



DOCUMENTO
PROGRAMMATICO

**AIFA – Medici di
Medicina Generale,
Pediatri di Libera
Scelta e Farmacisti**

*Redatto dal Gruppo
di Lavoro AIFA
“Medici di Medicina Generale,
Pediatri di Libera Scelta
e Farmacisti”*



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Two horizontal bars, one green and one red, positioned below the text.

PREMESSA	7
OBIETTIVI DEL DOCUMENTO	8
OPERATORI E ISTITUZIONI INTERESSATE DAL DOCUMENTO	8
1. PROFILO DEMOGRAFICO ED EPIDEMIOLOGICO DELLA POPOLAZIONE ITALIANA, RETE ASSISTENZIALE ED USO DEI FARMACI	9
1.1. Dati demografici	9
1.1.1. Distribuzione per età e sesso	9
1.1.2. Flussi migratori	10
1.1.3. Natalità e mortalità della popolazione italiana	10
1.1.4. Malattie e cause di morte	11
1.2. Rete assistenziale della Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta	14
1.2.1. Numero di strutture esistenti sul territorio per tipologia di assistenza erogata	14
1.2.2. Distribuzione dei Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Medici di Guardia Medica	15
1.2.3. Interventi diagnostico-terapeutici in medicina generale e pediatria	15
1.2.4. Assistenza Domiciliare Integrata	16
1.2.5. Attività di Pronto Soccorso	17
1.2.6. Attività Ospedaliera	18
1.3. Consumo Farmaci in Italia	19
1.3.1. Numero di ricette	19
1.3.2. Consumo di farmaci per classi di età	19
1.3.3. Consumo di farmaci per classi terapeutiche	21
1.3.4. Consumo di farmaci in età pediatrica	23
2. I BISOGNI DI ASSISTENZA FARMACEUTICA E LE PROBLEMATICHE PER I MMG E PER I PLS	25
2.1. Problematiche relative alle trasformazioni demografiche	26
2.1.1. Il paziente complesso: Comorbidità, Fragilità e Cronicità	26
2.1.2. Medicina etnica e assistenza all'immigrato	40
2.1.3. Medicina di genere	44
2.2. Problematiche relative allo sviluppo tecnologico e scientifico	47
2.3. Il rapporto con il paziente	52
2.3.1. L'aderenza alla terapia	54
2.3.2. Farmaci per la prevenzione e il trattamento delle patologie croniche	69
2.3.3. Farmaci per la prevenzione del rischio	71
2.3.4. Farmaci innovativi	73
2.3.5. Le interazioni farmacologiche positive e negative	76
2.4. Problematiche relative alla prescrizione, fornitura, dispensazione e rimborso dei medicinali	84
2.4.1. Aspetti regolatori nazionali e regionali	85
2.4.2. Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)	86
2.4.3. Classificazione dei Farmaci ai fini della Fornitura Medicinali dispensabili al pubblico in farmacia territoriale	87
2.4.4. Classificazione ai fini della rimborsabilità	89
2.4.5. Modalità di Distribuzione	93
2.4.6. Farmaci senza obbligo di prescrizione: SOP e OTC	94
2.4.7. La prescrizione dei farmaci equivalenti	96

2.4.8. Condizioni speciali: legge 648/1996, farmaci orfani e uso <i>off-label</i> in Medicina Generale	101
2.4.9. La prescrizione indotta	103
2.4.10. Conclusioni e proposte operative	104
2.4.11. Necessità di informazione e fonti informative	105
3. IL RUOLO DEL MMG E DEL PLS NELLO SVILUPPO DI UN MEDICINALE	110
3.1. Potenzialità della ricerca clinica	110
3.2. Studi osservazionali	116
3.3. Il MMG e il PLS nel sistema di farmacovigilanza	120
3.3.1. Rilevazione e segnalazione spontanea delle reazioni avverse	127
3.3.2. Programmi di farmacovigilanza attiva	128
3.4. La trasferibilità della ricerca sperimentale nella pratica clinica	129
4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E PROPOSTE DA PARTE DI MMG, PLS e FARMACISTI	140
BIBLIOGRAFIA E APPENDICI	144
A. Fattori della <i>compliance</i> della Terapia	144
B. Meccanismi dell'interazione tra farmaci	146
C. I Criteri di Beers della Società Americana di Geriatria per l'uso potenzialmente inappropriato di medicinali nella popolazione anziana (2015)	148
D. Elenco della normativa vigente per la Sperimentazione Clinica	151
E. Tipologie di studi clinici attuabili dai MMG	155
F. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto	159
G. CIOMS FORMS (Report di segnalazione delle reazioni avverse redatto dal <i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>)	163
H. Scheda Segnalazione Reazioni Avverse	164

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)
ADI	Assistenza Domiciliare Integrata
ADRAC	Adverse Drug Reactions Advisory Committee
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AMA	American Medical Association
ASL	Azienda Sanitaria Locale
BPCO	Bronco Pneumatia Cronico Ostruttiva
CE	Comitato Etico
CET	Comitati Etici Territoriali
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CMSs	Concerned Member States
CPR	Comitato Prezzi e Rimborsi
CSI	Corticosteroidi Inalatori
CTS	Commissione Tecnico-Scientifica
CUF	Commissione unica del farmaco
DAS	Disturbi dello Spettro Autistico
DD	Distribuzione Diretta
DDD	Dose Definite Giornaliere
DpC	Distribuzione per Conto
EAPs	Early Access Programmes
EBM	Evidence Based Medicine
EBM	Evidence Based Medicine
EBPM	Eparine a Basso Peso Molecolare
ECM	Educazione Continua in Medicina
ECM	Educazione Continua in Medicina
EMA	European Medicines Agency
FANS	Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei
FDA	Food and Drugs Administration
FNOMCeO	Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

FOFI	Federazione Ordini Farmacisti Italiani
FSE	Fascicolo Sanitario Elettronico
GDPR	General Data Protection Regulation
GUUE	Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea
GWG	Geriatric Working Group
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HS	Health Search
IMA	Infarto Miocardico
INMP	Istituto Nazionale di Medicina e Povertà
IoT	Internet of Things
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
MMG	Medici di Medicina Generale
MNA	Minori Non Accompagnati
MUR	Medicine Use Review
NAS	National Academy of Sciences
NEC	Nuova entità chimica
NIH	National Institutes of Health
NPIA	Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OsMed	Osservatorio sull'impiego dei Medicinali
OSP	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile.
OsSC	Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali
OSSFOR	Osservatorio Farmaci Orfani
OTC	Over The Counter
PDCO	Comitato pediatrico
PdF	Pediatri di Famiglia
PHT	Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio
PIPc	Potentially Inappropriate Prescribing in children
PLS	Pediatra di Libera Scelta
PRAC	Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza

PS	Pronto Soccorso
PSN	Piano Sanitario Nazionale
PT	Piano Terapeutico
QOF	Quality and Outcome Framework
RAM	Reazioni Avverse dei Medicinali
RMR	Ricetta Ministeriale a Ricalco
RMS	Reference Member State
RMS	Ricetta Ministeriale Speciale
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
RNR	Ricetta Non Rinnovabile
RNRL	Ricetta Non Ripetibile Limitativa
RR	Ricetta Ripetibile
RRL	Ricetta Ripetibile Limitativa
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
SIF	Società Italiana di Farmacologia
SIMM	Società Italiana di Medicina delle Migrazioni
SIP	Società Italiana di Pediatria
SOP	Senza Obbligo di Prescrizione
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SSR	Servizio Sanitario Regionale
START	Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Person's Prescriptions
UE	Unione Europea
UE	Unione Europea
USPL	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati, secondo le disposizioni delle Regioni e delle Province autonome.
WHO	World Health Organization
WTP	Willingness-To-Pay

PREMESSA

Il farmaco (di seguito denominato “medicinale”) è un importante e irrinunciabile strumento tecnologico per la prevenzione, la diagnosi, la cura e la riabilitazione dei pazienti.

La specialità medicinale prodotta industrialmente è sottoposta a specifica normativa che ne regola i programmi di ricerca e sviluppo, la produzione, l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC), la distribuzione, la prescrizione e l’accesso, avendo come obiettivo cardine quello di garantirne adeguati profili di qualità, di efficacia e di sicurezza a beneficio dei pazienti e, più specificamente, della popolazione target.

L’uso appropriato dei farmaci richiede, infatti, un adeguato livello di conoscenze tecnico-scientifiche, di competenze professionali e di consapevolezza dei rapporti rischio-beneficio e costo-beneficio da parte di chi li prescrive (medici), li dispensa (farmacisti e personale sanitario) e li utilizza (pazienti). Inoltre, è anche una delle condizioni essenziali per razionalizzare l’utilizzo delle risorse destinate alla spesa farmaceutica entro i limiti della sostenibilità economica della società e, in particolare, del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), senza mai prescindere dai bisogni dei pazienti ed entro i limiti previsti dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

I principali attori della gestione dei farmaci a beneficio dei pazienti sono i Medici di Medicina Generale (MMG), i Pediatri di Libera scelta (PLS) e i Farmacisti.

Come erogatori di assistenza di primo livello, i MMG e i PLS, sono direttamente coinvolti nella scelta appropriata e nell’utilizzo efficiente della maggior parte dei farmaci. Inoltre, avendo in carico la tutela complessiva della salute dei pazienti che a loro si affidano, a essi è anche richiesto di gestire le terapie farmacologiche prescritte dagli specialisti ambulatoriali o ospedalieri. In supporto al medico, il farmacista riveste un ruolo di grande rilievo, poiché esperto del farmaco e delle problematiche ad esso collegate rappresenta spesso una guida per il paziente, aiutandolo attraverso la comunicazione e l’ascolto.

Le scelte prescrittive del medico (MMG, PLS, specialista ambulatoriale e ospedaliero) in campo farmacologico sono vincolate dall’insieme di norme costituite da leggi nazionali, direttive comunitarie e provvedimenti delle autorità regolatorie. In Italia, la disponibilità di medicinali 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’Agenzia è deputata anche a regolare la ricerca clinica finalizzata al miglior utilizzo del farmaco, a gestire il sistema di farmacovigilanza, a fornire informazioni e formazione sull’uso dei farmaci agli operatori sanitari e a coordinare l’assistenza farmaceutica tenendo conto dell’autonomia delle Regioni.

OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

Il presente documento, elaborato dal Gruppo di Lavoro Medici di Medicina Generale, Pediatri di libera scelta e Farmacisti istituito presso l'AIFA, con l'attiva partecipazione di rappresentanti dei MMG, PLS e Farmacisti, ha come principali obiettivi, l'analisi:

- a. dei bisogni dei pazienti non ancora soddisfatti, totalmente o parzialmente, dall'attuale assistenza farmaceutica, anche con specifico riferimento al ruolo del MMG, dei PLS e dei Farmacisti nella gestione dei farmaci;
- b. dei fattori che possono favorire l'uso appropriato, efficace e sicuro, nonché efficiente dei farmaci;
- c. del sistema di norme, di vincoli e/o di strumenti predisposti dall'AIFA che possano supportare l'ottimizzazione dell'operato dei MMG, dei PLS e dei Farmacisti, in sinergia 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 dei quali è incentrato su un tema critico dell'assistenza farmaceutica di primo livello e strutturato in tre parti sequenziali, ciascuna relativa ad uno dei tre obiettivi.

OPERATORI E ISTITUZIONI INTERESSATE DAL DOCUMENTO

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Farmacisti

Medici di Medicina Generale (MMG)

Medici ospedalieri

Medici specialisti ambulatoriali

Ordini dei Medici e dei Farmacisti

Organizzazioni sindacali dei Medici di Medicina Generale

Pediatri di libera scelta (PLS)

Società Scientifiche

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

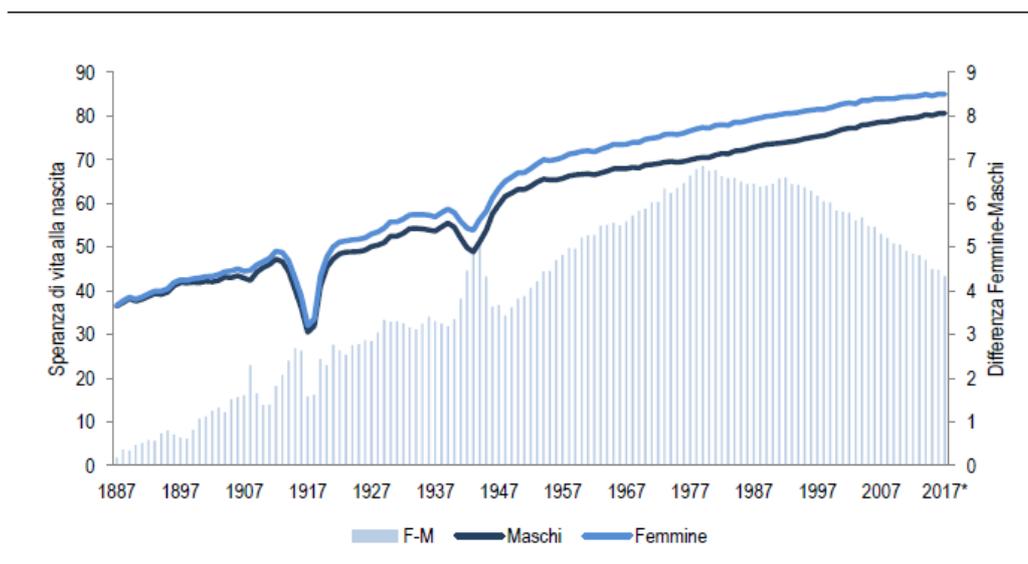
1.1. Dati demografici

1.1.1. Distribuzione per età e sesso

In Italia la popolazione residente al 1° gennaio 2018, secondo i dati rilasciati a febbraio 2018 dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)¹, è pari a 60 milioni 494 mila abitanti residenti, riducendosi quasi di 100 mila unità rispetto all'anno precedente. La popolazione di cittadinanza italiana scende a 55 milioni 430 mila residenti.

La speranza media di vita alla nascita è di 80,6 anni per gli uomini e di 84,9 anni per le donne (*Grafico 1*). Prosegue contemporaneamente il processo di riavvicinamento degli uomini alle donne, in termini di speranza di vita. La speranza media di vita maschile se confrontata con quella femminile, si è ridotta ad una differenza di 4,3 anni.

Grafico 1 - Speranza di vita alla nascita e differenza di genere. Anno 1887-2017. ISTAT (8 febbraio 2018)*



(*) 2017 stima.

Fonte: Indicatori demografici stime per l'anno 2017. 8 febbraio 2018.

