se ciò avviene all’interno di regole rispettose degli utenti finali (i cittadini ed il SSN), dei quesiti reali di salute della popolazione e della proprietà intellettuale dei ricercatori.

Invece, i finanziamenti riguardano soprattutto aree farmacologiche con protocolli e gestione degli stessi che, a volte, si sottraggono ai requisiti della *good clinical practice* creando uno sbilanciamento tra interessi pubblici e quelli dell’industria.

Rispetto a questi investimenti la MG è rimasta sempre cenerentola per vari motivi: incapacità ad organizzarsi per essere promotore delle idee di ricerca, scarsa *compliance*, apparente scarsa affidabilità dei dati raccolti secondo gli standard abituali della ricerca.

E’, quindi, importante la promozione della ricerca indipendente ed è su questa strada che la MG dovrà intradarsi se non vuole commettere errori già fatti.

### **Prospettive**

Un Paese che si rispetti deve “credere” nella ricerca a tutti i livelli. Nello specifico di quella sanitaria, l’aspetto sicuramente da modificare è, nella maggioranza dei casi, il modo di percepire la ricerca: amministratori locali, ASL, autorità regolatorie devono approfondire il massimo impegno per riconoscere anche la ricerca parte integrante dell’assistenza da offrire ai propri cittadini. In parallelo è necessaria una semplificazione normativa; oltre a definire chiaramente il ruolo e le funzioni dei Comitati etici e dell’Autorità competente, sarà indispensabile provvedere ad una rimappatura e riorganizzazione dei Comitati etici locali. La previsione poi di istituire un Comitato etico Unico Regionale potrebbe risolvere le problematiche della ricerca in MG dal momento che tale struttura potrebbe provvedere proprio al rilascio del parere per studi condotti in quest’ambito. Si potrebbe anche pensare di eliminare gli attuali albi (non presenti peraltro in tutte le Asl, come il decreto del 2001 prevedeva). La formazione è un pre-requisito

imprescindibile per chi va ad iniziare uno studio clinico e deve essere focalizzato proprio sul protocollo che andrà ad applicare sui cittadini/pazienti.

L'elaborazione di piani di formazione annuali da parte delle associazioni di categoria potrebbe contribuire in modo significativo e dirimente a preparare la classe medica in modo adeguato per far parte, a tutto titolo, del percorso di continua ricerca nel rispetto delle normative attuali e soprattutto future tenendo sempre al centro dell'attenzione, la massima tutela della persona.

In ogni caso i Medici devono essere formati adeguatamente alla raccolta di dati di qualità. L'AIFA, le Regioni e le ASL dovrebbero promuovere le reti dei medici di MG e stimolare i flussi informativi che queste reti potrebbero generare.

### **Quali ricerche auspicare**

È possibile individuare tre categorie di interesse per la Medicina Generale:

1. La Sperimentazione dei farmaci (fase III e IV) di cui fa parte la farmacovigilanza attiva che richiede un costante rapporto con il SSR, e che serva anche ad un processo dinamico di "*place in therapy*" e di valutazione costo-beneficio.
2. La ricerca vera e propria in medicina generale che riguarda lo studio e la verifica di ipotesi relative ad aspetti specifici della medicina generale, anche in supporto all'innovazione. Tali studi consistono sostanzialmente nella:
  - a. Osservazione, descrizione ed analisi statistica delle malattie (epidemiologia) e dei fenomeni (per esempio manifestazione di bisogni, aspetti sociali e culturali che condizionano la salute, sintomi indistinti e aspecifici, tipi e volumi di attività, ecc.);
  - b. Verifica dell'efficacia di procedure verso altre (per esempio valore predittivo di procedure diagnostiche anche non strumentali, efficacia del *counseling* rispetto a problemi definiti, valutazione di esito di nostre procedure informali, ecc.).
3. La ricerca in ambito organizzativo e management sanitario finalizzata ad individuare nuove forme di erogazione dell'assistenza primaria o a mostrare le evidenze di modalità già consolidate.

In Appendice E sono discusse le caratteristiche principali degli studi clinici di Fase III e IV e degli studi osservazionali in relazione al possibile ruolo del MMG.

### **3 C - Il MMG nel sistema di farmacovigilanza**

Il Codice Deontologico FNOMCeO nella sua ultima versione del 2006, (TITOLO II, Capo IV: "Accertamenti diagnostici e trattamenti terapeutici"), con l'art. 13: "Prescrizione e trattamento terapeutico", indica "*è obbligo del medico segnalare tempestivamente alle autorità competenti, le reazioni avverse eventualmente comparse durante un trattamento terapeutico*", ed all'art 14,

“Sicurezza del paziente e prevenzione del rischio”, recita: “*Il Medico opera al fine di garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente.....omissis.*”

Il medico a tal fine deve utilizzare tutti gli strumenti disponibili per comprendere le cause di un evento avverso e mettere in atto tutti i comportamenti necessari per evitarne la ripetizione...”

Il richiamo chiaro farmacovigilanza adottato dal Codice Deontologico FNOMCeO sottolinea la natura intrinseca di tale attività, complementare alla pratica clinica, posizionandola chiaramente nell’ambito della ricerca farmaco-epidemiologica cui tutti i medici devono collaborare. La farmacovigilanza include non solo le varie attività finalizzate alla descrizione e quantificazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci ma anche le attività di ricerca di Fase IV, sia sperimentali che osservazionali. In effetti il termine farmacovigilanza e ricerca clinica di Fase IV o *post-marketing surveillance* spesso sono usate in modo intercambiabile.

In termini meno estensivi e più mirati la **farmacovigilanza (FV)** consiste nella valutazione del rischio e nel monitoraggio della incidenza di effetti indesiderati potenzialmente/temporalmente associati al trattamento farmacologico.

I quattro obiettivi principali della farmacovigilanza consistono nell’individuare il più celermente possibile nuove *adverse drug reactions* (ADRs), nel migliorare e rendere più adeguate le informazioni su sospette ADRs già note, precisandone l’incidenza e le possibili conseguenze cliniche ed assistenziali, nell’analizzare comparativamente il profilo beneficio-rischio di un farmaco rispetto ad altri farmaci o ad altre tipologie di terapia, nel trasmettere diffusamente tali informazioni per rendere più corretta e adeguata la pratica clinica terapeutica. Tali obiettivi appaiono di vasta portata, e, a ben guardare, coinvolgono molti degli ambiti della buona pratica clinica e molti dei criteri della Medicina Basata sulle Evidenze (*Evidence Based Medicine – EBM*). In effetti, essi riguardano la corretta definizione diagnostica alla luce delle migliori evidenze disponibili nella letteratura medica e dell’esperienza clinica individuale, l’adeguato provvedimento terapeutico in caso di ADR, le analisi di beneficio-rischio, di costo-beneficio e di costo-efficacia di un agente farmacologico, il confronto di tali rapporti con quelli di farmaci consimili, la creazione di banche dati contenenti le informazioni corrette e pertinenti, la disseminazione di tali informazioni al maggior numero di operatori al fine di migliorare la pratica clinica quotidiana.

Altri fattori giocano un ruolo preminente nell’indicare il rilievo della FV per un numero sempre crescente di operatori sanitari e di utenti del sistema sanitario.

#### NORMATIVA EUROPEA DI FARMACOVIGILANZA

E' del 15 dicembre 2010 la nuova normativa europea sulla farmacovigilanza: si tratta della Direttiva UE 84/2010 e del Regolamento UE 1235/2010, a modifica rispettivamente della Direttiva 83/2001 (codice comunitario relativo ai medicinali ad uso umano, attuata in Italia con il D. Lgs. 219/06) e del Regolamento 726/04 (procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e istituzione dell'agenzia europea per i medicinali - EMA). La nuova normativa, che si applicherà a partire da luglio 2012, è stata emanata per rafforzare il sistema di farmacovigilanza, stabilire con più precisione chi (tra Stati membri, titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, operatori sanitari etc) è tenuto a fare

cosa, e consentire più veloce e facile reperimento e circolazione delle informazioni sulle ADRs. Tra le modifiche più significative si evidenziano:

- i) La modifica della definizione di "reazione avversa" da segnalare alle Autorità competenti: non è più solo la reazione avversa conseguente all'uso autorizzato del farmaco, ma anche quella che deriva da usi non conformi a quelli autorizzati (es. sovradosaggio, abuso ed errore medico);
- ii) La previsione di un obbligo di "monitoraggio addizionale" per alcuni farmaci contenuti in un elenco tenuto dall'EMA, in particolare farmaci contenenti nuove sostanze attive, farmaci biologici e biosimilari e farmaci soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC;
- iii) La possibilità di imporre ai titolari di AIC, al momento della concessione della stessa o successivamente, di condurre ulteriori studi sulla sicurezza e/o sull'efficacia del farmaco;
- iv) Il rafforzamento della banca dati *Eudravigilance* in cui vengono raccolte le segnalazioni di sospette reazioni avverse, che possono essere già effettuate anche direttamente dai pazienti;
- v) L'obbligo per ciascuno Stato membro e per ciascun titolare di AIC di adottare un sistema di farmacovigilanza per analizzare le sospette reazioni avverse ed implementare le misure necessarie per minimizzarne il rischio;
- vi) L'istituzione all'interno dell'EMA del "Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza" (PRAC). Le segnalazioni delle reazioni avverse da parte dei pazienti al proprio medico di medicina generale rappresentano, per la Medicina Generale, uno strumento fondamentale che consente di monitorare la fase post-marketing dei medicinali.

### **Invecchiamento, fragilità e incidenza di reazioni avverse**

Nella maggior parte dei Paesi industrializzati la quota di soggetti anziani cresce rapidamente, e parallelamente ad essa cresce il carico sociale di patologie croniche, curabili ma non guaribili, che necessitano di approcci farmacologici complessi, non di rado di politerapia. Il soggetto anziano dunque, soprattutto quando fragile, rappresenta il terreno su cui con maggiore probabilità si devono ricercare e attentamente monitorare reazioni avverse ai farmaci, un terreno che è reso ancora più complesso dall'invecchiamento fisiologico (se non patologico) dei meccanismi metabolici e detossificanti, dall'interazione, non di rado imprevedibile, di numerosi e concomitanti agenti farmacologici, dalle differenze di sesso e di razza.

L'impatto sociale delle ADRs è quindi destinato ad aumentare in termini numerici, ma anche in termini di gravità (in soggetti anziani fragili, come si accennava sopra) ed in termini di costi economici per la società. Il carico di morbilità delle ADRs è notevole, dunque, se si pensa che numerose sono le analisi della letteratura e delle casistiche cliniche che indicano che, su grandi numeri di pazienti ricoverati in ospedale, una quota superiore al 5% viene ammessa proprio per ADRs gravi.

Ancora più impressionante è il carico di mortalità, quando si leggono report aggiornati ed affidabili che segnalano come le ADRs rappresentino addirittura la quarta-sesta causa di morte negli USA, superando in tale funesta graduatoria perfino il diabete mellito.

Tale quadro preoccupante è completato dalle proiezioni a breve termine, che prevedono un aumento generale del numero di casi e di decessi conseguenti ad ADRs.

E' molto probabile, peraltro, che i numeri attualmente disponibili siano sottostimati, dal momento che il sistema di diagnosi, monitoraggio, segnalazione e registrazione di reazioni avverse a farmaci è ancora largamente migliorabile non solo in molti Paesi europei (in primis l'Italia), ma anche in molte aree degli Stati Uniti. In effetti, il tema della sorveglianza intensiva e sistematica delle ADRs è, al giorno d'oggi, al centro di un ampio dibattito e le modalità di implementazione di tale sistema sono ampiamente discusse.

### **Interazioni tra farmaci e incidenza di reazioni avverse**

In MG è pratica quotidiana e peculiare il prendersi cura degli anziani e di pazienti affetti da malattie cronico-degenerative, che sono generalmente anche politrattati e quindi a maggior rischio di reazioni avverse ai farmaci.