Dal 1° gennaio 2018, il 22,6% della popolazione ha età superiore o uguale ai 65 anni, il 64,1% ha età compresa tra 15 e 64 anni mentre solo il 13,4% ha meno di 15 anni. Rispetto al 2008 le distanze tra le classi di età sono notevolmente aumentate. La popolazione di 65 anni e più hanno cumulato 2,4 punti percentuali in più rispetto al 2008 mentre, al contrario, la popolazione tra i 15 e i 39 anni e tra i 40 e i 64 anni sono rispettivamente diminuite di 1,6 e 0,7 punti percentuali (*Tabella 1*).

¹Istituto Nazionale di statistica. Indicatori demografici stime per l'anno 2017. 8 febbraio 2018

Tabella 1- Principali indicatori di struttura della popolazione residente – italia. 1° gennaio 2008-2018*

INDICATORE	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Popolazione 0-14 anni (%)	14,1	14,1	14,1	14,1	14,0	14,0	13,9	13,8	13,7	13,5	13,4
Popolazione 15-64 anni (%)	65,7	65,6	65,5	65,4	65,2	64,8	64,7	64,5	64,3	64,2	64,1
Popolazione 15-39 anni (%)	31,5	31,0	30,5	29,9	29,6	29,0	28,6	28,1	27,7	27,3	27,0
Popolazione 40-64 anni (%)	34,2	34,6	35,0	35,5	35,6	35,8	36,1	36,3	36,6	36,9	37,1
Popolazione 65 anni e più (%)	20,2	20,3	20,4	20,5	20,8	21,2	21,4	21,7	22,0	22,3	22,6
Popolazione 65-84 anni (%)	17,8	17,8	17,8	17,8	17,9	18,2	18,3	18,6	18,8	18,9	19,1
Popolazione 85 anni e più (%)	2,4	2,5	2,6	2,7	2,9	3,0	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5
Indice di dipendenza (100)	52,1	52,4	52,7	52,8	53,5	54,2	54,6	55,1	55,5	55,8	56,1
Indice di dipendenza anziani (100)	30,7	30,9	31,2	31,3	32,0	32,7	33,1	33,7	34,3	34,8	35,2
Indice di vecchiaia (100)	143,4	144,1	144,8	145,7	148,6	151,4	154,1	157,7	161,4	165,3	168,7
Età media (anni)	43,1	43,2	43,4	43,6	43,8	44,0	44,2	44,4	44,7	44,9	45,2
Popolazione (milioni)	58,7	59,0	59,2	59,4	59,4	59,7	60,8	60,8	60,7	60,6	60,5

(*) Stima per il 2018.

Fonte: Indicatori demografici stime per l'anno 2017. 8 febbraio 2018.

1.1.2. Flussi migratori

I cittadini stranieri residenti in Italia al 1° gennaio 2018 sono 5 milioni 65 mila.

Gli iscritti in anagrafe provenienti da un paese estero sono stati 292 mila nel 2017, in aumento del 10,9% rispetto al 2016. Gli italiani che rientrano dopo un periodo di emigrazione all'estero sono 45 mila, in crescita rispetto al 2016 di circa il 19,9%.

Nel corso del 2017 i trasferimenti di residenza interni hanno coinvolto più di 1 milione e 360 mila persone (circa il 2,2% in più rispetto al 2016). Seguendo un modello migratorio ormai consolidato, gli spostamenti di popolazione avvengono prevalentemente dalle Regioni del Mezzogiorno a quelle del Nord e del Centro, escluse l'Umbria e le Marche che, presentano saldi migratori interni negativi².

Le nazionalità maggiormente rappresentate tra gli stranieri sono Marocco (454.817), Albania (441.838), Cina (318.975), Ucraina (234.066) e Filippine (162.469).

1.1.3. Natalità e mortalità della popolazione italiana

Nel 2017 si è registrato un picco di mortalità di 647mila decessi, 31mila in più del 2016 (+5,1%). In rapporto al numero di residenti sono deceduti 10,7 individui ogni mille abitanti, contro i 10,1 del 2016. La mortalità nel 2017, è vicina a quella registrata nel 2015, anno in cui la differenza tra nascite e decessi fu pari a circa 165 mila unità rispetto all'anno precedente.

Dal punto di vista demografico, il picco di mortalità del 2015 è stato dovuto a effetti strutturali connessi all'invecchiamento.

Inoltre, il tasso di mortalità infantile, che in Italia è da anni stabilmente tra i più bassi d'Europa, è pari al 2,9 per mille nati vivi³. Il rapporto ISTAT⁴ rilasciato nel novembre 2017, riporta che nel 2016 sono stati iscritti in anagrafe per nascita 473.438 bambini, oltre 12 mila in meno rispetto al 2015. Difatti, nell'arco di 8 anni (dal 2008 al 2016) le nascite sono diminuite di oltre 100 mila unità.

I nati da coppie di genitori entrambi italiani scendono a 373.075 nel 2016. Dal 2012 diminuiscono,

² Istituto Nazionale di statistica. Indicatori demografici stime per l'anno 2017. 8 febbraio 2018

³ Istituto Nazionale di Statistica. Rapporto BES 2016 -Benessere equo e sostenibile in Italia

⁴ Istituto Nazionale di Statistica. Natalità e fecondità della popolazione residente

seppur lievemente (-7 mila), anche i nati con almeno un genitore straniero, pari a poco più di 100 mila nel 2016 (21,2% del totale). Tra questi, decrescono in maniera più accentuata i nati da genitori entrambi stranieri, che nel 2016 scendono per la prima volta sotto i 70 mila.

1.1.4. Malattie e cause di morte

Nel 2017 sono stati registrati 647 mila decessi. Gli ultimi dati disponibili sulle cause di morte in Italia, pubblicati dall'ISTAT nel maggio 2017, relativi agli anni 2003-2014, riportano le 25 cause di morte che rappresentano circa il 75% del totale dei decessi sul territorio nazionale.

L'analisi dei tassi standardizzati di mortalità (*Tabella 2*) indica nel periodo 2003-2014 una riduzione della mortalità per tutte le cause, con un rapporto tra i generi sostanzialmente costante nel tempo. In particolare, tra le prime dieci cause si confermano nelle prime quattro posizioni le malattie ischemiche del cuore (69.653 decessi, 11,6% del totale), le malattie cerebrovascolari (57.230, 9,6%), le altre malattie del cuore (49.554, 8,3%) e i tumori maligni di trachea, bronchi e polmoni (33.386, 5,6%). Le malattie ipertensive e la Malattia di Alzheimer, causa rispettivamente di 30.660 e 26.660 decessi nel 2014, sono in crescita rispetto al 2012 (+8365 e +12.015), e rappresentano la quinta e la sesta causa di morte.

Tabella 2 - Le 25 cause di morte più frequenti in Italia - Rango (posizione nella graduatoria), valori assoluti e percentuali sul totale delle cause, tassi standardizzati per età (valori 10.000 residenti). Anni 2003 e 2014

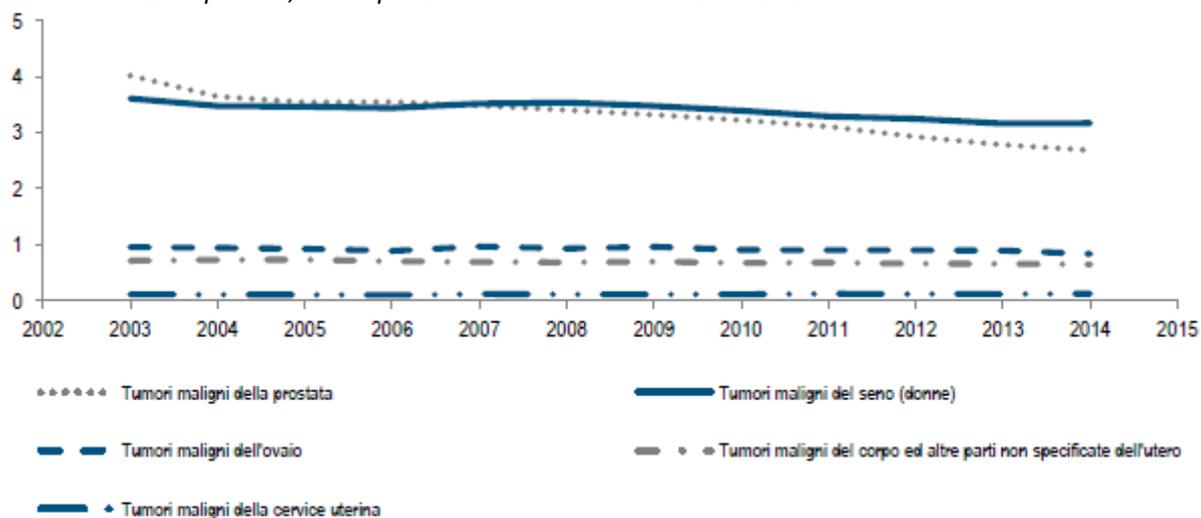
Cause di morte (Ordinamento secondo il numero dei decessi nel 2014)	2003				2014				Variazione rango 2003-2014	Variazione % tasso 2003-2014
	Rango	Numero decessi	% su totale	Tasso	Rango	Numero decessi	% su totale	Tasso		
Malattie ischemiche del cuore	1	82.059	13,9	15,6	1	69.653	11,6	9,8	↔	-37,2
Malattie cerebrovascolari	2	68.927	11,7	13,4	2	57.230	9,6	8,0	↔	-40,5
Altre malattie del cuore	3	51.017	8,7	10,1	3	49.554	8,3	7,0	↔	-30,5
Tumori maligni di trachea, bronchi e polmoni	4	32.264	5,5	5,7	4	33.386	5,6	4,9	↔	-13,7
Malattie ipertensive	6	22.325	3,8	4,4	5	30.690	5,1	4,3	↑	-1,3
Demenza e Malattia di Alzheimer	9	14.685	2,5	2,8	6	26.600	4,4	3,7	↑	29,1
Malattie croniche basse vie respiratorie	5	23.325	4,0	4,5	7	20.234	3,4	2,8	↓	-36,8
Diabete mellito	7	19.759	3,4	3,7	8	20.183	3,4	2,8	↓	-23,0
Tumori maligni di colon, retto e ano	8	17.255	2,9	3,1	9	18.671	3,1	2,7	↓	-13,8
Tumori maligni del seno	10	11.589	2,0	2,1	10	12.330	2,1	1,8	↔	-13,5
Tumori maligni del pancreas	15	8.777	1,5	1,6	11	11.186	1,9	1,6	↑	3,9
Malattie del rene e dell'uretere	17	8.110	1,4	1,6	12	10.043	1,7	1,4	↑	-9,5
Tumori maligni del fegato	12	9.841	1,7	1,7	13	9.915	1,7	1,4	↓	-17,1
Tumori maligni dello stomaco	11	11.024	1,9	2,0	14	9.557	1,6	1,4	↓	-31,0
Influenza e Polmonite	14	8.878	1,5	1,8	15	9.413	1,6	1,3	↓	-25,6
Tumori non maligni	16	8.127	1,4	1,5	16	8.204	1,4	1,2	↔	-22,8
Setticemia	31	2.490	0,4	0,5	17	7.636	1,3	1,1	↑	131,1
Tumori maligni della prostata	18	7.707	1,3	1,4	18	7.174	1,2	1,0	↔	-29,8
Leucemia	20	5.561	0,9	1,0	19	6.049	1,0	0,9	↑	-12,3
Cirrosi, fibrosi ed epatite cronica	13	9.742	1,7	1,7	20	6.035	1,0	0,9	↓	-48,7
Tumori maligni della vescica	21	5.116	0,9	0,9	21	5.610	0,9	0,8	↔	-14,5
Morbo di Hodgkin e Linfomi	22	4.885	0,8	0,9	22	5.175	0,9	0,8	↔	-13,3
Morbo di Parkinson	24	3.391	0,6	0,6	23	5.110	0,9	0,7	↑	10,8
Tumori maligni del cervello e del SNC	25	3.108	0,5	0,5	24	4.237	0,7	0,6	↑	17,6
Suicidio e autolesione intenzionale	23	4.075	0,7	0,7	25	4.147	0,7	0,6	↓	-8,5
Prime 25		444.037	75,4			448.022	74,8			
Altre		144.860	24,6			150.648	25,2			
Totale		588.897	100,0	110,8		598.670	100,0	85,3		-23,0

Fonte: L'evoluzione della mortalità per causa: le prime 25 cause di morte. Anni 2003-2014 Istat 4 maggio 2017.

Il tumore della mammella, pur restando la principale causa di morte tra i tumori, mostra un andamento complessivamente decrescente nel tempo. Pressoché costante, invece, il trend per i tumori all'ovaio, alla cervice uterina e altre parti non specificate dell'utero. Per gli uomini, invece, i tumori maligni della prostata sono in costante diminuzione (Grafico 2).

Osservando l'andamento del tasso di mortalità dei tumori maligni di trachea, bronchi e polmoni, mostrato distintamente per i due generi, si rileva che, sebbene i livelli femminili siano ancora molto inferiori a quelli maschili, le due curve si vanno progressivamente avvicinando e il rapporto della mortalità per questa causa tra i due generi (M/F) è passato da 5,1 nel 2003 a 3,4 nel 2014. Per queste patologie, infatti, la mortalità ha un andamento differente per genere: per gli uomini ha un andamento decrescente mentre per le donne il trend è in costante aumento.

Grafico 2 - Andamento temporale dei tassi di mortalità per tumori maligni di sedi specifiche per genere. Tassi standardizzati per età, valori per 10.000 residenti. Anni 2003-2014



Fonte: L'evoluzione della mortalità per causa: le prime 25 cause di morte. Anni 2003-2014 Istat 4 maggio 2017.

1.2. Rete assistenziale della Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta

1.2.1. 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 2013⁵ erano operanti in Italia 26.765 strutture assistenziali, di cui 1.070 per assistenza ospedaliera, 9.214 per assistenza specialistica ambulatoriale⁶, 6.834 per assistenza territoriale residenziale, 2.886 per assistenza territoriale semiresidenziale, 5.694 per altra assistenza territoriale⁷ e 1.067 per assistenza riabilitativa.

Per quanto riguarda la natura delle strutture, sono in maggioranza pubbliche le strutture che erogano assistenza ospedaliera (52,4%) e le strutture che erogano altra assistenza territoriale (87,3%). Sono in maggioranza private accreditate le strutture che erogano assistenza riabilitativa ex art.26 (76,7%) e le strutture che erogano assistenza territoriale residenziale (78,4%).