Gli studi hanno dimostrato che le reazioni avverse ai farmaci sono due volte più frequenti in media dopo i 65 anni (35) e che il 10-20% di questi effetti conduce all'ospedalizzazione (36). Queste cifre sono verosimilmente sottostimate a causa della sottosegnalazione e della mancata identificazione di numerose reazioni avverse a farmaci, a causa anche di fattori confondenti, e sul loro reale significato clinico ed impatto sulla salute del paziente. Inoltre è stimato che il 30-60% delle reazioni avverse da farmaci sarebbe prevedibile ed evitabile (37).

Nella popolazione degli ultra 65enni, in modo particolare di sesso femminile, numerosi pazienti vanno incontro a manifestazioni cliniche che, una volta effettuata un'accurata diagnosi differenziale, si possono effettivamente definire "sospette reazioni avverse a farmaci", che raramente sono "gravi" e "inattese", anche se talvolta portano ad un ricovero per "cause, sul momento, non conosciute".

Solo il medico che conosce il paziente da molti anni e possiede un archivio documentale dei propri pazienti in cui registra i dati in modo qualitativamente efficiente, conosce ad esempio quanti assistiti nel corso di un anno interrompono o cambiano una terapia antipertensiva o una terapia ipocolesterolemizzante, per disturbi non "gravi", ma fastidiosi e persistenti, o quanti, in particolare anziani, si lamentano di agitazione, incubi notturni, insonnia in seguito ad assunzione di fluorchinolonici.

E' il caso della "tosse" da Ace-inibitori; non varrebbe la pena parlarne dato che è un fenomeno atteso, se poi il medico non usasse al loro posto i molto più costosi Sartani, i quali a loro volta, possono provocare sia "tosse" sia "edema" sia non infrequenti insuccessi terapeutici, se non sono associati a diuretico o se non si aumenta la dose.

Analizzando il problema da un altro punto di vista, è molto più frequente di quanto si pensi l'abbandono volontario della terapia ipolipemizzante, anche in prevenzione secondaria, a causa di "cefalea intensa", "dolori muscolari riferiti come sgradevoli, insopportabili, intollerabili".

Sappiamo dalla letteratura che l'aumento dei livelli di CPK costituisce una reazione avversa comune della terapia con statine e che gli eventi avversi che si manifestano durante la terapia

sono generalmente di media intensità e “transitori”. *Le statine costituiscono una classe farmacologica che può indurre miotossicità con una certa frequenza. La tossicità muscolare indotta dalle statine è dose-dipendente e può essere notevolmente potenziata dall'associazione con altri farmaci. Dati epidemiologici derivati soprattutto da attività di farmacovigilanza indicano che il rischio di tossicità muscolare da statine, e soprattutto di gravi rhabdmiolisi, aumenta significativamente quando ad esse viene associato un fibrato. Ulteriori segnalazioni riguardano l'associazione di statine con beta-bloccanti, diuretici ad azione ipokaliemica, teofillina, terbutalina e barbiturici.*

*Altri fattori di rischio sono rappresentati da squilibri elettrolitici, convulsioni, ipotermia, acidosi metabolica, ipossia, infezioni virali (Epstein-Barr, influenza, coccidie, ecc.) e sostanze d'abuso (alcool, amfetamina, cocaina, LSD, ecstasy, ecc.).*

Tuttavia anche quando si indaga e si temporeggia in attesa di altre analisi, difficilmente nel mondo reale il paziente con “dolori muscolari riferiti come sgradevoli, insopportabili, intollerabili”, accetterà di proseguire la terapia, anche con un valore di CPK modestamente alterato.

Risulta dalla letteratura che l'uso concomitante di FANS e diuretici è associato al raddoppio del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto ai diuretici utilizzati da soli (38).

E che ACE-inibitori, FANS e diuretici, sia individualmente che in associazione, sono coinvolti in oltre il 50% dei casi di insufficienza renale acuta iatrogena segnalati all'Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). In modo più specifico, l'uso combinato di ACE-inibitori, diuretici e FANS (denominato “triple whammy”) è implicato in un numero significativo di segnalazioni di insufficienza renale indotta da farmaci pervenute all'ADRAC (39).

E che tale effetto è stato osservato anche con inibitori delle COX-2 e antagonisti dei recettori dell'angiotensina (“sartani”) (40).

Su questo particolare aspetto, non irrilevante, cosa osserva/conosce la medicina generale?

Quali osservazioni/domande aperte, possiamo/dobbiamo porci?

Le Reazioni Avverse da Farmaci sono nel mondo un'emergenza sanitaria di cui in Italia non c'è ancora una sufficiente coscienza.

## **Il ruolo dell'AIFA**

A livello regolatorio il sistema di farmacovigilanza è interessato prevalentemente al monitoraggio del profilo di sicurezza dei medicinali, con particolare attenzione ai farmaci innovativi. Ogni informazione che riguardi la tossicità, la tollerabilità e la sicurezza di un medicinale confluisce nel sistema di farmacovigilanza nazionale, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) gestita dall'AIFA. La RNF riversa le segnalazioni, previa validazione della qualità e completezza dei dati, nella rete europea *EUDRAVIGILANCE* e nei sistemi di farmacovigilanza di altre Autorità regolatorie, come l'OMS.

L'AIFA, in collegamento con le altre organizzazioni internazionali di farmacovigilanza, oltre a gestire le informazioni che riceve nella rete nazionale di farmacovigilanza, elabora i segnali di allarme e predisponde i provvedimenti che ritiene utili o necessari per proteggere la salute dei pazienti. Inoltre, al fine di migliorare l'efficienza del sistema di farmacovigilanza, svolge funzioni di promozione e di sensibilizzazione alla segnalazione specialmente presso gli operatori sanitari,

proponendo corsi di formazione, campagne di informazione e progetti di farmacovigilanza specificamente mirati alle popolazioni più “fragili” (anziani in politerapia e bambini).

### **3 C 1 - Rilevazione e segnalazione spontanea delle reazioni avverse**

I medici sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengono a conoscenza nell’ambito della propria attività. Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dall’AIFA [art. 132.2, d.lvo. 219/2006]

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse vanno segnalate tramite l’apposita scheda, reperibile sul Portale istituzionale dell’AIFA nella sezione “Sicurezza” tempestivamente, al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza [art. 132.4 d.lvo 219], di cui, anche, sono reperibili i recapiti nella sezione Sicurezza del sito dell’AIFA.

Secondo i dati elaborati dall’AIFA le segnalazioni spontanee da parte dei medici italiani sono molto scarse (*under-reporting*) e l’Italia deve ancora fare degli sforzi per migliorare.

Per sensibilizzare i MMG ad effettuare le segnalazioni spontanee degli eventi avversi sono indispensabili campagne di informazione, progetti specifici di formazione e sistemi di feed-back delle informazioni più rapidi ed efficienti di quelli finora predisposti dalle Autorità regolatorie.

Occorre, innanzitutto, rimuovere le barriere psicologiche che ancora esistono in molti medici, spesso preoccupati di rischiare provvedimenti medico-legali o amministrativo-disciplinari come conseguenza della loro segnalazione. Deve essere chiaro, invece, che la mancanza di segnalazione può costituire elemento di responsabilità anche grave a carico del medico, soprattutto nel caso in cui la mancata segnalazione possa ritardare o impedire l’adozione di provvedimenti capaci di ridurre il rischio per altri pazienti.

Occorre, poi, addestrare il medico ad effettuare un’accurata anamnesi farmacologica, premessa per far emergere l’ipotesi che l’evento patologico che ha portato il paziente alla sua osservazione possa essere riconducibile ad una precedente esposizione a farmaci.

Una buona cultura farmacologica ed un costante aggiornamento professionale sono, quindi, fattori essenziali per poter sospettare una reazione avversa.

L’informatizzazione degli studi medici e l’utilizzo sistematico (obbligatorio) di cartelle cliniche e di ricette mediche elettroniche rappresentano le condizioni strutturali di base per attuare anche sistemi esaustivi di rilevazione degli eventi avversi, nel rispetto del diritto alla riservatezza dovuto ai pazienti.

Il MMG deve abituarsi a segnalare ogni sospetta reazione avversa ai Responsabili di farmacovigilanza della propria ASL. Inoltre deve collaborare nell’eventuale fase istruttoria che anche le aziende farmaceutiche conducono per raccogliere ulteriori informazioni utili a descrivere meglio l’evento avverso e ad identificare un “segnale” il più precocemente possibile.

### **3 C 2 - Programmi di farmacovigilanza attiva e/o intensiva**

Il sistema di segnalazioni spontanee è utile per identificare dei segnali di allarme sulla base di reazioni avverse non ancora note (analisi qualitativa). Non è invece adatto per stimare in modo robusto l'incidenza di una reazione avversa o per stimare il grado di probabilità di nesso causale tra esposizione ed evento (analisi quantitativa).

Sistemi di farmacovigilanza attiva e/o intensiva possono essere attivati con appositi protocolli di studio epidemiologici osservazionali. Come sopra indicato, gli studi di farmacovigilanza attiva possono essere retrospettivi o prospettici. Gli studi caso-controllo generalmente sono retrospettivi, mentre gli studi di coorte sono prospettici.

Progetti di farmacovigilanza attiva ed intensiva perseguono obiettivi conoscitivi talvolta più selettivi, come nel caso di reazioni avverse che comportano l'accesso al pronto soccorso, o mirati a documentare un'ipotesi di nesso causale tra esposizione a farmaci ed insorgenza di una data patologia (es. fibrosi polmonare da amiodarone).

I programmi di farmacovigilanza attiva richiedono la disponibilità di una complessa organizzazione che supporti il progetto di ricerca in ogni sua fase con le necessarie competenze. E' indubbio che il processo di Farmacovigilanza debba essere più sostenuto da parte dei MMG, la cui adesione, a livello nazionale, è, purtroppo, ancora a macchia di leopardo. Tante sono le ipotesi e i progetti che potrebbero migliorare l'adesione della MG, ma qui si vuole evidenziare come cruciale sia il "ritorno" culturale che è ancora sostanzialmente insoddisfatto e quindi da stimolare; altra grande ipotesi di lavoro è la valutazione sistematica delle interazioni tra farmaci, capitolo da declinare almeno per grosse aggregazioni terapeutiche e per farmaci già ricchi di uno specifico "curriculum". Queste ipotesi di lavoro potrebbero facilmente essere sostenute dallo strumento informatico che non dovrebbe però gravare ulteriormente sull'attività del MMG.

### **3 D - La trasferibilità della ricerca sperimentale nella pratica clinica**

#### **a. I bisogni dei pazienti non soddisfatti dalla ricerca sperimentale**

La trasferibilità (o traslazione) dei risultati della ricerca sperimentale nella pratica clinica è problematica per una differenza sostanziale nella finalità sottesa alla ricerca, da un lato, e nella finalità sottesa alla pratica terapeutica, dall'altro.

Infatti, la ricerca clinica (sperimentale) opera per ottenere conoscenze generali delle relazioni causali significative che correlano la somministrazione di un medicinale con i risultati clinici osservati, avendo cura di isolare le cause specifiche (proprietà del medicinale) dalle cause aspecifiche (o placebo). La conoscenza scientifica è rappresentata come tendenza centrale (media o mediana) in una popolazione e con un indicatore di variabilità attorno alla tendenza centrale (deviazione standard, intervallo di confidenza).

L'attività clinica, invece, opera per ottenere il miglior risultato terapeutico auspicabile per ogni singolo paziente, eventualmente utilizzando al meglio le conoscenze generali generate dalla ricerca clinica sperimentale. Tuttavia, le conoscenze scientifiche del profilo di efficacia e sicurezza di un nuovo farmaco sono generalmente molto limitate o minimali, almeno nei primi anni dalla commercializzazione. Infatti, in base alle attuali norme regolatorie, per ottenere l'AIC di un medicinale è sufficiente dimostrare che il rapporto rischio-beneficio ricavabile da studi clinici controllati è accettabile in relazione all'indicazione terapeutica proposta e, in particolare, è sufficiente dimostrare che l'efficacia terapeutica non è statisticamente inferiore a quella di un medicinale di riferimento oppure, quando non vi sia un farmaco attivo di riferimento, che l'efficacia è significativamente superiore a quella del placebo.

In linea generale, il medico utilizza le conoscenze generate dalla ricerca assumendo che il suo paziente attuale appartenga alla stessa popolazione teorica che è stata oggetto di studio mediante campionamento.

In realtà, da un lato, i campioni di pazienti studiati nei *trials* non sono perfettamente rappresentativi della popolazione generale e, dall'altro, non è noto al medico curante quanto le caratteristiche individuali del singolo paziente corrispondano a quelle del campione selezionato per gli studi clinici. Infine, le conoscenze del farmaco sono tendenzialmente limitate e parziali rispetto alle esigenze di individualizzare la terapia per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente e conseguire un efficiente utilizzo delle risorse sanitarie e sociali.

E' noto che la popolazione dei pazienti reali gestiti dai MMG, così come dagli specialisti, può differenziarsi significativamente da quella molto selezionata inclusa negli studi clinici registrativi, ad esempio per età, genere, etnia, condizioni socio-culturali, assetto assistenziale, e soprattutto comorbidità, uso di farmaci o di altre terapie. Molte variabili caratteristiche della popolazione generale non sono state studiate negli studi pivotali che hanno consentito la registrazione del medicinale.

E' non realistico, salvo casi eccezionali, e può essere discutibile sul piano bioetico, trattare con un nuovo farmaco solo i pazienti che presentino caratteristiche analoghe o identiche ai criteri di inclusione-esclusione adottati nei protocolli di ricerca clinica. Ovviamente, quando il paziente abbia tali caratteristiche, è logico attendersi per quel paziente un risultato di efficacia e tollerabilità perfettamente compatibile con i risultati degli studi clinici. Tuttavia, anche in tal caso, le informazioni generalmente disponibili non consentono di prevedere quale sarà l'esito specifico in quel paziente, ma solo la probabilità di tale esito. In altri termini, quando anche il paziente corrisponda ai criteri di inclusione-esclusione del campione studiato sperimentalmente, il medico curante, nel momento di applicare la cura non sa prevedere quale posizione assumerà il suo paziente in ciascuna delle curve di distribuzione che rappresentano gli esiti.

Il problema, in realtà è molto più complesso perché molte sono le variabili che possono incidere sul risultato finale, ognuna con una sua distribuzione entro la quale si colloca il paziente in un punto ignoto, e solo alcune di esse sono state considerate negli studi clinici in base ai quali si forma la dimostrazione del profilo di efficacia e tollerabilità del medicinale.

Il medico, dunque, opera in gran parte "alla cieca" anche quando applica correttamente le indicazioni che derivano dalle prove di efficacia (EBM).

Tale incertezza o limitazione nella capacità di prevedere gli esiti nel singolo paziente può essere molto aumentata nel caso il paziente non corrisponda perfettamente ai criteri di inclusione esclusione del campione studiato.

Ne consegue che l'efficacia reale in una popolazione non selezionata (*effectiveness*) può essere sensibilmente differente (migliore o più frequentemente peggiore) da quella sperimentale (*efficacy*). Analogamente, il profilo di tollerabilità e di sicurezza di un farmaco in una popolazione reale può essere sensibilmente differente (migliore o più facilmente peggiore) da quella stimata negli studi clinici controllati.

In conclusione, il bisogno del singolo paziente di avere una cura ottimale individualizzata non può essere completamente soddisfatto sia per i limiti intrinseci alla conoscenza generata dagli attuali studi clinici controllati e per la relativa carenza di studi traslazionali, sia per la scarsità di metodologie efficaci ed efficienti nel supportare in modo scientifico la individualizzazione dell'uso di un medicinale. L'arte medica, ovvero la sapienza clinica maturata nel singolo medico, è indispensabile per compensare in parte a tale carenza, ma il livello tecnologico raggiunto anche nel campo dei medicinali esige sempre più pressantemente che l'arte medica sia supportata da adeguati conoscenze per ottimizzare il risultato terapeutico nel singolo paziente e ridurre il rischio di reazioni avverse e di danno.

**b. I fattori che possono favorire la trasferibilità delle conoscenze scientifiche nella pratica clinica per un uso appropriato ed efficiente dei farmaci da parte dei MMG**

Il trasferimento o traslazione nella pratica clinica delle conoscenze scientifiche derivanti dalla ricerca sperimentale richiede, da un lato, che si compia un percorso inverso a quello della ricerca, ovvero che si controlli la malattia di un paziente partendo dalla conoscenza delle leggi generali che governano la malattia e la sua terapia, e, dall'altro, che si utilizzino direttamente le conoscenze del comportamento individuale eventualmente acquisite con ricerche cliniche appositamente disegnate.

In tale prospettiva andrebbe ridiscusso e ridefinito il concetto di appropriatezza terapeutica collegandolo in modo esplicito alla capacità/possibilità del medico di fare scelte che nel singolo paziente ottimizzino il risultato nelle dimensioni del beneficio, del rischio e del consumo di risorse.

Comunque, così come non è più accettabile che le scelte "in scienza e coscienza" del medico avvengano esclusivamente sulla base di opinioni personali non adeguatamente fondate su prove, bisogna riconoscere che le prove utili per decidere sul singolo paziente spesso sono inadeguate e in ogni caso la conoscenza delle prove deve essere integrata dall'esperienza e dalla sapienza del medico.

1) Medicina basata sulle prove (EBM)

La medicina basata sulle prove (o *Evidence Based Medicine*) è una metodologia, ormai matura e comunemente accettata dalla classe medica, proposta per attuare scelte terapeutiche appropriate ed efficaci avendo come riferimento irrinunciabile le conoscenze scientifiche acquisite e rielaborate alla luce di un'esperienza clinica ragionata e condivisa.

Strumenti fondamentali della EBM sono le revisioni sistematiche e le meta-analisi degli studi clinici (*Cochrane*) e la classificazione standardizzata della qualità e validità (o rilevanza) delle indicazioni che da tali analisi vengono derivate e proposte come indirizzo alla classe medica.

Tuttavia anche le metanalisi richiedono una valutazione critica dei criteri di inclusione/esclusione degli studi presi in esame.

Le linee-guida più rigorose e robuste spesso adottano i risultati di tali elaborazioni. Tuttavia, su alcuni temi medici rilevanti esiste un proliferare eccessivo di linee-guida, talvolta sviluppate secondo criteri poco trasparenti e/o basate eccessivamente su opinioni piuttosto che su dati scientifici: questa condizione è fonte di confusione e disorientamento piuttosto che di supporto all'uso appropriato ed efficiente dei farmaci. Occorre, quindi, innanzitutto discriminare le linee-guida valide da quelle discutibili. Gli strumenti della EBM contribuiscono in modo sostanziale a tale operazione.

La EBM, pur rappresentando un notevole progresso per risolvere il problema del trasferimento delle conoscenze scientifiche alla pratica clinica, presenta ancora limiti che vanno compresi. Infatti, la medicina basata sulle prove (EBM) e le linee-guida fondate sulle prove utilizzano come riferimento, per indicare l'efficacia e la tollerabilità di un medicinale, i parametri statistici rappresentativi del comportamento medio (o tendenza centrale) nella popolazione. Analogamente, anche le indicazioni sulla convenienza economica basata sulle analisi di costo-efficacia riguardano un trend medio.

L'applicazione rigida ed acritica dei valori medi di efficacia, tollerabilità e convenienza per selezionare farmaci da prescrivere, ovvero per includere o escludere medicinali dal prontuario terapeutico (nazionale, regionale, ecc.) può comportare, come esito problematico, difficoltà di accesso che possono apparire, e talvolta sono, inique o almeno discutibili agli occhi del medico curante e/o del paziente. Due condizioni sono di rilevante interesse e meritano una diversa attenzione rispetto a quanto normalmente avviene:

- I. I vincoli che riducono la libertà di scelta tra medicinali equivalenti ed anche tra principi attivi diversi ma capaci di indurre risultati terapeutici equivalenti in una data indicazione, avendo assunto come postulato che l'equivalenza media sia da interpretare anche come equivalenza terapeutica individuale.

La disponibilità di molti medicinali che, secondo le analisi attuate con i classici strumenti del confronto statistico, appaiono terapeuticamente equivalenti (quindi tra loro intercambiabili o addirittura sostituibili dal farmacista), dovrebbe essere considerata non solo e non tanto come un'opportunità di risparmio, ma soprattutto una ricchezza di risorse capace di garantire un più ampio spettro di risposte individuali e di aumentare la possibilità di trattare soggetti che non rispondono ad un medicinale o che rispondono con una reazione avversa: poter cambiare il medicinale che presenta problemi di efficacia o tollerabilità con uno equivalente della stessa classe terapeutica spesso risolve questo tipo di difficoltà.

- II. Il criterio di condizionare la rimborsabilità (quindi l'accesso al farmaco) ad un *cut-off* convenzionale stabilito sulla base di interpretazioni di analisi farmacoeconomiche, come nel caso delle statine.

L'analisi farmaco-economica analizza la funzione complessa che correla il costo al beneficio di progetti terapeutici alternativi e propone scelte basate sul criterio di convenienza (ovvero ottenere, con le scarse risorse disponibili, il massimo beneficio sanitario per la popolazione che presenta un bisogno), avendo come riferimento una soglia massima di costo per unità di beneficio ottenibile, la così detta *willingness-to-pay* (WTP) stabilita a priori per garantire un'equa accessibilità alle cure e la sostenibilità economica del sistema sanitario. Il criterio di equità adottato in questo contesto, tuttavia, pur avendo una precisa razionalità in quanto tende ad ottenere il massimo beneficio per la collettività, può comportare soluzioni conflittuali con l'interesse del singolo paziente e può non corrispondere all'idea di equità di accesso

maggiormente diffusa nel comune sentire, basata sulla priorità del valore della singola persona rispetto al valore della collettività. Il problema assume dimensioni più evidenti quando il medicinale viene usato in prevenzione secondaria e talvolta primaria di malattie o condizioni di rischio che presentano prevalenze o incidenze elevate. Il livello di rischio da prevenire è inversamente proporzionale, secondo una funzione non lineare, con il numero di soggetti che presentano il rischio e, pertanto, le analisi farmaco-economiche evidenziano che il costo per unità di beneficio raggiungibile con la prevenzione cresce esponenzialmente in funzione inversa al livello di rischio, talvolta raggiungendo e superando la soglia della WTP considerata compatibile in una data società.

### Individualizzazione delle terapie

Le osservazioni sopra esposte evidenziano come il trasferimento o traslazione delle conoscenze scientifiche alla pratica clinica non possa evitare di considerare la individualizzazione (o meglio la personalizzazione) dei trattamenti come processo inevitabile per ottimizzare la risposta ai bisogni del singolo paziente nell'ambito dell'appropriatezza e realizzare contemporaneamente il miglior utilizzo possibile delle scarse risorse.

Una efficace traslazione dei dati della ricerca sperimentale alla pratica clinica richiede altra ricerca clinica attuata, tuttavia, con un approccio epistemologico differente finalizzato ad ottenere gli strumenti conoscitivi adeguati per gestire in modo ottimale il singolo paziente nelle sue attuali condizioni, piuttosto che semplicemente applicare alla pratica un generico modello di paziente medio talvolta abissalmente lontano da quello reale.