Delle 9.214 strutture di assistenza specialistica ambulatoriale 3.804 (41,3%) sono pubbliche e di queste 1.105 intra-ospedaliere mentre 5.410 (58,7%) sono private, di cui 421 sono intraospedaliere. Esistono importanti differenze tra strutture pubbliche e private, infatti delle 3.804 strutture pubbliche più del 90% forniscono assistenza clinica, il 37% assistenza diagnostica e strumentale il 32% prestazioni di laboratorio, mentre delle 5.410 strutture private il 50% circa fornisce assistenza clinica, quasi il 29% assistenza diagnostica e strumentale e più del 46% prestazioni di laboratorio.

La Rete Ospedaliera Pediatrica risulta costituita da un numero di reparti di pediatria censiti nel 2013 pari a 420 circa e di 13 Aziende Ospedaliere Pediatriche, solo alcune di queste però sono in grado di assicurare una adeguata copertura di tutte le attività assistenziali per infanzia e adolescenza.

Sul territorio nazionale, anche la rete di assistenza farmaceutica è una garanzia della continuità assistenziale. La rete è costituita attualmente da 18.549 farmacie di cui 16.893 private e 1.656 pubbliche. Esiste, infatti, almeno una farmacia in ciascuno degli oltre 8.000 Comuni italiani e ogni farmacia serve in media 3.440 abitanti⁸.

Peraltro, il numero delle farmacie è aumentato a seguito delle nuove aperture previste in base al Decreto Legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito in Legge 24 marzo 2012, n. 27, che ha introdotto il concorso straordinario per il conferimento di sedi farmaceutiche.

In molti centri piccoli, in piccolissimi comuni o frazioni, inoltre, sono aperti armadi farmaceutici gestiti, di norma, dalla farmacia più vicina, tramite i quali è comunque assicurato il servizio farmaceutico.

⁵ Dati desunti dall'Annuario Statistico del SSN anno 2013 Ministero della Salute

⁶ Attività di assistenza specialistica (clinica, laboratorio, diagnostica strumentale e per immagini) erogate da ambulatori e laboratori.

⁷ 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

⁸ Federfarma (Rapporto farmacie/abitanti in Italia – marzo 2017)

1.2.2. Distribuzione dei Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Medici di Guardia Medica

L'ultima rilevazione (2016) del Ministero della Salute indica 45.000 Medici di Medicina Generale con un valore medio di 7,6 medici ogni 10 mila abitanti, il numero di assistiti per medico è pari a 1.160 persone. Circa l'80% ha oltre 20 anni di anzianità di laurea. Oltre il 65% dei MMG opera in forma associata.

Accanto ai MMG operano 7.705 PLS, il numero di assistiti è pari a 1.023 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. I Pediatri di famiglia che raggiungeranno l'età massima pensionabile saranno oltre 6.100 tra il 2015 e il 2030. Come evidenziato da un'indagine a carattere nazionale della Società Italiana di Pediatria (SIP), l'andamento del numero totale dei pediatri (famiglia, ospedalieri, universitari) subirà una progressiva riduzione nei prossimi 15-20 anni: proseguendo con il ritmo delle perdite che si sta verificando dal 2010, nel 2020 gli attuali circa 14.000 professionisti saranno già diminuiti a 12.000.

Nel 2013 sono stati rilevati in Italia 11.533 medici titolari di continuità assistenziale, operanti presso 2.890 punti di guardia medica (hanno effettuato oltre 10 milioni di visite mediche, 16.881 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).⁹

1.2.3. Interventi diagnostico-terapeutici in medicina generale e pediatria

Il numero medio annuo di "contatti medico-paziente"¹⁰ è stato di 9,7 nel 2015, in aumento rispetto agli anni passati. I contatti raggiungono il valore di 23,9 nella fascia di età degli ultra ottantacinquenni e un picco nella fascia 75-84 anni.

Le richieste di prescrizioni farmaceutiche rappresentano il 63% dei contatti, seguite dalle richieste di indagini diagnostico-strumentali e di laboratorio (25%) e dalle richieste di visite specialistiche (12%). 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.

L'assistenza sanitaria a infanzia e adolescenza è rappresentata da una rete capillare diffusa su tutto il territorio nazionale. Su un totale di circa 14.000 pediatri operanti nel servizio sanitario nazionale (dipendenti SSN, universitari, convenzionati, etc.) circa la metà è rappresentata dai pediatri di famiglia (PdF)^{11,12}. L'età di riferimento esclusiva è 0-6 anni, mentre tra 7 e 14 anni i genitori possono scegliere di far assistere il bambino sia dal PdF sia dal MMG. Dopo il compimento del 14°

⁹ Annuario Statistico del Servizio Sanitario Nazionale. Assetto organizzativo, attività e fattori produttivi del SSN. Anno 2013

¹⁰ Report Health Search. 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.

¹¹ Andria G. et al. Il futuro della ricerca clinica (pediatrica) è a dato ai giovani: problemi, prospettive, proposte. Prospettive in Pediatria. Aprile-Giugno 2016, Vol. 46, N. 182, Pp. 169-188.

¹² S. Bertelloni, P. Becherucci, A. Chiara et al. La situazione "demografica" della pediatria di territorio, della pediatria ospedaliera, della pediatria accademica e le possibili linee di tendenza in Libro Bianco SIRP – ONLUS Il futuro della ricerca clinica (pediatrica) Problemi, prospettive, proposte. Fonte: <http://www.sirped.it/sirp/idPage/144/idNews/45/lang/it/Libro-Bianco-SIRP.html>

anno di età, l'adolescente viene preso in carico dal MMG, ma il PdF può continuare ad assistere minori con patologie croniche, organiche o neuropsichiatriche, fino a 16 anni. Infine le malattie croniche che coinvolgono il Sistema Nervoso Centrale, in modo esclusivo o in quadri multi-organo, sono oggi tra i disturbi pediatrici più frequenti, determinando un elevato assorbimento di risorse per le famiglie e per la società.

Secondo le realtà regionali, gli utenti dei servizi di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (NPIA) sono compresi tra il 4 e l'8% della popolazione di età 0-18 anni; si tratta di oltre 400.000 bambini e adolescenti. Il paziente pediatrico affetto da patologia neuropsichiatrica, specie nelle situazioni di patologie neurologiche di III livello, necessita di una rete assistenziale che richiede la collaborazione tra NPIA Ospedaliera, NPIA dei Servizi territoriali, Pediatria Ospedaliera, spesso anche con il contributo delle (sub)specialità pediatriche, e Pediatra di famiglia. Il quadro assistenziale anche in questo ambito è caratterizzato da estrema variabilità sia inter-regionale che intra-regionale per accesso, risorse e diagnosi¹³. I Neuropsichiatri Infantili presenti nei servizi sono circa 900 a fronte degli almeno 1500 necessari, con un ricambio previsto di circa 70-90 specializzandi/anno a fronte dei 120 stimati per coprire i fabbisogni.

1.2.4. Assistenza Domiciliare Integrata

L'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), introdotta per la prima volta con DPCM del 29 novembre 2001 di "Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)", consiste in un insieme integrato di trattamenti sanitari e socio-sanitari, erogati al domicilio della persona non autosufficiente¹⁴. L'ADI assicura, infatti, l'erogazione coordinata e continuativa di prestazioni sanitarie (medica, infermieristica e riabilitativa) e socio-assistenziali (cura della persona, fornitura dei pasti e cure domestiche) al domicilio, da parte di diverse figure professionali fra loro funzionalmente coordinate nell'ambito del Distretto. Nel 2013 tutte le ASL hanno dichiarato di avere attivato il servizio ADI, di cui hanno usufruito oltre 700.000 pazienti e di cui l'83,5% era costituito da soggetti anziani e il 9,4% da pazienti terminali. In particolare, le ore dedicate a ciascun assistito anziano sono state 17, mentre le ore dedicate a ciascun malato terminale risultano pari a 23.

Secondo i dati dell'ultimo Rapporto Osservasalute 2016¹² a livello nazionale, nel corso del 2014, sono state erogate, complessivamente, 340.656 prese in carico al domicilio dei pazienti. Il numero degli assistiti trattati in ADI si presenta in crescita, attestandosi ad un valore pari a 0,58 casi per 100 residenti, con un incremento del 26,1% rispetto al 2013. Permane, tuttavia, nel confronto con l'anno precedente, una notevole variabilità nell'indicatore, legata alla disomogeneità regionale. Infine, nell'area pediatrica oltre agli interventi codificati del SSN, sono stati condotti negli ultimi anni con successo e sono in numero crescente ulteriori approcci di telemonitoraggio e/o centro ascolto con possibilità di consulto immediato con lo specialista di centri di riferimento avvalendosi dell'uso sempre più integrato delle nuove tecnologie digitali.

Per garantire la riuscita dell'ADI è fondamentale la figura del *caregiver*. Questo ruolo in ambito familiare è spesso riferito alla figura femminile. Raramente il carico e la responsabilità del lavoro di cura viene condiviso dagli altri familiari. Nella maggioranza dei casi la presenza di un anziano

¹³ 8° Rapporto di aggiornamento sul monitoraggio della Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza (CRC) in Italia, anni 2014-2015

¹⁴ Rapporto Osservasalute 2016. Fonte Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane

non indipendente, di un bambino piccolo o di un diversamente abile in famiglia costituisce elemento di criticità ed emerge con forza la difficoltà di far fronte alla situazione¹⁵. Le risorse a disposizione (umane ed economiche) influenzano fortemente in una direzione piuttosto che in un'altra. L'ADI inoltre rappresenta un'importante espressione di approccio olistico al problema salute.

1.2.5. Attività di Pronto Soccorso

Nel corso del 2013 gli accessi alle attività di Pronto Soccorso (PS) delle strutture di ricovero pubbliche e delle case di cura private accreditate sono stati 20.551.053, corrispondenti a 338 accessi per 1.000 abitanti. Degli oltre 20 milioni di accessi oltre 3.000.000 (14.7%) si sono conclusi con un ricovero, mentre negli altri casi (17.511.886 accessi) i pazienti sono stati successivamente dimessi.

A questi vanno aggiunti gli accessi dei Pronto Soccorso Pediatrici (1.476.938 accessi, di cui il 8,2% è esitato in ricovero). In circa il 90% dei casi, i pazienti hanno effettuato l'accesso diretto senza prima essere valutati dal pediatra di famiglia. I casi più gravi rappresentano solo una quota minoritaria (0,5-1% i codici rossi di triage e 10-12% i codici gialli) mentre nei restanti casi si è trattato di codici minori (verdi e bianchi). Tuttavia, il percorso dei pazienti pediatrici nella rete dell'emergenza risulta meno strutturato rispetto a quello dell'adulto e, su circa 3.000.000 milioni di bambini condotti in pronto soccorso ogni anno, solamente 1.609.287 vengono assistiti in un PS pediatrico (dati Ministero della Salute).

Rispetto all'età, si osserva una netta prevalenza dei codici di maggior gravità in bambini nei primi due anni di vita, per la maggior facilità con cui vanno incontro a danni multi-organo. Un problema emergente è inoltre rappresentato dall'aumento degli accessi in PS di pazienti con malattie croniche riacutizzate e di pazienti con patologie psichiatriche.

Riguardo a quanto sopra, è possibile pensare che quasi il 50% dei bambini, non essendo visitati in PS da un pediatra, più facilmente possano essere soggetti a inadeguatezza prescrittiva, legata ad una minor conoscenza dei farmaci utilizzati in pediatria ed al loro dosaggio pro chilo. Tuttavia, anche da parte dei pediatri di PS si può osservare un'ingiustificata quantità di prescrizioni terapeutiche per patologie minori, per pazienti di cui si ignora la storia clinica e per l'impossibilità, specie nei giorni prefestivi e festivi, di riaffidare precocemente il paziente al pediatra curante per una corretta continuità terapeutica.

A tale proposito, risulterebbe essenziale la condivisione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali con il Pediatra di famiglia, al fine di ridurre il ricorso da parte dei genitori a prestazioni mediche ravvicinate e nei diversi *setting* assistenziali, in cerca di rapide soluzioni per sintomi che, in realtà, potrebbero necessitare solamente di osservazione domiciliare.

¹⁵ Becchi, M.A. Il caregiver del paziente complesso ed il suo addestramento. Manuale di educazione terapeutica ad uso degli operatori sanitari e socio-assistenziali – 2011 - Edizioni Panorama della Sanità

1.2.6. Attività Ospedaliera

Il Rapporto sui ricoveri ospedalieri fornito dal Ministero della Salute nell'ottobre 2017 e relative ai dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) 2016 mostra sinteticamente per la popolazione Italiana un numero di ricoveri pari a 9.061.064 con un tasso di ospedalizzazione, comprensivo delle varie tipologie di attività (acuti, riabilitazione e lungodegenza, regime ordinario e *day hospital*), che si riduce da 171,9 per 1.000 abitanti (*ab*) nel 2010 a 132,5 nel 2016¹⁶.

Le cause più frequenti di ricovero sono state le malattie dell'apparato cardiocircolatorio con un tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca di 1.402,26 per 100.000 *ab* di età compresa tra 18 e 65 anni, seguite dalle complicanze per diabete con un tasso di ospedalizzazione di 29,79 per 100.000 *ab*, e tasso di ospedalizzazione causato dall'influenza dell'anziano (per centomila abitanti) con un valore pari a 5,55 per 100.000 *ab*, pari invece a 7,58 nel 2015.

Nell'anno 2016 si osserva una significativa deospedalizzazione, con un miglioramento dell'appropriatezza organizzativa e dell'efficienza nell'uso delle risorse ospedaliere. Di conseguenza una parte rilevante delle problematiche post-dimissione ricade, in tutto o in parte, sulla Medicina Generale.

Tabella 3. Indicatori proxy di ridotta accessibilità e funzionalità dei servizi territoriali. Tasso di ospedalizzazione per 100.000 ab..Attività per Acuti in Istituti pubblici e privati accreditati. Anno 2016

	Diabete non controllato	Insufficienza cardiaca (età >= 18 anni)	Insufficienza cardiaca (età >= 65 anni)	Influenza nell'anziano
Italia	12,92	317,57	1.084,69	5,55

Fonte: Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2016. Ministero della Salute maggio 2017.

Per quanto concerne l'area pediatrica, i dati dell'ultimo rapporto Osservasalute 2016¹⁷ riportano, complessivamente, nei pazienti con età <18 anni un numero di dimissioni ospedaliere da reparti per acuti nel corso del 2015 pari a 915.320. Il volume dei ricoveri nel 1° anno di vita è nel 57% dei casi immediatamente consecutivo all'evento della nascita e si concentra, quindi, prettamente nel periodo di vita neonatale. La numerosità dei ricoveri decresce poi gradualmente sino al 9°-10° anno di vita. Si osserva, poi, per le età successive, un'inversione di tendenza, caratterizzata da lievi incrementi.