Alcune metodologie sono state proposte per affrontare e tentare di risolvere il problema della individualizzazione delle terapie farmacologiche e risultano alcune mature, altre ancora in via di sviluppo:

- I. Monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM), basato sul presupposto, verificato solo per pochi farmaci, che esista una correlazione statistica semplice tra concentrazione plasmatica del farmaco ed efficacia/tossicità, correlazione utilizzabile per individualizzare la posologia e migliorare il rapporto rischio-beneficio. Questa metodologia, dopo un periodo di grande sviluppo ha vissuto una fase di assestamento ed oggi viene utilizzata per un numero limitato di farmaci generalmente caratterizzati da un basso margine di maneggevolezza.
- II. Identificazione ed utilizzo di *biomarkers* (genetici, immunologici, ecc.) che siano stati validati come predittori efficienti di risposta positiva o negativa ad un dato farmaco. Si tratta di un campo di indagine in pieno sviluppo, molto promettente, ma che, tranne rare eccezioni, non ha ancora fornito molte occasioni per migliorare l'uso dei medicinali.
- III. Analisi di popolazione ed identificazione, mediante analisi statistiche multivariate, dei principali fattori che giustificano la variabilità della risposta clinica in una popolazione. Si tratta di una metodologia analoga a quella utilizzata per identificare, ad esempio, i fattori predittivi del rischio CV in una popolazione. Può essere complementare (o indispensabile)

per dimostrare l'utilità di *biomarkers*. Questo tipo di indagine di popolazione è stata sviluppata principalmente in studi di farmacocinetica-farmacodinamica, talvolta collegato al tema del TDM. Si prevede che tale metodologia applicata direttamente alla pratica clinica normale possa fornire strumenti efficaci ed efficienti per l'individualizzazione delle terapie. Occorre, tuttavia, raccogliere sistematicamente ed elaborare opportunamente le informazioni cliniche che i medici ogni giorno raccolgono: l'uso di tecnologie informatiche e di reti collaborative è essenziale. Dall'analisi dei dati condivisi di una popolazione di pazienti si possono ricavare i fattori predittivi che giustificano la variabilità interindividuale ed intraindividuale ed utilizzarli per l'ottimizzazione individuale delle terapie.

Per ottenere informazioni utili ad attuare strategie terapeutiche individualizzate tendenti ad un livello di appropriatezza ottimale si possono prospettare alcune tipologie di ricerche cliniche attuabili dai MMG nel corso della loro attività quotidiana. In linea generale tali ricerche non prevedono un approccio sperimentale, ma solo osservazionale. In alcuni casi tuttavia, il disegno può prevedere misure di alcuni parametri clinici o laboratoristici aggiuntivi, ma senza modificare la normale condotta e le scelte del medico. Sotto il profilo normativo queste aggiunte (es. un prelievo ematico, un test genetico) possono far classificare il protocollo come sperimentale, anziché osservazionale, anche se i criteri di scelta dei farmaci e la gestione complessiva del paziente è lasciata totalmente alla discrezionalità del medico.

### **c. Ruolo dell'AIFA nel processo di traslazione delle conoscenze scientifiche nella pratica clinica dei MMG**

L'AIFA può influire sul processo di traslazione delle conoscenze scientifiche nella pratica clinica dei MMG mediante:

- I. L'adozione di norme che vincolano la prescrizione e/o la distribuzione e/o la rimborsabilità all'osservanza di parametri selettivi o limitativi ritenuti essenziali per un uso appropriato ed efficiente di un medicinale. Finalizzate, almeno in parte, a svolgere tale funzione sono le seguenti strategie adottate dall'AIFA:
  - a. le Note AIFA
  - b. i Registri di Monitoraggio AIFA
  - c. le liste dei farmaci ammessi alla rimborsabilità ex L. 648/96, incluse le liste degli *off-label*.

Le limitazioni imposte da questi strumenti spesso fanno riferimento ai criteri di inclusione-esclusione adottati negli studi clinici di riferimento. In tal caso la funzione essenziale è quella di richiamare l'attenzione del medico prescrittore sulle conoscenze scientifiche robuste, evitando usi allargati su soggetti per i quali la previsione di risultato è incerta. Questo tipo di limitazione comporta un controllo efficace della spesa, ma talvolta introduce problematiche di equità nell'accesso, soprattutto nel caso di farmaci innovativi approvati con dati non esaustivi. Due principi bioetici sembrano competere talvolta: 1) la massima garanzia (su base statistica) di

produrre i benefici attesi e di limitare i danni, selezionando molto i pazienti che possono avere accesso al farmaco; 2) pari opportunità di soddisfare le attese di cura in una condizione caratterizzata comunque da un elevato grado di incertezza degli esiti.

- II. Il finanziamento e/o la realizzazione di progetti di ricerca orientati alla definizione di strategie efficaci ed efficienti di individualizzazione delle terapie.

L'AIFA ha la possibilità di finanziare un consistente numero di progetti di ricerca indipendente. Particolare attenzione è stata dedicata finora ai temi del confronto testa-testa tra farmaci destinati ad una medesima indicazione ed alla necessità/opportunità di ottenere risultati di confronto da studi di equivalenza e/o superiorità terapeutica. Questo tipo di ricerca è certamente utile ed importante per meglio supportare le indicazioni elaborate dalla EBM e migliorare il corretto posizionamento dei vari medicinali nell'armamentario terapeutico del medico (*place in therapy*), ma elude il tema della individualizzazione della terapia.

Per raggiungere l'ottimizzazione dei risultati terapeutici ed economici mediante l'individualizzazione della terapia è indispensabile studiare questo tema direttamente con adatte metodologie e sviluppare strategie che rendano applicabili tali conoscenze nella pratica clinica quotidiana. Due filoni di studio sono oggi certamente rilevanti e meritevoli di finanziamento:

- a. Lo studio della efficacia ed efficienza predittiva di *biomarkers* (genetici, umorali, immunologici, ecc.). Questo tipo di studi in genere richiede disegni sperimentali, coinvolgimento di laboratori specialistici e costi elevati.
- b. Lo studio dei cofattori che giustificano la variabilità della risposta ad un farmaco in una popolazione di pazienti reali e non selezionati. Questo tipo di studi può avere un disegno osservazionale, richiede la messa in rete delle informazioni cliniche, e tecniche di analisi statistica multivariata. In minima parte i dati ottenuti con i registri AIFA possono originare indicatori utilizzabili successivamente per predire i risultati del trattamento. Si ritiene necessario approntare specifici progetti di studio finalizzato alla definizione di indicatori di *outcome* semplici ed applicabili nella normale pratica quotidiana.

- III. La predisposizione e realizzazione di programmi di informazione e di formazione finalizzati alla diffusione nella pratica clinica delle metodologie proprie della EBM e all'introduzione di altre innovative metodologie capaci di favorire l'individualizzazione della terapia mediante l'uso di *biomarkers* e/o di altri fattori predittivi della risposta al farmaco.

#### 4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E PROPOSTE

##### **Attualità ed ipotesi per una nuova collaborazione tra la Medicina Generale e l'AIFA**

Nel tentare un'analisi di un percorso collaborativo tra la MG e l'AIFA è bene provare a fotografare il contesto in cui ci muoviamo, i cui elementi condizionano in modo rilevante entrambe le realtà. Ancor prima di analizzare gli aspetti che potremmo definire legislativi e normativi è bene "leggere" gli elementi culturali e socio-economici che ne sono alla base. Demandando ad altri documenti un'analisi approfondita di questi aspetti, potremmo dire che la questione fondamentale è chiarire che tipo di "salute", tramite il bene farmaco, vogliamo offrire ai nostri cittadini e con quali modalità. E' chiaro che al primo quesito potremmo rispondere in modo sintetico e semplicistico: "la massima e la migliore possibile". Per tentare di dare una risposta al secondo, ben più complesso quesito, dobbiamo entrare nel tema fondamentale del rapporto tra Medicina e Paziente, sempre più declinato secondo le regole delle "strumento" Appropriatezza, come l'altra faccia dell'Efficienza. Tutto questo sembra più che razionale, più che condivisibile, se non fosse che il termine "appropriatezza", nessuno sa con esattezza cosa significhi. Sono tre almeno i significati di fondo cui fare riferimento: "*propriety*", "*appropriatezza*" e "*appropriateness*".

Probabilmente sia "*appropriatezza*" che "*appropriateness*", termine inglese che si rifà, diversamente dal nostro, ad un rapporto benefici/rischi, sono la traduzione di "*propriety*", le cui regole in medicina dovrebbero essere quelle che definiscono il comportamento giusto tra medico e malato.

Il sostantivo "Appropriatezza" però, per come viene usato in Italia e per come è descritto nel piano sanitario nazionale, è una parola impiegata in modo nuovo, quasi una specializzazione nella valutazione del rapporto benefici e costi. Il concetto di "appropriatezza", può apparire quindi come un'invenzione semantica ma soprattutto come un'operazione politica culturale; un procedimento clinico per valutare il rapporto tra i suoi costi e la sua efficacia (o benefici), ove può emergere un'evidente riduzione: il medico come soggetto appropriato è sostituito dal "procedimento", e il malato, come l'altro soggetto appropriato, è sostituito dai "dati" sui benefici e sui costi.

In pratica i comportamenti dei soggetti di una relazione clinica sono ridotti e sostituiti dai loro effetti strumentali, per cui l'idea di giustizia che regola gli atti e le azioni è, di fatto, sostituita con quella di rispondenza economica (ciò che è economicamente giustificato è giusto) che lega il procedimento clinico alla valutazione dei benefici subordinandoli alla valutazione dei costi.

Per il malato si rischia sempre più non di avere ciò che è giusto che lui abbia in rapporto alle sue necessità cliniche ma, rispetto alle stesse necessità, di avere solo ciò che è clinicamente ed economicamente giustificato da parametri di riferimento, quasi esclusivamente, statistico-economici.

Dobbiamo convenire che l'idea di appropriatezza, almeno nel nostro paese, insieme a quella di evidenza, di efficienza, di obiettività, sono le nuove "ragioni tecniche" che disegnano l'atto medico.

La famosa lotta agli sprechi, alle inutilità, alle improprietà, ma anche i DRG, i criteri per l'appropriatezza, le note limitative, gli incentivi alle prescrizioni più economiche, le linee guida, i protocolli diagnostici, ecc., si possono considerare, sotto un certo aspetto, come atti di

“demedicalizzazione”, volti a tagliare quote di medicina considerate (spesso a torto, altre volte a ragione) superflue o ingiuste.

Pur riconoscendo la necessità di una maggiore attenzione all’atto medico, nonostante i grossi passi avanti realizzati dalla classe medica, è sempre più evidente come il fenomeno distorsivo della “tecnica” che da “strumento” diventa “fine”, produrrà una reale demedicalizzazione, i cui costi sono decisamente molto più alti rispetto a quelli della cura. Purtroppo, oggi si rischia sempre più di demedicalizzare la medicina per risparmiare ma non per reinvestire in cura e prevenzione.

Va fortemente considerato come la “*propriety*”, in medicina, veda nei mezzi quali: prestazioni, terapie, esami diagnostici, ecc, degli strumenti per raggiungere degli scopi clinici, mentre l’appropriatezza possa vedere nelle tecniche di controllo della *propriety* il proprio fine.

La *propriety* è un problema dei medici i quali scelgono ciò che è giusto dentro un’etica e una scienza che considera ciò che è giusto anche come economicamente giustificato. L’appropriatezza è un problema degli amministratori, cioè di tecnici specializzati nelle valutazioni economico-sanitarie, che “amministrano” le scelte dei medici dentro una razionalità che considera il giusto non come automaticamente giustificato sul piano economico.

Estremizzando non si tratta solo e tanto di togliere ai medici delle facoltà, ma di scavalcarli, perché incondizionabili, sul piano etico e morale, in quanto il loro “statuto” è incondizionabile e quindi per definizione, costoso.

Le politiche di razionamento, implicite ed esplicite, che si sono applicate sono sostanzialmente politiche di demedicalizzazione senza che tuttavia siano sostituite da altre organiche politiche per la salute.

Per tentare di correggere questa rotta, bisogna cambiare impostazione ed atteggiamento, considerando la medicina generale come un partner di eccellenza, capace di gestire, nell’interesse del paziente, il bene farmaco, e non solo, anche innovativo, pur nel rispetto della sostenibilità del Sistema.

In un contesto dove è rilevante il problema della trasferibilità delle Migliori Evidenze, per quanto riguarda il farmaco, dalla ricerca (vedi i *Trials* clinici) alla pratica clinica, dove c’è sempre meno chiarezza tra i temi dell’appropriatezza prescrittiva e della sostenibilità economica, tra ruolo del SSNazionale e SSRegionale, questa collaborazione è una grande opportunità, che potremmo ritenere “naturale” e “fisiologica” per una migliore fruibilità del farmaco, da parte del cittadino, sui temi della “appropriatezza”, della sicurezza e sorveglianza degli effetti avversi, della valutazione del corretto posizionamento in terapia dei farmaci, della comunicazione.

Per entrare nello specifico delle tematiche che possono essere affrontate per recuperare e promuovere le potenzialità della MG, dobbiamo tener conto che:

- Nei prossimi anni si consoliderà il percorso di generificazione di quasi tutti i farmaci in uso da parte della MG;
- Assistiamo ad una riduzione di nuovi farmaci dalle linee di ricerca;
- L’ineluttabilità della scarsità delle risorse disponibili sino ad una nuova politica di contingentamento verso “valori economici” certi e fissi.

Si rende quindi necessario pensare a costi terapia/patologia e omogeneizzazione del valore economico dei farmaci per impiego terapeutico e risultati attesi/ottenuti.

Nell'ambito delle innovazioni farmacologiche/nuove tecnologie, il ruolo della MG è prossimo ai livelli di guardia e poco più in là del non ritorno. Se non interveniamo con alcun cambiamento, cioè non effettuiamo interventi culturali ed organizzativi, l'evoluzione più probabile della MG è verso un ruolo di medicina dedicata a soddisfare il bisogno attraverso tecnologie sanitarie di costo contenuto: farmaco generico, consigli ed educazione sanitaria, etc. Recuperare con troppo ritardo il "gap" culturale ed organizzativo potrebbe costare troppo alla Categoria e quindi al cittadino in termini di qualità dell'assistenza. In particolare la MG potrebbe collaborare alla valutazione del valore delle nuove terapie, ed il loro orientamento verso:

- Indicazioni rappresentate da bisogni assoluti o bisogni residuali;
- Popolazioni selezionate fenotipicamente o genotipicamente;
- Variabili clinicamente rilevanti;
- Confronti basati sull'approccio di superiorità verso la terapia di riferimento.

E' evidente che la MG dovrà essere disponibile a collaborare utilizzando tutti quegli strumenti che in modo temporaneo o continuativo potranno essere previsti per l'accesso alla prescrizione di un farmaco; in pratica utilizzare i Registri AIFA, i Piani Terapeutici, e quanto previsto per gestire in sicurezza un farmaco e/o valutarne caratteristiche ed esiti d'uso.

Per recuperare il tempo perso nello sviluppo delle Nuove Tecnologie, altro ambito dove il MMG rischia di essere tagliato fuori, lo stesso dovrà, da subito, proporsi come professionista informato in grado di orientare e consigliare il paziente e dialogare con lo specialista che utilizza o propone la nuova tecnologia; in particolare per quanto riguarda: Anticorpi Monoclonali di II Generazione, Vaccini Terapeutici, Test Genetici Predittivi del Rischio di Malattia, Test Genetici Predittivi di Risposta al Farmaco o Test Farmacogenetici.

Per quanto riguarda la Ricerca, quella primaria in Medicina Generale, avviata in Italia nel 2001, è stata limitata negli aspetti di incentivazione previsti invece per la medicina specialistica. Sicuramente più consone alla MG la Ricerca secondaria, rappresentata da: revisione di esperti, revisioni sistematiche, meta-analisi, conferenze di consenso oppure di HTA, e la terziaria che è rappresentata dalla valutazione dell'impatto delle decisioni basate sui risultati della ricerca primaria e secondaria nei confronti degli esiti clinici, economici ed umanistici in una popolazione. Appaiono quindi sicuramente grosse le opportunità offerte dai programmi della Ricerca No-Profit dell'AIFA rivolti, per motivi istituzionali, più agli aspetti clinici e di HTA dell'uso dei farmaci, anche se ad oggi appare relativamente modesto il ruolo svolto dalla MG.

Di seguito vengono riportati i punti che si ritengono meritevoli di una riflessione e di un dibattito.

1. La MG (o primo livello) deve essere riportata al centro dell'assistenza sanitaria, momento di sintesi ed integrazione di ogni atto specifico, incluso quelli che richiedono ricoveri ospedalieri o consulenze specialistiche. Anche quando (tra)scrive una prescrizione di uno specialista il MMG investe una sua specifica responsabilità e questa attività professionale qualificante non può essere considerata solo come un filtro burocratico.

Le norme o regole predisposte dalle Autorità Regolatorie dovrebbero favorire questa evoluzione, avendo presente le attuali difficoltà che derivano soprattutto da alcuni principali fattori:

- a. Enorme sviluppo delle scienze e tecnologie biomediche, diventate pervasive e dominanti su ogni atto medico;
  - b. Radicale trasformazione culturale della medicina, caratterizzata da un sostanziale abbandono della dimensione umanistica, con estrema difficoltà ad integrare nell'atto medico il necessario e irrinunciabile atteggiamento del "prendersi cura" in modo integrale dei problemi della singola persona;
  - c. Crescente separazione della medicina specialistica dalla MG soprattutto per quanto riguarda l'uso di farmaci innovativi;
2. Per favorire il processo di riportare al centro dell'assistenza il MMG la nostra proposta indica la via della convergenza tra nuova assunzione di responsabilità della classe medica e nuova elaborazione del sistema di regole dell'AIFA.
  3. I MMG si impegnano a migliorare la loro capacità di attuare percorsi razionali, eticamente fondati ed economicamente sostenibili:
    - a. Utilizzando percorsi formativi specifici, autorevoli e indipendenti;
    - b. Adottando sistemi di autovalutazione dei risultati;
    - c. Accettando sistemi di verifica dei risultati e dei livelli di efficienza raggiunti, eventualmente predisposti dall'AIFA e/o dal SSN;
  4. L'AIFA si impegna a rivedere l'impianto delle regole che vincolano la prescrizione dei farmaci da parte dei MMG:
    - a. Eliminando, ove possibile, le norme che hanno un senso prevalentemente burocratico;
    - b. Incentivando la responsabilità del singolo medico al quale non può essere sottratta neppure quando vi siano evidenti esigenze economiche;
    - c. Semplificando la classificazione dei medicinali per quanto riguarda la fornitura e dispensazione.
  5. L'AIFA si impegna a predisporre ed eventualmente realizzare:
    - a. Programmi di aggiornamento sui farmaci;
    - b. Sistemi di informazioni aggiornate ed accessibili;
    - c. Programmi di ricerca finalizzati al miglioramento dell'assistenza di I livello;
    - d. Programmi di farmacovigilanza attiva;
    - e. Attuazione di reti di collaborazione per monitorare la salute in relazione all'uso dei farmaci ed al consumo di risorse sanitarie;
  6. L'AIFA attua controlli centrali sulla prescrizione dei farmaci e sull'appropriatezza d'uso:
    - a. Utilizzando le ricette elettroniche;
    - b. Adottando sistemi e criteri di valutazione condivisi con i MMG;
    - c. Fornendo in ritorno i risultati delle valutazioni per incentivare l'autovalutazione tra pari.

Tutto questo rappresenta le fondamenta di un processo che riteniamo sia ineluttabile se vogliamo che la medicina sia realmente al servizio del cittadino e che il SSN sia realmente equo e solidaristico, principi che ci hanno comunque garantito pur nel condizionamento delle risorse, un SSN che ben pochi paesi nel mondo si possono vantare di avere.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yates JW. Comorbidity considerations in geriatric oncology research. *CA Cancer J Clin* 2001; 51 (6): 329-336.
2. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study and Aging Working Group. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26 (5): 995-1002.
3. Di Bari M., Virgilio A., Matteuzzi D., Inzitari M.,Mazzaglia G., Pozzi C. et al. Predictive validity of measures of comorbidity in older community-dwellers. The ICARe Dicomano Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 210-216.
4. Abete P., Testa G.,Della Morte D., Mazzella F.,Galizia G., D'Ambrosio D.,Visconti C., Gargiulo G., Cacciatore F., Rengo F.. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical features. *G. Gerontol.* 2004;52:267-272.
5. Giordano A., Rozzini R., Trabucchi M. La fragilità nell'anziano: una prospettiva clinica *G Gerontol* 2007;55:2-6.
6. Linee guida per la valutazione multidimensionale dell'anziano fragile. *Giornale di Gerontologia* 2001; 49 (suppl. 11).
7. A.I.F.A. L'uso dei farmaci in Italia: Rapporto OsMed 2010.
8. Health Search VI Report Anno 2009-2010.
9. Immigrati e assistenza sanitaria. *Rivista Monitor*, Numero 18 del 2006.
10. Agenzia Parlamentare per l'informazione politica ed economica. Immigrazione: Pasini, cresce allarme sanitario per popolazione italiana. Articolo del 28 Marzo 2011 redatto da Walter Pasini, Direttore Centro Travel Medicine and Global Health.
11. Dizionario Multilingue per il Medico di Famiglia. 2007. Editeam Sas - Gruppo Editoriale.
12. Baker R, Mainouslii AG, Pereira Gray D et al Exploration of the relationship between continuity, trust in regular doctors and patient satisfaction with consultations with family doctors *Scand. J. Prim .Health.Care* 2003;21:27.
13. Hantho A, Jensen L, Malternol K Mutual understanding: a communication model for general practice *Scand.J. Prim. Health Care* 2002;20:244.
14. Emanuel EJ et al *JAMA* 1992; 267(16): 2221-2226.
15. Mario Capunzo. <http://pechitone3medicina.splinder.com/post/13982521>).
16. G Elwyn, A Edwards, M Wensing, K Hood, C Atwell, R Grol Shared decision making: developing the OPTION scale for measuring patient involvement *Qual Saf Health Care* 2003;12: 93-99.
17. Fontanesi S , Goss C. Il coinvolgimento del paziente nelle decisioni terapeutiche. *Analisi di 235 consultazioni nella medicina generale. Società Italiana di Medicina Generale*, 2006; 3: 5-6.
18. Krousel-Wood MA, Muntner P, Morisky DE et al. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the Cohort study of medication adherence among older adults (CoSMO) *Med Clin North Am* 2009; 93(3):753-769.
19. McHorney CA, Gadkari AS Individual patients hold different beliefs to prescription medications to which they persist vs nonpersist and persist vs nonfulfill. *Patient Preference and Adherence* 2010; 4: 187-195.
20. Chassin MR et al, Santa Monica: RAND Corporation, 1986.
21. Cribb A, Barber N, Prescribers, patients and policy: the limits of technique. *Health Care Anal* 1997; 5: 292-298.
22. Fialová D et al, Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-1358.
23. Beers MH et al, Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.

24. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JM, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24).
25. Beers MH, Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
26. Burt C.W. National trends in use of medications in office-based practice, 1985-1999. *Health Aff (Millwood)* 2002; 21(4): 206-214.
27. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony d. STOPP (screening tool of older person's prescription) and START ( screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46:72-83.
28. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *BJCP* 2009; 68(6):936-947.
29. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Bers'criteria. *Age and Ageing* 2008; 37:96-101.
30. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Personsons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Aging* 2008; 37:673-679.
31. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reaction among in-hospital patients 65 years or older : the Gerontonet ADR risk score. *Arch Intern Med* 2010; 170:1142-8.
32. Moore C. et al, *J Gen Intern Med*. 2003;18:646-651.
33. Kriplani S, LeFevre F, Phillips C O et al. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians, *JAMA* 2007; 297(8): 831-841.
34. Motamedi SM, Posadas-Calleja J, Straus S et al The efficacy of computer-enabled discharge communication interventions: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2011 Jan 24. [Epub ahead of print]).
35. Bégaud B et al. Does age increase the risk of adverse drug reaction? *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 548-552).
36. Doucet J et al. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé: épidémiologie et prévention. *La presse médicale* 1999; 28: 1789-1793.
37. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et Société* 2002; 103: 93-103.
38. Heerdink ER, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1108-1112).
39. ADRAC, Thomas M. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs - the triple whammy. *MJA* 2000; 172: 184-185.
40. Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC. COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. *MJA* 2000; 173: 274 - corr. *MJA* 2000; 173: 504.
41. American geriatrics society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel*.

## APPENDICE A

### Fattori della *compliance* della Terapia

Tra gli elementi principali della non aderenza troviamo:

1. autoriduzione della posologia
2. sospensione dei farmaci
3. abbandono dei suggerimenti avuti dal medico.

I principali fattori, che condizionano l'adesione alle prescrizioni mediche, sono:

a) per quelli relativi al Paziente

1. sesso
2. età
3. condizioni economiche
4. livello culturale
5. vita in famiglia o da solo
6. non accettazione della malattia
7. malattia considerata ineluttabile

Ulteriori elementi inerenti il Paziente

8. La Soddisfazione del Paziente per i Trattamenti Passati. è stata proposta come uno dei fattori determinanti del comportamento di *compliance* (Ley, 1982).
9. Comorbidità Psichiatrica. La presenza di disturbi psichiatrici (come depressione maggiore, disturbi bipolari, schizofrenia, demenza, abuso di alcol e di sostanze) può aumentare la probabilità di *non-compliance*, al contrario i pazienti le cui inabilità fisiche sono causate dalla malattia risultano essere solitamente più complianti.
10. Deficit Cognitivi. Esistono pochi studi che indagano la relazione tra le funzioni cognitive e l'aderenza alle terapie farmacologiche; per molto tempo si è assunto che il deterioramento delle funzioni cognitive a causa del normale invecchiamento contribuisse alla *non-compliance* (Nikolaus et al., 1996).

b) per quelli relativi alla terapia farmacologica

1. via di somministrazione
2. numero dei farmaci
3. quantità di farmaci
4. eccessive restrizioni dietetiche

c) per quelli relativi al "rapporto medico-paziente"

- 1) rapporto non fiduciario del paziente

- 2) scarsa empatia del medico
- 3) terapia imposta dal medico, non condivisa e non accettata dal paziente

Molto ruolo viene dato:

a) agli atteggiamenti del Medico:

- 1) Era veramente necessaria una terapia farmacologica?
- 2) Il farmaco come “terminator”
- 3) Il medico compiacente
- 4) La competizione
- 5) Quando non si verifica se l'altro ha compreso
- 6) La reazione alla mancata aderenza terapeutica

b) agli atteggiamenti del Paziente:

- 1) Il paziente che si “affida troppo”
- 2) Il paziente “diffidente”
- 3) Il farmaco come “surrogato”
- 4) “Paura della terapia cronica”

c) ai fattori del SSN territoriale:

- 1) burocrazia
- 2) facilità di accesso
- 3) tempi delle liste di attesa
- 4) frequenza dei contatti
- 5) costi delle terapie non solo farmacologiche

## APPENDICE B

### Meccanismi dell'interazione tra farmaci

Le interazioni tra farmaci si possono verificare a livello biofarmaceutico, farmacocinetico e farmacodinamico.

L'interazione biofarmaceutica avviene con meccanismi diretti di natura chimica (es. neutralizzazione di un acido con una base) o chimico-fisica (es. adsorbimento) e può realizzarsi in ambiente esterno (es. flacone) o interno dell'organismo (es. tratto gastrointestinale).

L'interazione farmacocinetica avviene a livello di uno o più processi elementari di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) e coinvolge sistemi e funzioni biologiche: vie di assorbimento e di escrezione, barriere biologiche, quali sistemi di trasporto attivo e selettivo, enzimi.

Considerando la somministrazione per via orale, le interazioni tra farmaci possono verificarsi direttamente nello stomaco o nel lume intestinale, o durante la fase di assorbimento, nella fase di trasporto nel sangue, nella fase di distribuzione ai vari organi bersaglio, nella fase di metabolismo (principalmente a livello epatico) e infine nella fase di eliminazione (principalmente da parte delle vie biliari e dei reni).

Le interazioni più diffuse, o meglio quelle più studiate, sono di tipo farmacocinetico e si verificano solitamente a livello di metabolismo dei farmaci, ossia a livello epatico.

L'interazione farmacodinamica avviene a livello del legame con il recettore o del sistema di trasduzione del segnale o del sistema di regolazione dell'espressione del recettore/accettore.

L'interazione può essere di tipo competitivo e seguire la legge d'azione di massa, oppure di tipo non competitivo. Casi particolari di interazioni tra farmaci sono quelli che hanno come meccanismo l'inattivazione del recettore stesso per la formazione di un legame irreversibile con il recettore da parte di uno dei farmaci associati.

L'interazione farmacodinamica può manifestarsi anche in modo dissociato dalla presenza dei farmaci interagenti: è il caso in cui le modificazioni indotte da un farmaco persistono indipendentemente dalla presenza del legame con il recettore.

Determinanti genetiche ed eventuali polimorfismi genetici possono condizionare le modalità di interazione e le relative conseguenze. In particolare, la probabilità e la gravità di una reazione avversa da interazione possono essere aumentate o ridotte in funzione della presenza di varianti genetiche capaci di condizionare l'espressione e l'attività degli enzimi, dei trasportatori e dei recettori che governano i processi farmacocinetici e farmacodinamici.

Esistono alcuni data-base internazionali continuamente aggiornati che riportano ogni evidenza delle possibili interazioni e dei loro meccanismi, incluse le varianti genetiche. Per un approfondimento si rimanda a questi strumenti disponibili in Internet:

*Drug Interactions* ([www.drug-interactions.eu/](http://www.drug-interactions.eu/))

*Multi-drug interactions Checker* (<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)

[www.fda.gov](http://www.fda.gov) › *Drugs* › *Resources for You*

[www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html)

[www.druginteractioncenter.org/](http://www.druginteractioncenter.org/)

[www.druginteractioninfo.org/](http://www.druginteractioninfo.org/)

The Pharmacogenomics Knowledge Base (<http://www.pharmgkb.org/>)

## **Classificazione delle interazioni in funzione della gravità delle conseguenze negative**

Le interazioni tra farmaci possono comportare differenti livelli di rischio di conseguenze negative. In base al grado di tale rischio le associazioni possono essere classificate in:

1. Associazioni potenzialmente pericolose, assolutamente da evitare
2. Associazioni che è meglio evitare
3. Associazioni che richiedono alcune precauzioni
4. Associazioni da tenere in considerazione

1- Associazioni potenzialmente pericolose. Sono quelle che sicuramente espongono il paziente a gravi rischi clinici.

- Aumento del rischio di aritmie ventricolari quando l'amiodarone è somministrato con sulfametoxazolo e trimetoprim, sotalolo, moxifloxacina, amisulpride, aloperidolo, fenotiazine, pimozide, mizolastina.
- Aumento del rischio di rabdomiolisi con l'associazione di itraconazolo, fibrati e macrolidi con la simvastatina.
- Allungamento del tratto QT con l'associazione claritromicina e alfuzosina o itraconazolo.

2. Associazioni che è meglio evitare o utilizzare solo in casi particolari e con precauzione.

- Anticoagulanti orali e FANS, per il rischio di emorragie.
- Litio e ACE-inibitori o FANS.
- Diuretici risparmiatori di potassio e ACE-inibitori.

3. Associazioni che richiedono precauzioni.

- Anticoagulanti orali e amiodarone: monitorare regolarmente e spesso l'INR per il rischio di emorragie
- Fluorchinoloni e sulfaniluree: monitorare spesso la glicemia per il rischio di iper- o ipoglicemia.

4. Associazioni da tenere in considerazione. Non prevedono particolari precauzioni ed è a discrezione del prescrittore decidere se l'associazione è appropriata.

- Associazione tra anticolinergici con effetto additivo (es. anticolinergico broncodilatatore e anticolinergico per l'ipertrofia prostatica)
- Associazione tra farmaci citostatici

## APPENDICE C

## I Criteri di Beers della Società Americana di Geriatria per l'uso potenzialmente inappropriato di medicinali nella popolazione anziana (2012). (41)

Table 2. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<b>Anticholinergics (excludes TCAs)</b>				
First-generation antihistamines (as single agent or as part of combination products) Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Promethazine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; greater risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects and toxicity. Use of diphenhydramine in special situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate	Avoid	Hydroxyzine and promethazine: high; All others: moderate	Strong
Antiparkinson agents Benzotropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more-effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Antispasmodics Belladonna alkaloids Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid except in short-term palliative care to decrease oral secretions	Moderate	Strong
<b>Antithrombotics</b>				
Dipyridamole, oral short acting* (does not apply to extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more-effective alternatives available; intravenous form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
Ticlopidine*	Safer effective alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
<b>Anti-infective</b>				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity; safer alternatives available; lack of efficacy in patients with CrCl < 60 mL/min due to inadequate drug concentration in the urine	Avoid for long-term suppression; avoid in patients with CrCl < 60 mL/min	Moderate	Strong
<b>Cardiovascular</b>				
Alpha <sub>1</sub> blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	High risk of orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong
Alpha blockers, central Clonidine Guanabenz* Guanfacine* Methyldopa* Reserpine (> 0.1 mg/d)*	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid clonidine as a first-line antihypertensive. Avoid others as listed	Low	Strong

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Antiarrhythmic drugs (Class Ia, Ic, III) Amiodarone Dofetilide Dronedarone Flecainide Ibutilide Procainamide Propafenone Quinidine Sotalol	Data suggest that rate control yields better balance of benefits and harms than rhythm control for most older adults. Amiodarone is associated with multiple toxicities, including thyroid disease, pulmonary disorders, and QT- interval prolongation	Avoid antiarrhythmic drugs as first-line treatment of atrial fibrillation	High	Strong
Disopyramide*	Disopyramide is a potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in older adults; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred	Avoid	Low	Strong
Dronedarone	Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or heart failure. In general, rate control is preferred over rhythm control for atrial fibrillation	Avoid in patients with permanent atrial fibrillation or heart failure	Moderate	Strong
Digoxin > 0.125 mg/d	In heart failure, higher dosages associated with no additional benefit and may increase risk of toxicity; slow renal clearance may lead to risk of toxic effects	Avoid	Moderate	Strong
Nifedipine, immediate release*	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
Spirolactone > 25 mg/d	In heart failure, the risk of hyperkalemia is higher in older adults especially if taking > 25 mg/d or taking concomitant NSAID, angiotensin converting-enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, or potassium supplement	Avoid in patients with heart failure or with a CrCl < 30 mL/min	Moderate	Strong
<i>Central nervous system</i>				
Tertiary TCAs, alone or in combination: Amitriptyline Chlordiazepoxide-amitriptyline Clomipramine Doxepin > 6 mg/d Imipramine Perphenazine-amitriptyline Trimipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin ( $\leq 6$ mg/d) is comparable with that of placebo	Avoid	High	Strong
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation (see Table 8 for full list)	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia	Avoid use for behavioral problems of dementia unless nonpharmacological options have failed and patient is threat to self or others	Moderate	Strong
Thioridazine Mesoridazine	Highly anticholinergic and risk of QT-interval prolongation	Avoid	Moderate	Strong