In età pediatrica si registra maggiore propensione al ricovero dei maschi rispetto alle femmine. Sempre lo stesso Rapporto offre, inoltre, un'analisi di confronto dei dati di attività ospedaliera relativi agli anni 2010 e 2015 da cui emerge, a livello nazionale, una riduzione dei tassi di ospedalizzazione in entrambi i regimi di ricovero, ordinario e diurno, e per tutte le classi di età <18 anni. La riduzione più consistente dell'ospedalizzazione si rileva per i ricoveri in regime ordinario dei bambini nel 1° anno di vita: vi è, infatti, una riduzione del relativo tasso di 56 ricoveri per 1.000 residenti. Seppure con diversa intensità, la riduzione dei ricoveri si rileva in quasi tutte le Regioni.

¹⁶ Rapporto Osservasalute 2016. Fonte Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane

¹⁷ Rapporto Osservasalute 2016. Fonte Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane

1.3. Consumo Farmaci in Italia

1.3.1. Numero di ricette

Nel 2017 il numero di ricette è stato pari a 581 milioni, registrando un decremento rispettivamente dell'1,1% in confronto al 2016, mentre il numero di confezioni erogate totali è stato pari a 1.977 milioni. Le dosi di farmaco giornaliera consumate in media ogni mille abitanti (DDD/1000 *ab die*) sono pari a 972,7 con un incremento del +0,1% rispetto al 2016.

Tabella 4. Consumi per l'assistenza territoriale pubblica e privata: confronto 2013 – 2017

	2013	2014	2015	2016	2017	Δ %	Δ %	Δ %	Δ %
	milioni [^]	14/13	15/14	16/15	17/16				
Ricette #	608	609	596	587	581	0,2	-2,2	-1,5	-1,1
N° confezioni									
1 Convenzionata	1.116	1.133	1.131	1.117	1.109	1,5	-0,2	-1,2	-0,7
2 Classe A privato*	213	221	225	210	216	3,4	2,1	-6,7	2,8
3 Distrib. diretta e per conto di fascia A	ND	ND	ND	86	105				21,5
1+2+3 Totale classe A	1.329	1.354	1.356	1.414	1.430	1,8	0,2	4,2	1,1
4 Classe C con ricetta	254	250	248	209	226	-1,6	-0,8	-15,6	7,8
5 Automedicazione (SOP e OTC)	287	277	280	259	286	-3,4	0,8	-7,3	10,4
6 Esercizi commerciali	-	-	-	32	35	-	-	-	6,7
4+5+6 Totale classe C	541	527	528	501	547	-2,5	0,1	-5,1	9,1
1+2+3+4+5 Totale confezioni	1.870	1.881	1.884	1.915	1.977	0,6	0,2	1,6	3,2
DDD/1000 <i>ab die</i> #	990,8	983,5	980,0	971,4	972,7	-0,7	-0,4	-0,9	0,1

ND: dato non disponibile

relative al consumo di medicinali di fascia A erogati in regime di assistenza convenzionata e ai farmaci di Fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000.

* Il dato relativo alla spesa privata di farmaci rimborsabili dal SSN è ricavato per differenza tra la spesa totale (stimata attraverso i dati della Tracciabilità del Farmaco) e la spesa a carico SSN (ottenuta dai dati OsMed).

[^] solo il numero delle ricette e delle confezioni è espresso in milioni di unità.

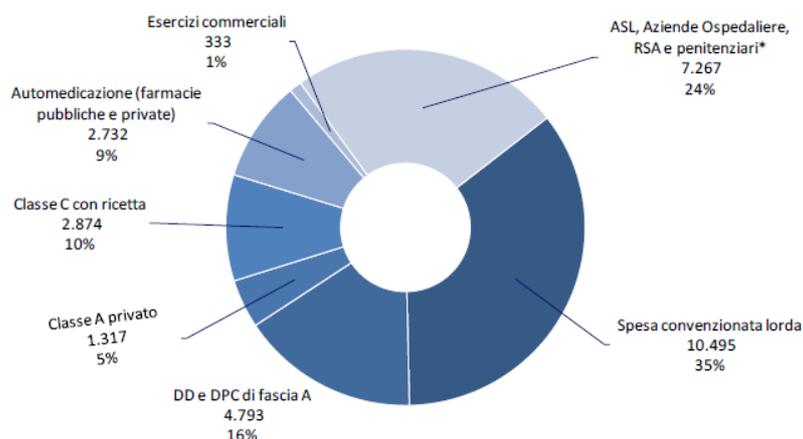
Fonte: elaborazione OsMed su dati Tracciabilità del Farmaco (per i dati di spesa privata). Elaborazione sui dati IMS Health per la stima della spesa privata per gli anni precedenti al 2016.

Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

1.3.2. Consumo di farmaci per classi di età

Come riportato nel Rapporto OsMed, la spesa farmaceutica nazionale totale nel 2017 è stata pari a circa 29,8 miliardi di euro, di cui il 75% è stato rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In media, per ogni cittadino italiano, la spesa ammonta a circa 492 euro. In prevalenza i medicinali a carico del SSN sono stati dispensati ai cittadini attraverso il canale delle farmacie territoriali pubbliche e private (35%). La spesa dei farmaci acquistati direttamente dal cittadino è stata di 8.806 milioni di euro, composta soprattutto dai farmaci di classe C con obbligo di ricetta (10%).

Grafico 3 – Dati generali di spesa



Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

La variabilità di spesa e di consumo dei medicinali tra le diverse Regioni italiane è in parte dipendente dalle caratteristiche demografiche (composizione per età e sesso) e dai variabili profili epidemiologici, nonché influenzata dalle differenti attitudini prescrittive dei medici.

Pertanto, al fine di ottimizzare la comparabilità tra le Regioni, la popolazione residente ISTAT in ogni Regione viene calcolata tenendo conto di un sistema di pesi, predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute, ricavato sulla base della distribuzione per età e sesso. Le caratteristiche demografiche, infatti, 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 (Tabella 5).

Tabella 5 - Pesi e per fascia d'età e sesso

Fascia d'età	0	1-4	5-14	15-44 Uomini	15-44 Donne	45-64	65-74	+ di 74
Peso	1	0,969	0,695	0,693	0,771	2,104	4,176	4,29

Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

Relativamente ai trattamenti registrati nel sistema dei Registri di Monitoraggio AIFA e nei Piani Terapeutici (PT), l'analisi della distribuzione per età e per genere evidenzia che il maggior numero di trattamenti è stato registrato nella fascia d'età compresa tra i 70 ed i 79 anni, sia per le donne sia per gli uomini, mentre relativamente ai PT il più elevato numero di trattamenti è stato osservato nella fascia d'età degli ultraottantenni con una numerosità più elevata nelle donne. La popolazione con più di 65 anni assorbe circa il 60% della spesa e dei consumi, al contrario del resto della popolazione (Tabelle 6 e 7).

Tabella 6 - Numero di trattamenti per classe di età e genere nei Registri

Classi di età	Uomini		Donne	
	N. Trattamenti	Inc. %	N. Trattamenti	Inc. %
<40	10.332	1,52	9.915	1,46
40-49	27.679	4,08	23.573	3,48
50-59	63.310	9,34	50.232	7,41
60-69	95.449	14,08	77.096	11,37
70-79	113.899	16,80	100.399	14,81
>80	48.171	7,11	57.870	8,54
Totale	358.840	52,93	319.085	47,07

Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

Tabella7 - Numero di trattamenti per classe di età e genere nei Piani terapeutici

Classi di età	Uomini		Donne	
	N. Trattamenti	Inc. %	N. Trattamenti	Inc. %
<40	4.472	0,46	4.174	0,43
40-49	10.798	1,12	9.456	0,98
50-59	30.364	3,14	27.699	2,87
60-69	83.189	8,61	83.856	8,68
70-79	157.032	16,25	192.938	19,97
>80	136.192	14,10	226.024	23,39
Totale	422.047	43,68	544.147	56,32

Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

1.3.3. Consumo di farmaci per classi terapeutiche

Nel 2016 in Italia le principali componenti della diminuzione del -1,5% della spesa farmaceutica convenzionata (effetto quantità, prezzi e mix), rispetto al 2015, hanno evidenziato una diminuzione dei medicinali prescritti (-1,21% in termini di Dosi Definite Giornaliere - DDD), un decremento dei prezzi (-2,4%); tuttavia, analizzando l'effetto mix positivo (+1,1%), si evidenzia uno spostamento dei consumi verso farmaci in media più costosi (Tabella 8).

Tabella 8 - Effetto consumi, prezzi e "mix" sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto 2017-2016

	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Δ% 2016-2015				Δ% costo medio DDD
			spesa	DDD	prezzi	mix	
Italia	171,96	972,7	-1,5	0,1	-2,4	1,1	-1,21

Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

Per quanto concerne le categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa, nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata (Tabella 9), i farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresentano la prima sia in termini di spesa (55,63 euro pro capite), sia in termini di dosi medie prescritte (466,8 dosi ogni 1000 abitanti al giorno, di seguito DDD/1000 *ab die*), seguita dalla categoria dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo, con una spesa pro capite di 32,80 euro e 152,0 DDD/1000 *ab die*.

Tabella 9. Effetto consumi, prezzi e “mix” sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto 2017-2016

I livello ATC/Sottogruppi		Spesa pro capite	DDD/1 000 ab die	Δ% 2016-2015				Δ% costo medio DDD
				spesa	DDD	prezzi	mix	
Italia		171,96	972,7	-1,5	0,1	-2,4	1,1	-1,21
C	Sistema cardiovascolare	53,63	466,8	-3,1	-0,1	-4,1	1,2	-2,97
A	Apparato Gastrointestinale	32,80	152,0	1,9	-0,3	0,0	2,2	2,17
N	Sistema nervoso centrale	22,43	63,3	-0,2	1,4	-3,8	2,3	-1,58
R	Sistema respiratorio	16,36	41,2	-2,0	-2,6	-0,6	1,2	0,60
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	13,14	20,7	-2,5	-2,6	-0,1	0,1	0,08
B	Sangue e organi emopoietici	8,08	86,4	-2,7	0,4	-0,2	-2,9	-3,11
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	6,60	39,5	-7,7	-3,7	-6,2	-1,3	-4,09
M	Sistema muscolo-scheletrico	6,08	37,6	-7,8	-1,8	-5,3	-0,8	-6,09
L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	3,93	5,8	-0,2	2,1	-1,9	-0,3	-2,16
S	Organi di senso	3,81	20,0	-0,4	-0,5	-1,8	2,0	0,13
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	3,79	34,4	15,5	1,0	0,0	14,3	14,33
D	Dermatologici	0,95	4,1	6,2	17,5	0,2	-9,8	-9,59
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,21	0,9	1,9	3,7	0,0	-1,7	-1,68
V	Vari	0,14	0,1	-0,3	2,9	0,2	-3,3	-3,12

Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

In regime di assistenza convenzionata, l'utilizzo di medicinali si concentra su un numero limitato di principi attivi; infatti, le prime 30 sostanze rappresentano quasi il 40% della spesa farmaceutica lorda. I primi tre principi attivi a maggior spesa sono stati il pantoprazolo (4,59 euro pro capite), la rosuvastatina (4,04 euro pro capite) e l'atorvastatina (3,87 euro pro capite) (Tabella 10).

Tabella 10. Primi trenta principi attivi per spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto 2017-2016

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa lorda pro capite	Rango 2017	Rango 2016
A	pantoprazolo	277,9	2,7	4,59	1	1
C	rosuvastatina	244,8	2,3	4,04	2	2
C	atorvastatina	234,5	2,3	3,87	3	3
A	colecalfiferolo	233,9	2,2	3,86	4	6
C	ezetimibe/simvastatina	186,8	1,8	3,08	5	8
A	lansoprazolo	180,4	1,7	2,98	6	4
J	amoxicillina/acido clavulanico	173,7	1,7	2,87	7	7
A	omeprazolo	163,5	1,6	2,70	8	9
R	salmeterolo/fluticasone	161,3	1,5	2,66	9	5
A	esomeprazolo	149,2	1,4	2,46	10	11
C	bisoprololo	130,3	1,3	2,15	11	17
R	beclometasone/formoterolo	124,0	1,2	2,05	12	19
B	enoxaparina sodica	124,0	1,2	2,05	13	13
G	dutasteride	123,1	1,2	2,03	14	10
C	ramipril	122,4	1,2	2,02	15	16
C	ezetimibe	113,8	1,1	1,88	16	26
C	omega 3	112,3	1,1	1,85	17	21
A	mesalazina	104,3	1,0	1,72	18	22
A	insulina lispro	103,9	1,0	1,71	19	23
C	simvastatina	103,8	1,0	1,71	20	20
N	pregabalin	101,5	1,0	1,67	21	15
R	fluticasone/vilanterolo	96,6	0,9	1,59	22	35
R	tiotropio	96,4	0,9	1,59	23	18
C	amlodipina	93,7	0,9	1,55	24	24
C	olmesartan/amlodipina	92,6	0,9	1,53	25	28
A	insulina aspart	89,6	0,9	1,48	26	25
A	metformina	87,8	0,8	1,45	27	29
N	levetiracetam	85,9	0,8	1,42	28	32
A	rifaximina	84,2	0,8	1,39	29	30
C	nebivololo	83,0	0,8	1,37	30	31
Totale		4079,0	39,1			
Totale spesa classe A-SSN		10.418,9				

*calcolata sul totale della spesa convenzionata

Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

1.3.4. Consumo di farmaci in età pediatrica

La popolazione pediatrica rappresenta una componente importante della popolazione italiana e, così come accade per la popolazione adulta, è esposta all'uso di farmaci. I bambini, infatti, possono essere affetti da quasi tutto lo spettro di malattie che colpiscono gli adulti, ma anche da altre affezioni tipiche o prevalenti di questa epoca di vita.

Nell'analisi condotta in Italia dall'Osservatorio ARNO¹⁸, i cui dati, successivamente e più organicamente, sono stati ripresi nel *project work* della Fondazione ISTUD denominato "La ricerca clinica in pediatria: aspetti etici e criticità"¹⁹, mostrano che negli ultimi anni analizzando un campione di circa un milione di bambini con meno di 13 anni iscritti a 28 delle allora Aziende

¹⁸ Osservatorio ARNO. Bambini I profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica Rapporto 2011, Volume XVI - Collana "Rapporti ARNO" Cineca - Dipartimento SISS - Sanità.