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Barbiturates Amobarbital* Butabarbital* Butalbital Mephobarbital* Pentobarbital* Phenobarbital Secobarbital*	High rate of physical dependence; tolerance to sleep benefits; risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Clorazepate Chlordiazepoxide Chlordiazepoxide-amitriptyline Clidinium-chlordiazepoxide Clonazepam Diazepam Flurazepam Quazepam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and slower metabolism of long-acting agents. In general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle accidents in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep disorders, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, perioperative anesthesia, end-of-life care	Avoid benzodiazepines (any type) for treatment of insomnia, agitation, or delirium	High	Strong
Chloral hydrate*	Tolerance occurs within 10 days, and risks outweigh benefits in light of overdose with doses only 3 times the recommended dose	Avoid	Low	Strong
Meprobamate	High rate of physical dependence; very sedating	Avoid	Moderate	Strong
Nonbenzodiazepine hypnotics Eszopiclone Zolpidem Zaleplon	Benzodiazepine-receptor agonists that have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (e.g., delirium, falls, fractures); minimal improvement in sleep latency and duration	Avoid chronic use (> 90 days)	Moderate	Strong
Ergot mesylates* Isoxsuprine*	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong
<i>Endocrine</i>				
Androgens Methyltestosterone* Testosterone	Potential for cardiac problems and contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for moderate to severe hypogonadism	Moderate	Weak
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence that vaginal estrogens for treatment of vaginal dryness is safe and effective in women with breast cancer, especially at dosages of estradiol < 25 µg twice weekly	Avoid oral and topical patch. Topical vaginal cream: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for the management of dyspareunia, lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Topical: moderate	Oral and patch: strong Topical: weak
Growth hormone	Effect on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except as hormone replacement after pituitary gland removal	High	Strong

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Insulin, sliding scale	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting	Avoid	Moderate	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
Sulfonylureas, long duration Chlorpropamide Glyburide	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Glyburide: greater risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults	Avoid	High	Strong
<i>Gastrointestinal</i> Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects including tardive dyskinesia; risk may be even greater in frail older adults	Avoid, unless for gastroparesis	Moderate	Strong
Mineral oil, oral	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Trimethobenzamide	One of the least effective antiemetic drugs; can cause extrapyramidal adverse effects	Avoid	Moderate	Strong
<i>Pain</i> Meperidine	Not an effective oral analgesic in dosages commonly used; may cause neurotoxicity; safer alternatives available	Avoid	High	Strong
Non-COX-selective NSAIDs, oral Aspirin > 325 mg/d Diclofenac Diflunisal Etodolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increases risk of GI bleeding and peptic ulcer disease in high-risk groups, including those aged > 75 or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents. Use of proton pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper GI ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3–6 months and in approximately 2–4% of patients treated for 1 year. These trends continue with longer duration of use	Avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin Ketorolac, includes parenteral	Increases risk of GI bleeding and peptic ulcer disease in high-risk groups. (See above Non-COX selective NSAIDs.) Of all the NSAIDs, indomethacin has most adverse effects	Avoid	Indomethacin: moderate Ketorolac: high	Strong

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Pentazocine*	Opioid analgesic that causes CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs; is also a mixed agonist and antagonist; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants are poorly tolerated by older adults because of anticholinergic adverse effects, sedation, risk of fracture; effectiveness at dosages tolerated by older adults is questionable	Avoid	Moderate	Strong

## APPENDICE D

### Elenco della normativa vigente per la Sperimentazione Clinica

- Testo integrato DL.vo 178/91 e DL.vo 44/97: Recepimento delle Direttive della Comunità Economica Europea in materia di specialità medicinali.
- Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997: Recepimento delle linee guida della U.E. di Buona pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
- Decreto Ministeriale del 22 dicembre 1997: Tariffe residuali di cui al Decreto Ministeriale del 19 luglio 1993, concernente le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della Sanità, all'Istituto Superiore di Sanità e all'Istituto per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità dei soggetti interessati.
- Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998: modalità per l'esenzione dagli accertamenti, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica n. 21 settembre 1994, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche (pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28 maggio 1998)
- Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998: linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici (pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28 Maggio 1998)
- Decreto Ministeriale del 19 marzo 1998: criteri per il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali
- Decreto Ministeriale del 15 settembre 1998: integrazione al Decreto 18 marzo 1998 "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche"
- Decreto Ministeriale del 7 ottobre 1998: integrazioni all'Allegato al Decreto 19 marzo 1998 "riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" (pubblicato sulla G.U. n. 274 del 23 novembre 1998)
- Decreto Ministeriale del 20 gennaio 1999: Misure relative all'immissione in commercio e alla sperimentazione clinica dei medicinali contenenti materiali di origine bovina
- Circolare Ministeriale n. 6 del 8 aprile 1999: Chiarimenti sui DD.MM. 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998, pubblicati sulla G.U. n.123 del 28 maggio 1998
- Decreto Ministeriale del 13 maggio 1999: Integrazioni al decreto Ministeriale 18 marzo 1998 recante: "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche" e al Decreto Ministeriale 19 marzo 1998 recante: "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"
- Circolare Ministeriale n. 16 del 12 ottobre 1999: Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
- Decreto Ministeriale del 23 novembre 1999: Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, ai sensi del Decreto Legislativo n.299 del 19 giugno 1999
- Decreto Dirigenziale del 25 maggio 2000: Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali
- Circolare Ministeriale n. 15 del 5 ottobre 2000: Aggiornamento della Circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997, relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

- Decreto Ministeriale 28 dicembre 2000: Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale
- Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001: Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta
- Decreto Ministeriale 30 maggio 2001: Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica
- Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre del 2001: Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali
- Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 26 aprile 2002: Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2 , del Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001.
- Circolare Ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002: Attività dei Comitati Etici istituiti ai sensi del Decreto Ministeriale 18 marzo 1998
- Decreto Ministeriale del 8 maggio 2003: Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
- Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003: Attuazione della Direttiva 2001/20/CE, relativa alla applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico

## APPENDICE E

### Tipologie di studi clinici attuabili dai MMG

In linea generale si possono prevedere le seguenti tipologie di studio, classificate secondo il disegno della ricerca, gli obiettivi primari, e le possibili applicazioni pratiche.

1. Studi osservazionali retrospettivi su banche dati, utilizzando anche tecniche di data-mining:
  - a. Analizzare il consumo e le modalità prescrittive dei medici (eventuali stili prescrittivi) e la spesa farmaceutica, per ambito territoriale (ASL, regione, ecc.).
    - i. Controllo di gestione della spesa farmaceutica
  - b. Rilevare, mediante studi casi-controllo, eventuali correlazioni tra esposizione a farmaci ed eventi avversi.
    - i. Farmacovigilanza e profilo di sicurezza.
2. Studi osservazionali prospettici mediante rete collaborativa di medici collegati via telematica o secondo metodi di raccolta dati tradizionale:
  - a. Analizzare in una coorte di pazienti i percorsi diagnostici terapeutici dei MMG rispetto ad un tema stabilito (es. scelta del farmaco antipertensivo in prima linea, adattamento della terapia nel tempo, ecc.)
    - i. Comprendere, mediante una “fotografia” della realtà, i comportamenti dei MMG nell’affrontare temi di interesse sanitario e sociale prioritario.
  - b. Confrontare le scelte e gli esiti in due o più coorti di pazienti seguiti nel tempo, individuati in base ad un problema diagnostico, o terapeutico, assegnati dalla scelta non condizionata del medico ad una delle coorti. Es. confrontare gli end point cardiovascolari (infarto, ictus, rivascolarizzazioni, morte CV, morte per ogni causa) in una coorte di pazienti trattata con un farmaco e in una coorte non trattata o trattata con un altro farmaco.
    - i. Profili di efficacia reale comparativa
    - ii. Profili di sicurezza comparativa
    - iii. Consumo comparativo di risorse sanitarie
    - iv. Analisi costo-efficacia
  - c. Analizzare il profilo e l’incidenza di reazioni avverse ad un farmaco mediante rilevazione attiva strutturata.
    - i. Farmacovigilanza attiva
  - d. Valutare il grado di *compliance* del paziente.
    - i. Ottenere informazioni utili per migliorare la *compliance*.
3. Studi prospettici naturalistici di popolazione con misurazione di parametri aggiuntivi (anche invasivi) nell’intento di validare end points surrogati da utilizzare nella individualizzazione della terapia.
  - a. Analizzare i fattori biologici (es., età, sesso, polimorfismi genetici, ecc.), psicologici (es. personalità, scala depressione, scala d’ansia, ecc.), comportamentali (es. abitudini alimentari, voluttuarie, stili di vita) predittivi della risposta ad un farmaco.

- i. Costruire, mediante tecniche di analisi multivariata, un sistema di parametri combinati da utilizzare per prevedere il risultato della terapia o della prevenzione (come nel caso delle Carte del rischio CV).
    - ii. Mettere a punto algoritmi per la scelta ottimale dei farmaci (quale farmaco scegliere), quando vi siano molteplici alternative, come nel caso degli antipertensivi, degli antidiabetici, degli antiaggreganti.
    - iii. Identificare quali pazienti trattare con un dato farmaco, quando trattarli e per quanto tempo.
    - iv. Mettere a punto strategie per individualizzare l'uso di un dato farmaco e migliorare l'efficacia e l'efficienza prescrittiva.
  - b. Verificare il profilo di efficacia e sicurezza in gruppi specifici di pazienti (es. giovani, anziani, grandi vecchi, nefropatici, epatopatici, ecc.) non adeguatamente studiati nei *trials* clinici registrativi, per ognuna delle indicazioni autorizzate.
    - i. Ottenere informazioni indispensabili per usare con appropriatezza i medicinali nelle diverse tipologie di pazienti.
4. Studi clinici controllati, randomizzati, in aperto, di fase IV su singole indicazioni autorizzate.
  - a. Valutare l'equivalenza, l'inferiorità o la superiorità terapeutica di un medicinale o di una strategia terapeutica nei confronti di una o più alternative o del trattamento standard.
    - i. Attribuire un valore terapeutico differenziale medio tra medicinali o strategie disponibili.
  - b. Valutare eventuali correlazioni dose-risposta e tempo-risposta per singoli medicinali nelle indicazioni autorizzate.
    - i. Ottenere informazioni utili a ottimizzare gli schemi posologici.
  - c. Valutare eventuali correlazioni tra parametri individuali (età, stadio della malattia, ecc.) e risposta terapeutica.
5. Studi clinici controllati di Fase III, randomizzati, in cieco o in aperto.
  - a. Stimare efficacia e tollerabilità per indicazioni, posologie, vie di somministrazione non autorizzate

### **Il MMG nelle ricerche di Fase III**

La partecipazione del MMG a ricerche di Fase III è ritenuto importante, se non essenziale, quando il farmaco è destinato ad un uso prevalentemente extra-ospedaliero e domiciliare e quando il trattamento è cronico o prolungato. In questi casi la partecipazione del MMG a ricerche di Fase III consente di studiare l'efficacia e la tollerabilità su pazienti che, sebbene siano stati selezionati con criteri di inclusione ed esclusione restrittivi, sono gestiti nel loro *setting* terapeutico normale. Inoltre, la partecipazione allo sviluppo clinico di un farmaco fin dalle fasi pre-registrative consente ad un numero selezionato di MMG di "conoscere dall'interno" nuovi farmaci innovativi, di promuovere formazione e di creare una rete di *opinion-leaders* che potranno dirigere l'introduzione delle innovazioni terapeutiche entro percorsi di maggiore appropriatezza prescrittiva.