¹⁹ Annunziata M, Apicella V, Arena MC, et al. La ricerca clinica in pediatria: aspetti etici e criticità. Fondazione ISTUD. http://www.istud.it/up_media/pw_scientifici/pediatria.pdf

Sanitarie Locali del Sistema Sanitario Nazionale, il 57,7% ha ricevuto la prescrizione di almeno un farmaco. Sempre negli stessi documenti viene esplicitato che gli oltre 650 mila bambini trattati hanno ricevuto attraverso il SSN una media di 4,7 confezioni di medicinali a testa. E' interessante osservare che su 675 principi attivi prescritti, i primi 15 (cioè il 2,2%) per frequenza di prescrizione costituiscono il 75% delle confezioni totali.

Aggregando i farmaci per gruppo terapeutico si ottiene una visione che permette di descrivere i problemi più frequenti che hanno richiesto una terapia farmacologica: i farmaci più prescritti sono risultati gli antibatterici ad uso sistemico (48,2%), seguiti dagli antiasmatici (25,6 %) e dai corticosteroidi sistemici (8,6%). Il principio attivo più prescritto è stato l'amoxicillina con acido clavulanico (ricevuto dal 24% dei bambini, con una media di 2 confezioni per trattato). La somministrazione di farmaci è risultata più elevata nei pazienti fino ai 5 anni di età, e maggiore nei maschi: il valore massimo è stato osservato nei bambini di 1 anno (77% nei maschi e 74% nelle femmine), quello minimo nella fascia 12-13 anni (44% vs 42%).

Dal punto di vista economico, la spesa complessiva in prescrizioni farmaceutiche pediatriche nel campione di riferimento è stata di 41.215.428 euro, di cui il 67,8 % (circa 28 milioni) è stato corrisposto per le tre ATC più frequenti e il 55% per soli 15 principi attivi. La spesa media a carico del SSN per ciascun bambino è stata di circa 63 euro, e il primo anno di vita risulta quello che assorbe la maggior spesa complessiva pro capite. Il Rapporto OsMed 2017 mostra i dati più recenti sul consumo dei farmaci standardizzati per classi, Regioni e trend nella popolazione pediatrica²⁰. In accordo con quanto descritto anche a livello internazionale, la prevalenza della prescrizione registra un picco nel primo anno di età, per poi diminuire progressivamente al crescere dell'età, con una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine (50,7% vs 48,9%), valutata su tutte le fasce di età. Infine è importante porre l'accento su quanto l'attenzione ai farmaci utilizzati in pediatria sia in linea con le direttive promosse dall'Agenzia Europea dei Medicinali, concretizzatesi con l'avvio di una consultazione pubblica sulla necessità di raccogliere ulteriori evidenze scientifiche al fine di promuovere un migliore impiego dei medicinali in ambito pediatrico²¹. I risultati di tale consultazione, conclusa a febbraio 2017, sono stati presentati nell'ottobre 2017 e verranno illustrati in altre sezioni di questo documento.

²⁰ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018.

²¹The European Commission launches a public consultation on the Paediatric Regulation https://ec.europa.eu/health/home_en

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

Il MMG e i PLS sono figure centrali del SSN, dovendo garantire l'assistenza sanitaria di primo livello, la continuità ospedale-territorio e 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.

La difficoltà dei PLS nel praticare la professione è la scarsità di farmaci registrati e autorizzati per i bambini, poiché per l'età pediatrica risultano amplificate alcune problematiche relative alla sperimentazione clinica, date le caratteristiche intrinseche di questi pazienti. Difatti, gli studi clinici controllati e randomizzati in questa fascia di popolazione sono raramente condotti²². Di conseguenza, in ambito pediatrico diviene più frequente il ricorso a preparazioni galeniche e molti farmaci sono usati in *off-label*, cioè in condizioni diverse da quelle per cui è stata autorizzata l'immissione in commercio in termini di indicazione terapeutica, età, formulazione posologia (dose e frequenza) e via di somministrazione²³. Con l'obiettivo di fornire risposte a tali problematiche è stato redatto il Regolamento pediatrico, entrato in vigore nell'Unione Europea il 26 gennaio 2007, che ha facilitato lo sviluppo e la disponibilità di farmaci adatti all'età pediatrica e aumentato le informazioni fruibili. Pertanto, essendo disponibili nuovi farmaci pediatrici per il trattamento di alcune condizioni reumatologiche, malattie infettive, ipertensione e tumori pediatrici, ed essendo disponibili in letteratura²⁴ dati incoraggianti relativi agli ultimi anni, la Commissione Europea ha avviato una consultazione pubblica al fine di raccogliere pareri e commenti delle parti interessate a supporto della stesura della seconda relazione sul Regolamento pediatrico.

²² Cuzzolin, L., Fanos, V., & Dessì, A. (2016). Farmaci off-label in Pediatria: un update. *Area Pediatrica*, 17(2), 57-59.

²³ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.

²⁴ Annunziata M, Apicella V, Arena MC, et al. La ricerca clinica in pediatria: aspetti etici e criticità. Fondazione ISTUD. http://www.istud.it/up_media/pw_scienziati/pediatria.pdf

2.1. Problematiche relative alle trasformazioni demografiche

La principale sfida per il futuro della medicina è la gestione delle patologie croniche e, in particolar modo, il problema emergente per i Servizi Sanitari Nazionali è la capacità di adattarsi alla complessità che queste comportano in contrapposizione con le patologie acute. Infatti, fino ad oggi, la maggior parte dei SSN sono orientati alle patologie acute, come già riportava il documento del WHO sul Global Report *“Preventing chronic diseases: a vital investment”* del 2005 (www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/): *“un sistema di cure che funziona come un radar a cui il paziente appare per essere curato e scompare alla vista una volta guarito. Perfetto per le malattie acute, ma non per le patologie croniche, per le quali è necessario, invece, un modello di assistenza diverso: occorre evitare non solo che le persone si ammalino, ma anche che chi è già malato vada incontro a ricadute, aggravamenti e disabilità. Un sistema, dunque, adatto a malattie che non guariscono e che devono essere seguite nel territorio, adeguatamente attrezzato”*.

Si evidenzia come il SSN nonché quello regionale affidano al MMG, attraverso Il Piano Nazionale della Cronicità (cui si rimanda per ogni approfondimento), un ruolo chiave. L’obiettivo del Piano è, difatti, quello di indicare il percorso cui tendere per la gestione delle patologie croniche, pur nel rispetto dei singoli modelli regionali che andranno elaborati o modificati sulla base delle caratteristiche epidemiologiche della popolazione.

2.1.1. Il paziente complesso: Comorbidità, Fragilità e Cronicità

I malati di “cronicità” in Italia

Per “comorbidità” o polipatologia, si intende la copresenza nello stesso individuo di due o più patologie: si tratta di una condizione ad alta prevalenza soprattutto nella popolazione ultra-sessantacinquenne, nella quale è frequente la comparsa di patologie con carattere di cronicità legate all’esposizione prolungata a fattori di rischio e/o ai processi parafisiologici dell’invecchiamento²⁵. Per questo motivo il termine “comorbidità” è spesso utilizzato per indicare individui affetti da più malattie croniche contemporaneamente.

Secondo i dati 2012 dell’Annuario dell’Istituto Nazionale di Statistica le donne risultano il 75,1% della popolazione e gli uomini il 59,9%. Di questi:

- il 38,6% dei residenti in Italia dichiara di essere affetto da almeno una delle principali patologie croniche;
- il 54,8% dei residenti tra i 55 ed i 59 anni e l’86,1% degli ultra-settantacinquenni soffre di almeno una malattia cronicamente degenerativa;
- il 20,4% ha almeno due patologie e tra gli ultra-settantacinquenni la percentuale si attesta al 69,4% dei “grandi vecchi”.

Nel 2010, le persone stimate con disabilità²⁶ di sei anni e più che vivono in famiglia sono 2 milioni e 562 mila, pari al 4,8% della popolazione italiana.

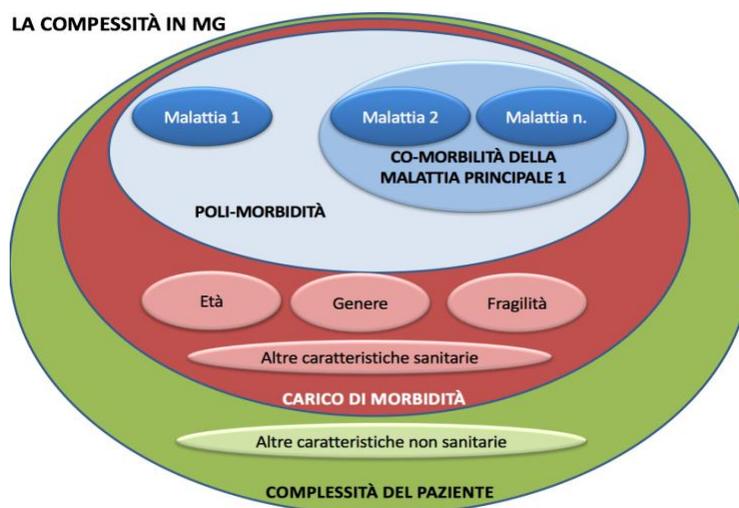
²⁵ Yates JW. Comorbidity considerations in geriatric oncology research. CA Cancer J Clin 2001; 51 (6): 329-336.

²⁶ IX Rapporto Sanità CEIS- CREA - Anno 2013 su stime dati ISTAT, La disabilità in Italia - Anni 2004-2005

Questi dati suggeriscono il quadro di una popolazione anziana ed affetta da più patologie croniche contemporaneamente, che fa uso intensivo di strutture e servizi sanitari. Una popolazione, quindi, formata da pazienti complessi.

Si deve sempre più imparare a gestire nuove situazioni che prevedono la comorbidità (presenza simultanea di una malattia aggiuntiva oltre a quella indice), la multimorbidità (coesistenza di più patologie in uno stesso individuo), la polifarmacoterapia (la contemporanea prescrizione di più di cinque farmaci assunti cronicamente da un paziente).

Figura 1 La complessità in medicina generale



Si deve così arrivare a poter meglio definire la complessità del Paziente con patologie croniche, attraverso la contemporanea valutazione di tutte le caratteristiche che lo contraddistinguono, che devono per forza prendere in considerazione simultaneamente gli aspetti Biologici, Psicologici e Sociali (Figura 1).

Da qui, la tendenza, negli ultimi tempi, verso un modello di gestione che responsabilizzi e coinvolga maggiormente il Medico di Medicina Generale, il quale deve 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”. 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 coesistenti²⁷. Si tratterebbe, inoltre, di una condizione più frequente nelle donne²⁸.

Molte scale di valutazione complesse, che si basano proprio sull’analisi di questo aspetto, come il *Charlson Comorbidity Index* o l’*Index of Co-Existent Diseases*, vengono utilizzate a scopo prognostico nello studio di anziani non istituzionalizzati²⁹, ma la scala che meglio riporta la realtà della Medicina Generale, che è deputata alla sorveglianza nel tempo del Paziente Complesso, è la *Extended Quality and Outcome Framework (QOF)*^{30,31}.

Gli indicatori di seguito presentati, forniscono il quadro epidemiologico della multicronicità rilevata dalla Medicina Generale del *network Health Search (HS)*³², presentando sia la prevalenza percentuale dei soggetti con 2 o più patologie croniche, con il relativo trend temporale nel 2012-2016, sia le loro combinazioni più frequenti per l’anno 2016. (Tabella 11)

²⁷ 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.

²⁸ 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.

²⁹ 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.

³⁰ A new simple primary care morbidity score predicted mortality and better explains between practice variations than the Charlson index. *Journal of Clinical Epidemiology* 66 (2013) 436 e 444.

³¹ Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2011; DOI: 10.3399/bjgp11X548929.

³² Unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale.

Tabella 11 - Pazienti con multicronicità all'interno del network HS³¹

Numeratore	Pazienti adulti (>14 anni) presenti in HS con multicronicità (2-9 patologie)	
Denominatore	Popolazione HS (>14 anni) di assistibili della Medicina Generale	x 100

Combinazioni di multicronicità tra i pazienti presenti nel network HS

Numeratore	Pazienti adulti (>14 anni) presenti in HS affetti da una data combinazione di patologie croniche	
Denominatore	Pazienti (>14 anni) presenti in HS con multicronicità (2-9 patologie)	x 100

Pazienti in politerapia tra i pazienti con multicronicità presenti nel network HS

Numeratore	Pazienti adulti (>14 anni) presenti in HS con multicronicità (2-8 patologie) e prescrizione di >4 farmaci differenti nell'anno	
Denominatore	Pazienti (>14 anni) presenti in HS con multicronicità (2-9 patologie)	x 100

Contatti con il medico di Medicina Generale per i pazienti con multicronicità presenti nel network HS

Numeratore	Contatti annui medico-paziente (per qualsiasi causa) per i pazienti (>14 anni) presenti nel network HS con multicronicità (2 o più patologie)	
Denominatore	Contatti annui medico-paziente per la popolazione HS (>14 anni) di assistibili della Medicina Generale	x 100

Validità e limiti. Fotografare il fenomeno della multicronicità rappresenta una sfida metodologica a cui i *database* della Medicina Generale possono dare una risposta adeguata. Infatti, in questa fonte di dati le informazioni sono raccolte dal MMG che conosce nel dettaglio il complesso quadro clinico di ogni suo assistito. Inoltre, la natura longitudinale del database HS IMS LPD assicura di catturare diverse condizioni cliniche che si dovessero manifestare nel corso della vita di ogni paziente, indipendentemente dalla loro gravità e quindi dalla necessità di ospedalizzazione con conseguente registrazione nei flussi sanitari amministrativi. A ciò va aggiunto che tutte le diagnosi registrate sono eseguite dal MMG che possiede competenze cliniche specifiche nell'ambito delle patologie croniche studiate.

Un ulteriore vantaggio consiste nella sovrapposibilità della popolazione HS con la popolazione residente in Italia. I potenziali limiti, di contro, risiedono nella completezza della registrazione da parte del MMG, che potrebbe essere compromessa proprio dall'aumento del numero delle patologie di un soggetto e dal fatto che il paziente possa decidere di rivolgersi ad altri operatori sanitari per la diagnosi e la cura di una patologia cronica, senza riferirlo al proprio MMG. Entrambi questi limiti sono controllati applicando un indice della qualità del dato ad ogni singolo medico ed effettuando analisi comparative con l'intera popolazione italiana o con altri *setting* assistenziali diversi dalle cure primarie.

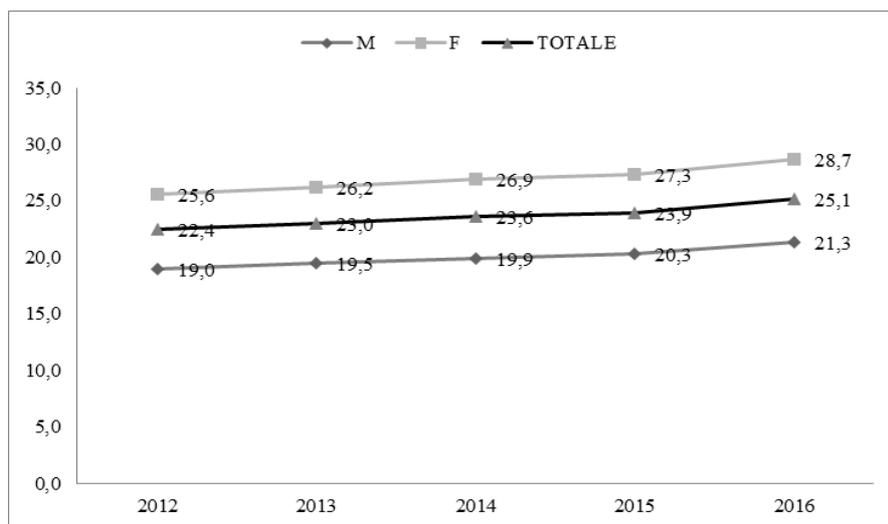
Valore di riferimento/Benchmark. I valori dei singoli indicatori stimati a livello nazionale possono essere impiegati come benchmark per identificare eventuali differenze a livello regionale.

In continuità con gli indicatori sulle singole patologie, sono prese in considerazione le stesse patologie croniche, ossia: ipertensione arteriosa, ictus ischemico, malattie ischemiche del cuore, scompenso cardiaco congestizio, diabete mellito tipo II, Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), asma bronchiale, osteoartrosi, disturbi tiroidei (con l'eccezione dei tumori tiroidei). Inoltre, viene presentato un indicatore che descrive il tasso dei pazienti in politerapia farmacologica, ossia con 5 o più farmaci differenti, tra i pazienti con multicronicità, per l'anno 2016. Infine, come stima dell'assorbimento di prestazioni sanitarie, viene presentato il tasso percentuale di contatti con il MMG dei pazienti con multicronicità rispetto all'intera popolazione di assistibili, nell'anno 2016. Tutte le analisi sono eseguite tenendo conto di eventuali differenze legate alla distribuzione regionale della popolazione.

Descrizione dei risultati

La prevalenza di pazienti con multicronicità (ossia almeno 2 delle patologie croniche analizzate in precedenza) in carico alla Medicina Generale del network HS risulta in crescita dal 2012 (22,4%) al 2016 (25,1%). Tale prevalenza è più elevata nel genere femminile rispetto a quello maschile in tutti gli anni considerati e nel 2016 è pari al 28,7% tra le donne e al 21,3% tra gli uomini (*Grafico 4*).

Grafico 4 – Prevalenza (valori per 100) di pazienti con multicronicità in carico alla Medicina Generale del network HS per genere - Anni 2012-2016

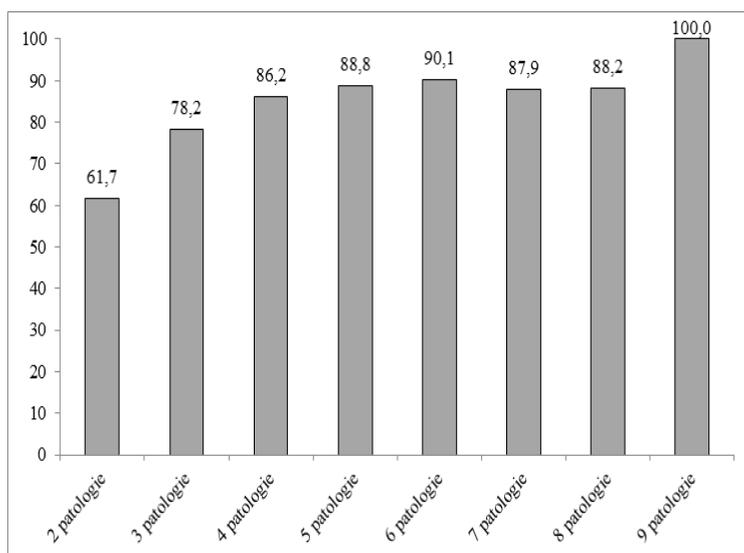


Fonte dei dati: Health Search – IMS LPD. Anni 2012-2016.

La combinazione di patologie croniche più frequente nel 2016 tra i soggetti presenti nel *network* HS con 2 patologie concomitanti è stata ipertensione e osteoartrite (30,0%), seguita da ipertensione e disturbi tiroidei (14,6%) e da diabete di tipo II e ipertensione (11,6%). Nel gruppo di pazienti con 3 patologie concomitanti la combinazione più frequente è stata ipertensione, osteoartrite e disturbi tiroidei (18,9%), a cui si aggiunge l'ipertensione nei soggetti con 4 patologie (*Tabella 12*).

Nel complesso, il 70,7% dei soggetti del *network* HS con almeno 2 patologie croniche concomitanti risulta essere in politerapia farmacologica, ossia con 5 o più farmaci differenti. Tale valore risulta anche più elevato in alcune Regioni e in particolare per Puglia (77,0%), Marche (76,8%), Umbria (76,6%), Toscana (74,4%), Abruzzo/Molise e Sardegna (74,98%) (*Grafico 5*).

Grafico 5 – Pazienti (tasso per 100) in politerapia tra i pazienti con multicronicità in carico alla Medicina Generale del network HS per numero di patologie concomitanti – Anno 2016



Fonte dei dati: Health Search – IMS LPD. Anno 2016.

Tabella 12 – Combinazioni di multicronicità (valori assoluti e valori per 100) tra i soggetti in carico alla Medicina Generale del network HS – Anno 2016

Combinazioni di patologie concomitanti	N	%
2 patologie		
ipertensione - osteoartrite	42.771	29,96
ipertensione - disturbi tiroidei	20.768	14,55
ipertensione - diabete	16.563	11,60
osteoartrite - disturbi tiroidei	10.360	7,26
ipertensione - asma	7.887	5,52
Altre combinazioni	44.406	31,11
3 patologie		
ipertensione - osteoartrite - disturbi tiroidei	14.013	18,88
ipertensione - diabete - osteoartrite	10.718	14,44
ipertensione - osteoartrite - ictus	5.550	7,48
ipertensione - osteoartrite - ischemiche	4.314	5,81
ipertensione - osteoartrite - asma	4.224	5,69
Altre combinazioni	35.422	47,71
4 patologie		
ipertensione - diabete - osteoartrite - disturbi tiroidei	3.551	11,56
ipertensione - osteoartrite - ictus - disturbi tiroidei	2.175	7,08
ipertensione - diabete - osteoartrite - ischemiche	2.169	7,06
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus	2.050	6,67
ipertensione - osteoartrite - asma - disturbi tiroidei	1.981	6,45
Altre combinazioni	18.791	61,17
5 patologie		
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - disturbi tiroidei	737	7,37
ipertensione - diabete - osteoartrite - ischemiche - disturbi tiroidei	662	6,62
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche	625	6,25
ipertensione - diabete - osteoartrite - asma - disturbi tiroidei	546	5,46
ipertensione - diabete - osteoartrite - BPCO - disturbi tiroidei	407	4,07
Altre combinazioni	7.022	70,23
6 patologie		
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - disturbi tiroidei	227	8,18
ipertensione - diabete - osteoartrite - ischemiche - BPCO - disturbi tiroidei	140	5,04
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - scompenso	139	5,01
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - BPCO	135	4,86
ipertensione - diabete - osteoartrite - ischemiche - scompenso - BPCO	124	4,47

Altre combinazioni	2.011	72,44
7 patologie		
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - scompenso - BPCO	56	10,47
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - BPCO - disturbi tiroidei	51	9,53
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - scompenso - disturbi tiroidei	51	9,53
ipertensione - diabete - osteoartrite - ischemiche - BPCO - asma - disturbi tiroidei	44	8,22
ipertensione - diabete - osteoartrite - ischemiche - scompenso - BPCO - disturbi tiroidei	42	7,85
Altre combinazioni	291	54,39
8 patologie		
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - scompenso - BPCO - disturbi tiroidei	23	27,06
ipertensione - diabete - osteoartrite - ischemiche - scompenso - BPCO - asma - disturbi tiroidei	15	17,65
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - BPCO - asma - disturbi tiroidei	11	12,94
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - ischemiche - scompenso - BPCO - asma	11	12,94
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - scompenso - BPCO - asma - disturbi tiroidei	10	11,76
Altre combinazioni	15	17,65
9 patologie		
ipertensione - diabete - osteoartrite - ictus - scompenso - asma - ischemiche - BPCO - disturbi tiroidei	6	100,00

Fonte dei dati: Health Search – IMS LPD. Anno 2016.

Nel complesso, il 70,7% dei soggetti del *network* HS con almeno 2 patologie croniche concomitanti risulta essere in politerapia farmacologica, ossia con 5 o più farmaci differenti. Tale valore risulta anche più elevato in alcune Regioni e in particolare per Puglia (77,0%), Marche (76,8%), Umbria (76,6%), Toscana (74,4%), Abruzzo/Molise e Sardegna (74,98%) (*Tabella 13*).

Osservando il tasso di pazienti presenti in HS e in politerapia farmacologica in funzione del numero di patologie croniche concomitanti si nota come questo aumenti all'aumentare del numero di patologie concomitanti, andando dal 61,7% dei pazienti con 2 patologie fino al 100% dei pazienti con tutte le 9 patologie croniche presenti contemporaneamente (*Tabella 13*). Infine, i pazienti del *network* HS con multicronicità nel 2016 hanno generato il 56,2% dei contatti con il MMG a livello nazionale, con stime più elevate nelle regioni del Sud e in particolare in Campania (68,2%), Sicilia (64,0%) e Calabria (62,3%) (*Tabella 13*).

Tabella 13 – Pazienti (valori assoluti tasso per 100) in politerapia tra i pazienti con multicronicità in carico alla Medicina Generale del network HS per regione - Anno 2016

Regioni	N	(%)
Italia	184.622	70,71
Piemonte/Valle d'Aosta	10.045	69,55
Liguria	5.071	63,13
Lombardia	25.314	70,95
Trentino	1.287	71,22
Friuli VG	8.968	70,49
Veneto	9.877	69,86
Emilia Romagna	10.985	69,86
Toscana	9.716	74,37
Umbria	5.613	76,60
Marche	4.477	76,75
Lazio	14.579	71,05
Abruzzo/Molise	6.255	74,88
Campania	25.385	66,54
Puglia	16.206	76,98
Basilicata	2.362	61,56
Calabria	6.086	70,40
Sicilia	17.707	69,38
Sardegna	4.689	74,89

Fonte dei dati: Health Search – IMS LPD. Anno 2016.

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 ³³ il termine fragilità identifica una condizione di vulnerabilità provocata dall’incapacità dei sistemi biologici, a vari livelli, di conservare integre 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

³³ Giordano A., Rozzini R., Trabucchi M. La fragilità nell’anziano: una prospettiva clinica G Gerontol 2007;55:2-6.

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”*³⁴. 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. Possono essere considerate croniche 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.

Qualora fossero valutati i costi diretti, indiretti ed intangibili si raggiungerebbero probabilmente valori assai rilevanti per il sistema sanitario, se si pensa che in Italia la spesa farmaceutica per il

³⁴ Linee guida per la valutazione multidimensionale dell’anziano fragile. Giornale di Gerontologia 2001; 49 (suppl. 11).

trattamento farmacologico del solo diabete determina circa il 7% della spesa sanitaria globale³⁵. 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, infatti, di circa 4.224 milioni di euro³⁶.

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 in merito alla terapia farmacologica della singola malattia, il relativo monitoraggio, il *follow-up* e gli accertamenti diagnostici da eseguire nel tempo. In questo modo si ottiene sicuramente un vantaggio immediato dovuto al 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 generare, con il tempo, 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 viene 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 esempio 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 "proprio" paziente, un medico di medicina generale cui è affidata la vera continuità delle cure. È 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 questi 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 dell'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.

³⁵ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2010

³⁶ Health Search VI Report Anno 2009-2010.

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 tanto singole malattie complesse quanto le polipatologie, nonché trattare o prevenire reazioni avverse a farmaci, (es. 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, in concreto 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, a fronte di evidenze spesso carenti 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, attestato da diverse analisi farmaco-epidemiologiche che mostrano come il paziente fragile sia 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 ad elevato costo sono rimborsati in classe A solo quando prescritti dal MMG in conformità ad un 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 (DD) o di Distribuzione per Conto (DpC). Questo meccanismo, mentre consente di ottenere risparmi in termini di spesa farmaceutica, può comportare disagi per il paziente o per i familiari e i *caregivers*.

Al fine di tentare di migliorare l’efficacia, l’efficienza e la sicurezza delle (poli)terapie farmacologiche nel paziente complesso, secondo quanto riportato nei tre punti precedenti, si

possono individuare alcune principali indirizzi che richiedono l'intervento anche delle autorità regolatorie nel:

- 1) stimolare ed incentivare l'implementazione di ricerche cliniche sull'uso dei farmaci nel paziente complesso;
- 2) predisporre appositi percorsi formativi per i MMG e per gli specialisti sull'uso appropriato dei farmaci nel paziente complesso;
- 3) aggiornare e revisionare il sistema di classificazione della fornitura, soprattutto limitando all'essenziale i farmaci classificati come RRL e RNRL, e della distribuzione, revisionando e limitando i PT e PHT, nonché migliorare e ottimizzare il sistema della DD e DpC.

La cronicità e la fragilità nel paziente pediatrico

Nel contesto pediatrico le massime espressioni di fragilità vengono rappresentate tramite il ricorso ad alcune specifiche espressioni. Le cure rivolte a bambini con "bisogni sanitari speciali" (*special health care needs*) o a coloro affetti da forme di complessità medica (*children with medical complexity*) sono caratterizzate dalla presa in carico globale dei pazienti e delle loro famiglie, e da una gestione della continuità delle cure più completa ed esaustiva rispetto alla pianificazione tradizionale³⁷. La continuità assistenziale deve essere fondata su un *network* a cui partecipano i centri medici specialistici, gli ospedali, le aziende sanitarie locali e i vari servizi *health-related* del territorio di residenza del paziente. La definizione "*bambini con bisogni speciali di cura*" è stata coniata dal *Maternal and Child Health Bureau* e accettata dall'*American Academy of Pediatrics* per identificare i bambini ad aumentato rischio di sviluppare una condizione cronica con coinvolgimento fisico, mentale, comportamentale o emozionale che richiedono una serie di servizi che per tipologia e quantità non sono quelli normalmente richiesti da un bambino³⁸.