Obiettivi principali delle ricerche cliniche di Fase III sono le stime dell'efficacia per indicazioni, posologie, vie di somministrazione non ancora autorizzate di nuovi farmaci o di farmaci già in uso per altre indicazioni.

Le ricerche cliniche di Fase III consistono generalmente in studi clinici controllati, randomizzati, in cieco semplice o doppio. In alcuni casi il disegno può essere in aperto o prevedere una fase in aperto dopo un periodo iniziale in cieco.

Promotori delle ricerche di Fase III sono generalmente singole aziende farmaceutiche proprietarie dei diritti sul farmaco (brevetti) o sviluppatori di prodotti farmaceutici fuori brevetto.

Società scientifiche, reti di MMG o singoli MMG possono, in linea teorica, essere promotori di ricerche di Fase III purché sussistano tutte le condizioni bioetiche, organizzative, finanziarie e legali perché tali ricerche possano essere svolte.

Si deve sottolineare il fatto che, secondo le vigenti normative, l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) viene rilasciata dalle agenzie regolatorie solo su domanda dell'azienda che intende commercializzare il prodotto industriale. Nel caso di ricerche di Fase III che portassero ad evidenze robuste tali da indurre la classe medica ad accettare nuove indicazioni o posologie o modalità di somministrazione di un farmaco già in commercio, tale uso innovativo dovrà essere considerato sempre "*off-label*" fino all'ottenimento dell'AIC.

#### **Il MMG nelle ricerche di Fase IV**

Sono ricerche cliniche di Fase IV tutti gli studi post-registrativi che hanno come obiettivo generale l'ampliamento delle conoscenze circa il profilo di efficacia e sicurezza di un farmaco usato secondo scheda tecnica (on-label).

Promotori delle ricerche di Fase IV possono essere singole aziende farmaceutiche proprietarie dei diritti sul farmaco (brevetti) o sviluppatori di prodotti farmaceutici fuori brevetto, ma anche società scientifiche, gruppi indipendenti di ricercatori o singoli ricercatori.

Come per gli studi di Fase III, società scientifiche, reti di MMG o singoli MMG possono essere promotori di ricerche di Fase IV purché sussistano tutte le condizioni bioetiche, organizzative, finanziarie e legali perché tali ricerche possano essere svolte.

In funzione degli obiettivi specifici da perseguire, le ricerche cliniche di Fase IV possono essere classificate in studi sperimentali e studi osservazionali.

#### **Studi sperimentali di fase IV**

L'impianto sperimentale di uno studio di Fase IV è necessario quando l'obiettivo della ricerca consista nel:

- a. Valutare l'equivalenza, l'inferiorità o la superiorità terapeutica di un medicinale o di una strategia terapeutica nei confronti di una o più alternative o del trattamento standard.
- b. Valutare eventuali correlazioni dose-risposta e tempo-risposta per singoli medicinali nelle indicazioni autorizzate.
- c. Valutare eventuali correlazioni tra parametri individuali (età, stadio della malattie, ecc.) e risposta terapeutica.

Le ricerche cliniche sperimentali di Fase IV possono consistere in studi clinici controllati, randomizzati, in cieco semplice o doppio, oppure in studi in aperto con eventuale controllo intra-soggetto.

### **Studi osservazionali sui farmaci**

Il fattore che differenzia gli studi osservazionali da quelli sperimentali è l'assenza di ogni manipolazione o intervento che, richiesto dalle esigenze della sperimentazione, modifichi le normali procedure e/o le scelte del medico nel suo *setting* naturalistico di cura.

Sono considerate sperimentali le ricerche che prevedano anche un solo prelievo di sangue in più rispetto alla normale prassi assistenziale o la determinazione di un fattore genetico. Si tratta, evidentemente, di decisioni assunte in via convenzionale dalle autorità regolatorie.

Gli studi osservazionali possono essere **retrospettivi** o **prospettivi**.

Gli studi osservazionali **retrospettivi** condotti su banche dati o su raccolte di cartelle cliniche possono avere come obiettivo quello di:

- a. Rilevare, mediante studi casi-controllo, eventuali correlazioni tra esposizione a farmaci ed eventi avversi, realizzando obiettivi tipici della farmacovigilanza attiva.
- b. Analizzare il consumo e le modalità prescrittive dei medici (eventuali stili prescrittivi) e la spesa farmaceutica, per ambito territoriale (ASL, regione, ecc.).

Gli studi osservazionali **prospettivi**, condotti mediante rete collaborativa di medici collegati via telematica o secondo metodi di raccolta dati tradizionale, possono avere come obiettivo quello di:

- a. Verificare il profilo di efficacia e sicurezza in gruppi specifici di pazienti (es. giovani, anziani, grandi vecchi, nefropatici, epatopatici, ecc.) non adeguatamente studiati nei *trials* clinici registrativi, per ognuna delle indicazioni autorizzate.
- b. Ottenere informazioni indispensabili per usare con appropriatezza i medicinali nelle diverse tipologie di pazienti.
- c. Analizzare in una coorte di pazienti i percorsi diagnostici terapeutici dei MMG rispetto ad un tema stabilito (es. scelta del farmaco antipertensivo in prima linea, adattamento della terapia nel tempo, ecc.)
- d. Confrontare le scelte e gli esiti in due o più coorti di pazienti seguiti nel tempo, individuati in base ad un problema diagnostico, o terapeutico, assegnati dalla scelta non condizionata del medico ad una delle coorti. Questo tipo di studi osservazionali sono particolarmente utili per realizzare:
  1. Profili di efficacia reale comparativa
  2. Profili di sicurezza comparativa
  3. Analisi comparativa del consumo di risorse sanitarie
  4. Analisi costo-efficacia
- e. Valutare il grado di *compliance* del paziente ed ottenere informazioni utili per migliorarla.

22/03/2012

- f. Analizzare il profilo e l'incidenza di reazioni avverse ad un farmaco mediante rilevazione attiva e/o intensiva strutturata, realizzando obiettivi tipici della farmacovigilanza attiva.

## APPENDICE F

### Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DENOMINAZIONE + prima infanzia/bambini/adulti (se necessario) + dosaggio (quantità e unità di misura) + forma farmaceutica (conforme ai termini standard della Farmacopea Europea)

Per i medicinali equivalenti:

DENOMINAZIONE COMUNE + NOME DEL TITOLARE (intero nome della ragione sociale o marchio registrato. NB: mai il logo o il simbolo della ditta) + prima infanzia/bambini/adulti (se necessario) + dosaggio (quantità e unità di misura) + forma farmaceutica (conforme ai termini standard della Farmacopea Europea)

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Indicare la composizione quali-quantitativa del principio attivo.

Indicare esclusivamente gli eccipienti che prevedono avvertenze secondo la linea guida<sup>1</sup>

*“Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1”.*

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Conforme ai termini standard della Farmacopea Europea (esempio: compresse, capsule rigide, ecc..)<sup>2</sup>

Possono essere aggiunte informazioni sull’aspetto della forma farmaceutica (esempio: la linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali, la compressa può essere divisa in due metà uguali, ecc..)

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Informazioni aggiuntive sull’uso del prodotto nelle popolazioni speciali (bambini, insufficienza renale ed epatica, anziani)

##### 4.3 Controindicazioni

Il paragrafo deve iniziare obbligatoriamente con la seguente frase standard:

*“Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti”*

##### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze sugli eccipienti secondo la linea guida<sup>1</sup>

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Se non sono stati condotti studi di interazioni, inserire la seguente frase standard:

*“Non sono stati effettuati studi di interazione”.*

Se non sono stati condotti studi di interazioni nei bambini, inserire la seguente frase standard:

*“Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti”.*

NB: se ci sono interazioni con l'alcool deve essere inserita l'avvertenza nell'etichetta esterna del medicinale (vedere etichetta standard)<sup>4</sup>.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Per la gravidanza e l'allattamento vedere le frasi standard dell'appendice I.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

- *“DENOMINAZIONE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari*
- *DENOMINAZIONE altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari*
- *DENOMINAZIONE altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari*
- *DENOMINAZIONE compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari*
- *Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.*
- *Non pertinente”*

NB: se ci sono effetti indesiderati che possono alterare la capacità di guidare o di usare macchinari (esempio: vertigini, sonnolenza, ecc...) deve essere inserita l'avvertenza nell'etichetta esterna del medicinale (vedere etichetta standard)<sup>4</sup>

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati devono essere riportati secondo MedDRA.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Se opportuno:

*“Non sono stati riportati casi di sovradosaggio”*

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:  
codice ATC:

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*“Assorbimento  
Distribuzione  
Metabolismo  
Eliminazione”*

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Esempi di frasi previste dalla linea guida<sup>2</sup>

- *“I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.*
- *In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.*
- *Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti”.*

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Indicare la composizione qualitativa degli eccipienti secondo INN o Farmacopea europea.

### 6.2 Incompatibilità

Esempi di frasi standard previste dalla linea guida<sup>2</sup>

- *“Non pertinente”.*
- *“In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti”.*
- *“Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6”.*

### 6.3 Periodo di validità

*“6 mesi> <1 anno> <18 mesi> <2 anni> <30 mesi> <3 anni> <5 anni”*

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Vedere appendice III della linea guida<sup>3</sup>

*“Per le condizioni di conservazione del medicinale <ricostituito> <diluito>, vedere paragrafo 6.3”.*

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*“E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate”.*

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Per medicinali per i quali occorrono delle precauzioni particolari (esempio: citotossici):

*“Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente”.*

Per medicinali per i quali non occorrono delle precauzioni particolari:

*“Nessuna istruzione particolare”.*

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Indirizzo e recapito telefonico

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

*“Determinazione AIFA del”*



## APPENDICE H

## Scheda Segnalazione Reazioni Avverse per operatori sanitari

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
<i>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza )</i>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <i>* se il segnalatore è un medico</i>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: <i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</i>			9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
10. AZIONI INTRAPRESSE: <i>specificare</i>  <i>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</i>					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(S) SOSPETTO (il nome nella nomenclatura internazionale*)					
A) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
B) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
C) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione					
18. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		A: sì / no		B: sì / no      c: sì / no	
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		A: sì / no		B: sì / no      c: sì / no	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		A: sì / no		B: sì / no      c: sì / no	
19. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		A: sì / no		B: sì / no      c: sì / no	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA		NOME E COGNOME			
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> FARMACISTA		INDIRIZZO			
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> ALTRO		TEL E FAX		E-MAIL	
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

## Scheda Segnalazione Reazioni Avverse per cittadini

*Modello di scheda per la comunicazione di effetti indesiderati dal cittadino*

### Comunicazione di effetti indesiderati dei farmaci

(da compilarsi a cura del Cittadino e da trasmettere al Responsabile di Farmacovigilanza)

1) Quale reazione indesiderata ha osservato? _____			
2) Quando? _____			
3) Quanto è durata? _____			
4) Quali medicinali stava prendendo?	5) Quante volte al di?	6) Da quando tempo?	7) Per quale disturbo?
a fiale _____			
b supposte _____			
c uso locale _____			
d per bocca _____			
e _____			
f _____			
8) Il farmaco le è stato prescritto dal medico?	SI	NO	
9) L'aveva già preso in passato?	SI	NO	
10) Ha mai avuto la stessa reazione?	SI	NO	
11) Con quale medicinale? _____			
12) Chi è il suo medico curante? (Cognome, nome, indirizzo e telefono) _____			
13) Lo ha informato?	SI	NO	
14) Come è stata curata la reazione?			
- sospeso il medicinale	SI	NO	
- ridotta la dose	SI	NO	
altro (specificare) _____			
15) Adesso la reazione è scomparsa?		(barrare la risposta desiderata)	
SI completamente	NON del tutto	NO	
Indirizzo e numero di telefono del paziente		Data	
_____		FIRMA	
_____		_____	
_____		_____	