All'interno di questa definizione rientrano condizioni molto varie e a diverso impatto in termini di gravità e frequenza. E' però possibile declinare questa definizione attraverso una serie di parametri e di misuratori che ne definiscono il grado di complessità assistenziale, quali:

- livello della cronicità: una malattia è definita cronica se la sua durata è maggiore di 3 mesi. Può variare in termini di gravità e di impatto sulla vita quotidiana e, in genere, richiede un approccio prevalentemente sanitario;
- livello della disabilità: si intende disabile il bambino che ha una limitazione nelle sue abilità tale da ridurre la partecipazione alle attività quotidiane;
- livello della complessità: si riferisce alla possibilità che il bambino presenti il coinvolgimento di numerose funzioni che rendono necessario un approccio multidisciplinare, con diversi specialisti da attivare e coordinare;
- livello della rarità: si riferisce alla frequenza della condizione nella popolazione generale. Alcune condizioni possono essere così rare da essere poco o per nulla conosciute, al punto da non permettere risposte in termini di eziologia e prognosi.

I bambini con "bisogni sanitari speciali" sono definiti come coloro che presentano un maggiore rischio di sviluppare condizioni croniche, fisiche, evolutive, comportamentali o emotive che

³⁷ The Financial Impact of a Hospital-Based Care Coordination Program for Children With Special Health Care Needs. *J Pediatr Health Care*. 2018. Epub 2017 Aug 16. Petitgout JM.

³⁸ American Academy of Pediatrics, 2005.

richiedono servizi sanitari di tipo o livello superiore rispetto a quelli richiesti generalmente dagli individui in età evolutiva (*Maternal and Child Health Bureau – Massachusetts*). Questi ultimi hanno una prevalenza che varia dal 13% al 16%. Se consideriamo quelli con una condizione disabilitante, la prevalenza è stimata intorno all'8%³⁹, mentre i bambini con una condizione congenita disabilitante presentano una prevalenza dello 0,5%⁴⁰.

Le cure rivolte a bambini con “bisogni sanitari speciali”, oppure a coloro affetti da forme di complessità medica, sono caratterizzate dalla presa in carico globale dei pazienti e delle loro famiglie, e dalla gestione della continuità delle cure più completa ed esaustiva rispetto alla pianificazione tradizionale⁴¹. Pertanto, una patologia disabilitante può essere a sua volta fattore di rischio per la comparsa di “condizioni secondarie”, riguardanti non esclusivamente la sfera medica o fisica, ma anche la sfera emozionale, sociale e ambientale. La gestione del bambino avviene tramite la sorveglianza attiva delle complicanze legate alla condizione e alla valutazione delle problematiche e ai bisogni di salute legati all'essere bambino, al fine di gestire in maniera olistica il percorso di salute. Per tali ragioni, la continuità assistenziale deve essere fondata su un *network* a cui partecipano i centri medici specialistici, gli ospedali, le aziende sanitarie locali e i diversi servizi *health-related* del territorio di residenza del paziente.

Non va dimenticato, inoltre, il crescente numero di bambini “tecnologicamente dipendenti” i quali necessitano dell'uso di *device* (gastrostomia, tracheostomia, ventilatori, macchina della tosse, cateteri venosi centrali) per la loro gestione quotidiana, ma anche per il trattamento di alcune problematiche cliniche particolari (esempio stimolatori vagali in epilessia farmaco resistente). Difatti, il loro utilizzo impone a tutti gli attori dell'assistenza pediatrica consapevolezza e competenze nuove, al fine di fornire supporto alle famiglie in caso di problematiche relative al funzionamento degli stessi *device*.

Il contesto sanitario della ventilazione e dell'assistenza al paziente pediatrico che richiede un supporto ventilatorio meccanico può assurgere ad esempio emblematico dei cambiamenti necessari nella presa in carico dei pazienti complessi. Tra gli elementi che la caratterizzano, si segnalano la risposta ai bisogni non solo clinici dei pazienti e dei loro familiari, la presenza di uno *staff* multidisciplinare e l'addestramento dei *caregiver* (familiare e non familiare), figure fondamentali ed essenziali alla dimissione del bambino dipendente da tecnologia.

Per “*caregiver* familiare”, nella letteratura sanitaria, si intende la figura di colei o colui che si prende cura di un membro della famiglia non autosufficiente, occupandosi a tempo pieno della sua assistenza. Nella gran maggioranza dei casi i *caregiver* quotidianamente impegnati nell'assistenza dei bambini sono le madri⁴². I *caregiver* dei pazienti complessi, particolarmente dei bambini dipendenti da tecnologia, affinché acquisiscano le competenze necessarie per poter autonomamente assistere il bambino a domicilio, devono ricevere apposita formazione, la cui responsabilità e supervisione sono affidate ai sanitari del centro di riferimento.

³⁹ A national profile of health care utilization and expenditures for children with special health care needs. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005. Newacheck PW1, Kim SE.

⁴⁰ Mastroiacono P. E Costantino A.: proposta di un modello assistenziale per bambini con malattie genetiche e/o disabilità ad elevata complessità assistenziale e per le loro famiglie. 2007

⁴¹ The Financial Impact of a Hospital-Based Care Coordination Program for Children With Special Health Care Needs. J Pediatr Health Care. 2018. Epub 2017 Aug 16. Petitgout JM.

⁴² Daily living with distress and enrichment: the moral experience of families with ventilator-assisted children at home. Pediatrics. 2006. Carnevale FA1, Alexander E, Davis M, Rennick J, Troini R.

Con l'espressione "*caregiver* non familiare" si intende, invece, colui che si occupa dell'assistenza del bambino senza intrattenere con esso un rapporto di parentela, consentendo ai genitori di fruire di alcune ore di sollievo. Costui si fa garante di continuità della cura del paziente, anche nelle situazioni in cui il supporto parentale dovesse venire a mancare (malattia, morte). La relazione paziente pediatrico tecnologia-dipendente/*caregiver* è segnata dalla profonda dipendenza del bambino nei confronti di chi lo assiste.

La domiciliazione di tali pazienti rappresenta un vantaggio in termini di qualità delle cure e di spesa sanitaria in generale e, soprattutto, di qualità della vita dei pazienti. Nella valutazione degli esiti di cura non si può non riconoscere come il raggiungimento di alcuni notevoli risultati sia stato reso possibile grazie all'indispensabile apporto dei *caregiver* dei bambini dipendenti da tecnologia, impegnati nell'assistenza sanitaria dei pazienti a fianco e in integrazione degli operatori socio sanitari.

2.1.2. Medicina etnica e assistenza all'immigrato

L'Italia si è oramai consolidata come un'area di grande immigrazione. Secondo i dati ISTAT del 2018 i cittadini non comunitari stranieri residenti in Italia al 1° gennaio 2018 sono 5 milioni 65 mila e in costante aumento.

Il mosaico delle nazionalità nel nostro Paese è particolarmente variegato, i paesi più rappresentati sono Marocco (454.817), Albania (441.838), Cina (318.975), Ucraina (234.066) e Filippine (162.469).⁴³

Nel 2017 si conferma la tendenza alla diminuzione della fecondità in atto dal 2010. Il numero medio di figli per donna risulta invariato a 1,34 (rispetto al 2016). Il 19,4% delle nascite stimate per il 2017 è da madre straniera, una quota in lieve flessione rispetto al 2016 (19,7%), mentre l'80,6% è da madre italiana. La riduzione del numero medio di primi figli per donna tra il 2010 e il 2017 è responsabile per il 57% del calo complessivo della fecondità delle donne italiane e per il 70% di quello delle donne straniere.

Tra i nati stranieri, al primo posto si confermano i bambini rumeni (15.417 nel 2016), seguiti da marocchini (9.373), albanesi (7.798) e cinesi (4.602). Queste quattro comunità rappresentano il 53,6% del totale dei nati stranieri.⁴⁴

Medicina Etnica e Immigrazione di soggetti in età pediatrica

I minori migranti censiti (cfr 1.A), riflettendo la distribuzione della popolazione immigrata, risiedono a tutt'oggi prevalentemente nelle Regioni dell'Italia settentrionale e le fasce di età maggiormente rappresentate sono 0-5 e 6-10 anni (rispettivamente 33.3% e 30.7% del totale)⁴⁵.

La popolazione minorile straniera, oltre ai nati in Italia, comprende i minori immigrati con i genitori o ricongiunti, i bambini adottati all'estero, i minori Rom/Sinti nei campi, i figli di rifugiati e i minori non accompagnati (MNA) arrivati in numero progressivamente maggiore negli ultimi anni. Rispetto questi ultimi, nel periodo 1 gennaio 2011 - 31 dicembre 2016, sono arrivati in Italia via mare 85.937 minori, 62.672, dei quali (il 72,9%) sono minori non accompagnati (MNA).

Nel 2011 sono stati 4.209 i MNA arrivati nel nostro Paese, mentre nel 2016, a seguito di soccorso in mare, sono arrivati in Italia 181.436 migranti, compresi 28.223 minori di cui 25.846 MNA; in numeri assoluti gli arrivi di MNA tra il 2011 e il 2016 sono aumentati di sei volte⁴⁶.

La descrizione del profilo di salute dei minori migranti in Italia si presenta particolarmente complessa e la classificazione in diverse tipologie è spesso sfocata e variabile nel tempo a causa, ad esempio, dei possibili cambiamenti di *status* giuridico dei genitori (con/senza regolare permesso di soggiorno, richiedente asilo/rifugiato/denegato)⁴⁷. Inoltre, l'appartenenza a specifiche comunità di provenienza rimanda a caratterizzazioni culturali, religiose, linguistiche, non sempre facilmente riconducibili a categorie e profili rigidamente definiti⁴³.

Il quadro epidemiologico appare quindi condizionato dalla specifica storia migratoria di questi minori, dai processi d'integrazione sociale e dalla relazione con i servizi sanitari in termini di

⁴³ Cittadini non comunitari: presenza, nuovi ingressi e acquisizioni di cittadinanza. Anno 2016-2017. Istat 10 ottobre 2017

⁴⁴ Natalità e fecondità della popolazione residente. Anno 2016. Istat 28 novembre 2017

⁴⁵ Dati ISTAT 2017. <http://demo.istat.it/strasa2017/index.html>

⁴⁶ Ministero dell'Interno. www.interno.gov.it

⁴⁷ I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza. 3° Rapporto Supplementare sui Diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza in Italia. <http://www.gruppocrc.net>

accesso e fruibilità⁴⁸.

Relativamente ai pazienti pediatrici, i dati dei ricoveri ospedalieri dei bambini stranieri rispetto a quelli italiani confermano stati morbosì simili e in gran parte associati a situazioni di svantaggio sociale, quali povertà e carenze igienico-abitative, presentando comunque una maggiore prevalenza di malattia tubercolare, malaria, ipovitaminosi D e una più precoce insorgenza di diabete tipo 1⁴⁹. Inoltre, i ricoveri dei bambini stranieri con genitori senza regolare permesso di soggiorno (*undocumented*) presentano un valore tariffario e un peso medio superiori a quelli dei minori sia italiani sia stranieri residenti, rendendo evidente la necessità di una presa in carico da parte del Pediatra di Famiglia per evitare che arrivino in ospedale in condizioni di maggiore gravità con conseguenze sia sulla salute sia sui costi⁵⁰.

I precedenti e principali riferimenti normativi dedicati al tema dal Legislatore (Testo Unico sull'immigrazione DLgs.286/1998; Accordo Stato-Regioni del 2012, ecc.) sono stati recentemente integrati dai nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (DPCM 18 marzo 2017, art. 63, comma 4) in cui viene ribadito che *"i minori stranieri presenti sul territorio nazionale non in regola con le norme relative all'ingresso e al soggiorno sono iscritti al Servizio Sanitario Nazionale e usufruiscono dell'assistenza sanitaria in condizioni di parità con i cittadini italiani"*, compresa l'iscrizione al PdF⁵¹. Inoltre sono state recentemente presentate, nel luglio 2017, dall'Istituto Nazionale di Medicina e Povertà (INMP), l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM), le Linee Guida "Controlli sanitari e percorsi di tutela della salute per i migranti in arrivo in Italia con i recenti flussi migratori"⁵², che rappresentano una prova concreta ed efficace di collaborazione tecnico-scientifica tra soggetti istituzionali e non istituzionali⁵³. In accordo con tali Linee Guida, le Indicazioni Operative del Gruppo di Studio del bambino migrante della Società Italiana di Pediatria⁵⁴ hanno, inoltre, definito percorsi diagnostico-terapeutici e di assistenza caratterizzati da un approccio centrato sul bambino, con la prospettiva di un accesso equo e inclusivo nell'ambito del SSN di tutti i minori migranti, soprattutto quelli in condizioni di maggior rischio sociale o psicosociale ed, al fine di superare ostacoli di tipo linguistico, comunicativo e relazionale che sempre di più richiedono il/la mediatore/trice culturale, nell'ambito di un approccio multidisciplinare e transculturale, oltre al ruolo d'interprete anche con competenze comunicative, psicologiche e sociologiche, in una logica più ampia di dispositivo di mediazione e mediazione di sistema.

⁴⁸ Meeting Abstracts 72nd Congress of the Italian Society of Pediatrics Florence, Italy. 16-19 November 2016. Ital J Pediatr Vol. 43(Suppl 1); 2017. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0327-2>

⁴⁹ I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza. 3° Rapporto Supplementare sui Diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza in Italia. <http://www.gruppocrc.net>

⁵⁰ Carletti P, De Giacomi GV. Cosa sappiamo sui costi dell'assistenza sanitaria agli immigrati? Quotidiano Sanità; 6 marzo 2014. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato3012570.pdf>

⁵¹ Nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) pubblicati in Gazzetta Ufficiale n. 65 (Supplemento ordinario n. 15). www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/sg

⁵² Ministero della Salute. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2624_allegato.pdf

⁵³ I diritti dell'infanzia e dell'adolescenza. 3° Rapporto Supplementare sui Diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza in Italia. <http://www.gruppocrc.net>

⁵⁴ Società Italiana di Pediatria – Gruppo di Lavoro Nazionale sul Bambino Migrante <http://www.glnbi.org/documenti/385420bb0e6a97dfd8dd2ef07c12537a.pdf>
<https://www.sip.it/wpcontent/uploads/2017/02/GLNBM-SIP-SOP-1.pdf>

Problemi di salute nel paziente immigrato

I problemi professionali per il MMG e per il PLS che si possono presentare in relazioni a pazienti immigrati, specie se da paesi in via di sviluppo e di recente immigrazione, 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 di superstizioni o credenze con la *compliance* alla terapia;
- possibile presenza di malattie inconsuete, cui non si è abituati a pensare.

Cosa deve tenere in considerazione il MMG e il PLS nel contesto della Medicina etnica ed assistenza all'immigrato

In tale contesto, è fondamentale aver presente che le patologie più probabili sono quelle endemiche nel paese di arrivo, poiché emigra chi è sano e ha maggiori probabilità di realizzare il suo progetto migratorio. Inoltre, 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 altrettanto usuale come nel nostro paese.

Tuttavia, la "dotazione di salute" del cittadino immigrato può durare poco: i dati indicano dei valori medi oscillanti tra 12 mesi a Roma e 80 giorni a 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 usuranti 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 di immigrato, l'eventuale mancanza di lavoro o la sottoccupazione in lavori rischiosi e non tutelati, il degrado abitativo in un contesto diverso dal paese di origine, l'assenza del supporto familiare, il clima, le abitudini alimentari diverse e una certa difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari, possono, inoltre, essere condizioni di ostacolo ad un proficuo inserimento sociale.

Di particolare utilità è conoscere i dati inerenti:

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

Si aggiunga che 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, alla cui diagnosi e cura la comunità sanitaria italiana spesso non è adeguatamente preparata. Emerge, quindi, la necessità di potenziare le competenze dei professionisti, a tutto vantaggio della salute pubblica.

Grazie ai dati raccolti negli ultimi anni dall'Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e il contrasto delle malattie della povertà (INMP), in Italia è stata evidenziata un'assenza di particolari situazioni di allarme per la salute pubblica in termini di malattie trasmissibili. Nel periodo maggio 2015-ottobre 2016 nei centri di accoglienza di Lampedusa e di Trapani Milo sono state infatti evidenziate esclusivamente malattie dermatologiche facilmente curabili: scabbia, prurito e affezioni correlate, pediculosi, varicella, impetigine e dermatite da contatto. Tra marzo e agosto 2015, da 21 centri di accoglienza in Sicilia sono stati notificati all'Istituto superiore di sanità, 33 infestazioni da scabbia, 7 sindromi respiratorie febbrili, 7 malattie febbrili con *rash* cutaneo (morbillo e varicella) e 1 caso di sospetta tubercolosi polmonare, calcolati su media giornaliera di 5.373 presenze⁵⁵.

Per quanto riguarda le malattie infettive, la **tubercolosi**, malattia considerata debellata, sta conoscendo una significativa ripresa in tutta Europa, anche in forme antibiotico-resistenti. Secondo i dati dell'OMS, nel 2015 in Italia sono stati notificati 3.769 casi di tubercolosi (nuovi e ritrattati). In questi anni, l'incidenza della malattia tra gli stranieri nati all'estero è diminuita (da 99,5 per 100.000 nel 2003 a 47,1 per 100.000 nel 2015)⁵⁶, e questo dovrebbe di per sé essere sufficiente a ridimensionare l'allarme sociale.

Gli stessi dati dell'INMP riferiscono che su 51.000 pazienti visitati nell'arco degli anni 2009-2014 sono stati riscontrati solo 24 casi confermati di tubercolosi (quasi tutti migranti di lunga permanenza), di cui 4 recidive di diagnosi precedentemente stabilite.

Vi sono poi le malattie sessualmente trasmesse, come **HPV, AIDS, Sifilide e Gonorrea**, legate principalmente alla prostituzione⁵⁷. Prendendo in considerazione i soli dati dell'AIDS, tra gli immigrati adulti (soprattutto uomini) nel periodo 1992-2011, si osserva che, dopo un primo vertiginoso aumento dei livelli di malattia, i tassi decrescono da 58,4 per 100.000 nel 1995 (anno di massima incidenza) a 9,1 per 100.000 nel 2011⁵⁸. Tale condizione si presta particolarmente all'analisi degli effetti delle cure sui *trend* di incidenza, in quanto l'accesso alle terapie è in grado di arrestare la progressione dalla sieropositività alla malattia conclamata, e quindi di agire non solo sulla prevalenza (attraverso una riduzione della durata), ma anche direttamente sulla comparsa di nuovi casi, e questo al netto delle dinamiche di propagazione epidemica.

⁵⁵ Epidemiol Prev 2017; 41 (3-4), maggio-agosto Lo stato di salute della popolazione immigrata in Italia: evidenze dalle indagini multiscopo Istat

⁵⁶ D'Amato S, Bonfigli S, Cenci C, Maraglino F P. Tubercolosi tra gli stranieri in Italia. In: Rapporto Osservasalute 2016. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane (in press). Disponibile all'indirizzo: <http://www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2016>

⁵⁷ Immigrati e assistenza sanitaria. Rivista Monitor, Numero 18 del 2006

⁵⁸ Camoni L, Boros S, Suligoi B, Baglio G. AIDS e HIV tra gli stranieri in Italia. In: Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane. Milano, Prex Ed, 2015:296-9. Disponibile all'indirizzo: <http://www.osservasalute.it/index.php/rapporto>

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 Medicina Generale italiana⁵⁹.

2.1.3. Medicina di genere

La medicina di genere studia il modo in cui l'appartenenza al genere condiziona lo sviluppo e l'impatto delle malattie e la risposta alla terapia. E' ormai un dato acquisito che esistano differenze tra uomini e donne sia nella presentazione sia 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. Notevoli differenze tra i due generi si registrano nelle malattie in cui 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. Tra le tante differenze, inoltre, è ben dimostrato che le donne sono maggiormente soggette alle reazioni avverse da farmaci e che, queste si manifestano più gravemente che negli uomini.

L'impostazione degli studi clinici, spesso non tiene conto delle differenze di genere ed è frequente che le donne siano escluse dai trial 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. In definitiva, in tema di tutela della salute, il genere femminile appare sostanzialmente svantaggiato.

Tabella 14 - Numero dei trial clinici condotti sulle donne per anno (2012 -2016)

Anno	SC Aut.	Donne	%	Maschi	%	Misto	%
2012	697	51	7,3%	32	4,6%	614	88,1%
2013	583	37	6,3%	26	4,5%	520	89,2%
2014	592	47	7,9%	29	4,9%	516	87,2%
2015	672	40	6,0%	22	3,3%	610	90,8%
2016	660	36	5,5%	25	3,8%	599	90,8%
	3.204	211	6,6%	134	4,1%	2.859	89,2%

Fonte: Rapporto OsSC AIFA 2017-

⁵⁹ Dizionario Multilingue per il Medico di Famiglia. 2007. Editeam Sas - Gruppo Editoriale.

Aggregando i dati relativi al quadriennio 2012-2016, presenti nei Rapporti Nazionali sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia (OsSC), si rileva che, su un totale di 3.204 studi clinici autorizzati nel quadriennio 2012-2016, circa l'89,2% sono stati condotti su una popolazione "mista" e solo il 6,6% sulle donne (*Tabella 14*).

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, poiché le donne sono maggiori consumatrici di farmaci e di integratori alimentari e prodotti di erboristeria, consumati almeno il 40% in più rispetto agli uomini.

Medicina di genere in pediatria

Anche in ambito pediatrico sono riportati dati in letteratura che indicano specificità nei due generi; ad esempio per numerose malattie infettive l'incidenza è maggiore nei bambini (bronchiolite, osteomielite, meningite meningococcica), mentre nelle bambine si sviluppa una risposta immunitaria sia umorale sia cellulo-mediata superiore e prolungata che risulta protettiva verso le infezioni, ma che espone ad un maggior rischio di sviluppo di patologie autoimmunitarie e infiammatorie (tiroidite, artrite reumatoide, LES).

Anche per quanto riguarda il decorso clinico e le complicanze di una stessa patologia vi sono differenze tra maschio e femmina in età pediatrica: la prevalenza dei disordini dello spettro autistico (DAS) ad esempio è maggiore nei maschi, tuttavia la diagnosi di DAS nel sesso femminile si associa ad una maggiore gravità della patologia ed ad un più basso quoziente intellettivo⁶⁰. Le statistiche ed i numeri non ci spiegano ancora se la causa di queste diversità risieda in fattori genetici, metabolici, ormonali, ambientali o in altro ancora.

Da rilevare come, generalmente, i foglietti illustrativi e le schede tecniche dei farmaci non prevedano dosaggi diversi per individui di genere maschile o femminile sia in età adulta sia in età pediatrica.

Tuttavia, come ben noto, la farmacocinetica e la farmacodinamica del neonato e del bambino-adolescente sono diverse da quelle dell'adulto: questo dipende dalla dimensione e composizione corporea e dalla diversa escrezione e metabolizzazione del farmaco.

Per tale motivo il dosaggio dei farmaci nei bambini è in funzione di età, peso corporeo o di entrambi, al fine di modulare il dosaggio del farmaco in maniera più precisa rispetto a ciò che avviene nell'adulto dove, raggiunto il dosaggio massimo del farmaco, non si fa distinzione tra sesso femminile e maschile, con maggior rischio di reazioni avverse nelle donne (peso corporeo medio inferiore, percentuale di massa grassa più alta, minore volume plasmatico, profilo di legame tra proteine plasmatiche e farmaco diverso). Tale approccio in ambito pediatrico è pratico ma non completo.

Infatti all'interno di una popolazione simile la richiesta del farmaco può essere diversa sia per le differenze nell'assorbimento, nel metabolismo e nella eliminazione del farmaco durante la crescita

⁶⁰Tarissi et al. Italian Journal Gender Medicine 2017

nei due diversi sessi sia per la diversa prevalenza e gravità delle patologie stesse.

Ad esempio è dimostrato che la somministrazione di farmaci antileucotrienici per prevenire la riaccensione di episodi asmatici è maggiormente efficace nei maschi tra i 2 e i 5 anni e nelle femmine tra 10 e 14 anni, mentre, in queste ultime, non ha un effetto maggiore del placebo in età prepubere ⁶¹.

Per molti vaccini inoltre è stata dimostrata una risposta anticorpale maggiore nelle femmine le quali tuttavia presentano più spesso e con maggiore intensità effetti avversi ⁶². Quest'ultimo dato dovrebbe suggerire un calendario vaccinale formulato in funzione dei due sessi in maniera da avere la maggiore risposta anticorpale possibile con il minor rischio di effetti avversi in entrambi i sessi.

Necessario sarebbe, inoltre, per promuovere un corretto utilizzo dei farmaci in età pediatrica, sensibilizzare *in primis* gli operatori sanitari verso il determinante di genere, inteso sia come approccio clinico-diagnostico sia come approccio terapeutico alla patologia del bambino-adolescente in funzione del genere.

Le cronicità

Nelle cronicità i sintomi, condivisi da molte patologie benché riconducibili a meccanismi fisiopatologici diversi, convergono spesso in sindromi cliniche comuni.

A queste sindromi è possibile rispondere mediante protocolli di assistenza definiti, il cui contenuto dovrà prevedere: indicazioni per una corretta valutazione; misure di trattamento generali (es: corretta postura, alimentazione, stili di vita adeguati, ecc.), trattamenti farmacologici.

Le aree problematiche che più frequentemente richiedono interventi assistenziali sono rappresentate da situazioni che impediscono o limitano il normale svolgimento delle attività di vita quotidiana, caratterizzate da segni e sintomi ricorrenti quali: stipsi, diarrea, vomito problemi del cavo orale, disturbi respiratori, piaghe da decubito, ansia, depressione, dolore.

⁶¹Johnston et al. Pediatrics 2007

⁶²Anna Ruggieri et al. Ann Ist Super Sanità 2016.

2.2. Problematiche relative allo sviluppo tecnologico e scientifico

La medicina moderna, negli ultimi decenni, ha cambiato rapidamente i suoi caratteri fondamentali, da disciplina prevalentemente etno-scientifica, incentrata sulla sapienza del medico capace di rielaborare le singole esperienze professionali alla luce di una cultura umanistica tradizionale, a disciplina prevalentemente tecno-scientifica, guidata dal sapere medico diffuso e condiviso, basato sulle prove sperimentali, e dal mercato progressivamente globalizzato delle tecnologie biomediche e bio-ingegneristiche.

La medicina moderna, alimentandosi di continui apporti interdisciplinari provenienti dai campi della biologia, chimica e biochimica, farmacologia, fisica, matematica, ingegneria, statistica, informatica, psicologia ed etnologia ha potuto perseguire e 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 la via non solo a terapie geniche di malattie rare ma anche a pratiche eugenetiche.

Ulteriori e più inquietanti scenari riguardano i tentativi di manipolare con farmaci, ed eventuali altre tecniche (es. stimolazioni elettriche e/o magnetiche), le funzioni cognitive, i processi mnemonici e di apprendimento e le capacità di autodeterminazione non solo in soggetti con disturbi psichiatrici, ma anche in soggetti normali, aprendo la strada a fenomeni individuali e sociali quasi del tutto inesplorati, ma potenzialmente pericolosi per la convivenza democratica.

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 e metaboloma). Sono stati chiariti molti meccanismi molecolari e subcellulari che presiedono le funzioni vitali delle cellule procariote ed eucariote, come la divisione cellulare, la maturazione e differenziazione delle cellule germinali e somatiche, l'apoptosi o morte programmata. Ciò ha consentito di ottenere notevoli progressi, tra gli altri, nella conoscenza della struttura e funzionamento del sistema immunitario e della sua importanza nel controllo delle infezioni e nella formazione dei tumori.

La messa a punto di tecniche di micromanipolazione degli organuli subcellulari (nucleo, mitocondri, ecc.) ha consentito di verificare sperimentalmente le possibilità di produrre cellule modificate utili in particolari malattie rare ed anche introdurre nella pratica clinica nuove tecniche di fecondazione in vitro. Combinando tecniche di manipolazione genetica e di micromanipolazione meccanica è stato possibile produrre non solo cloni cellulari ma anche cloni di animali vivi (es. pecora Dolly) e recentemente anche di primati (scimmie macaco), riproponendo il tema drammatico della possibile clonazione umana.

Sul piano delle applicazioni, le biotecnologie hanno consentito di produrre, da un lato, nuovi *marker* biologici utilizzabili nella diagnostica e nelle terapie *target* della così detta "medicina di precisione", e, dall'altro, 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.

Sotto la spinta del progresso scientifico e tecnologico, l'armamentario di farmaci efficaci per la cura delle malattie è passato dalle poche unità di molecole disponibili prima della Seconda Guerra Mondiale (*Tabella 15*) ad alcune migliaia dei giorni nostri.

Tabella 15 - Farmaci efficaci disponibili nel 1938

Farmaci Efficaci Disponibili nel 1938	
Anno Introduzione	Farmaco
1785	Digitale
1816	Morfina
1819	Chinino
1832	Teobromina
1832	Cloroformio
1879	Trinitrina
1880	Atropina
1899	Aspirina
1912	Fenobarbitale
1922	Insulina
1931	Vitamina D

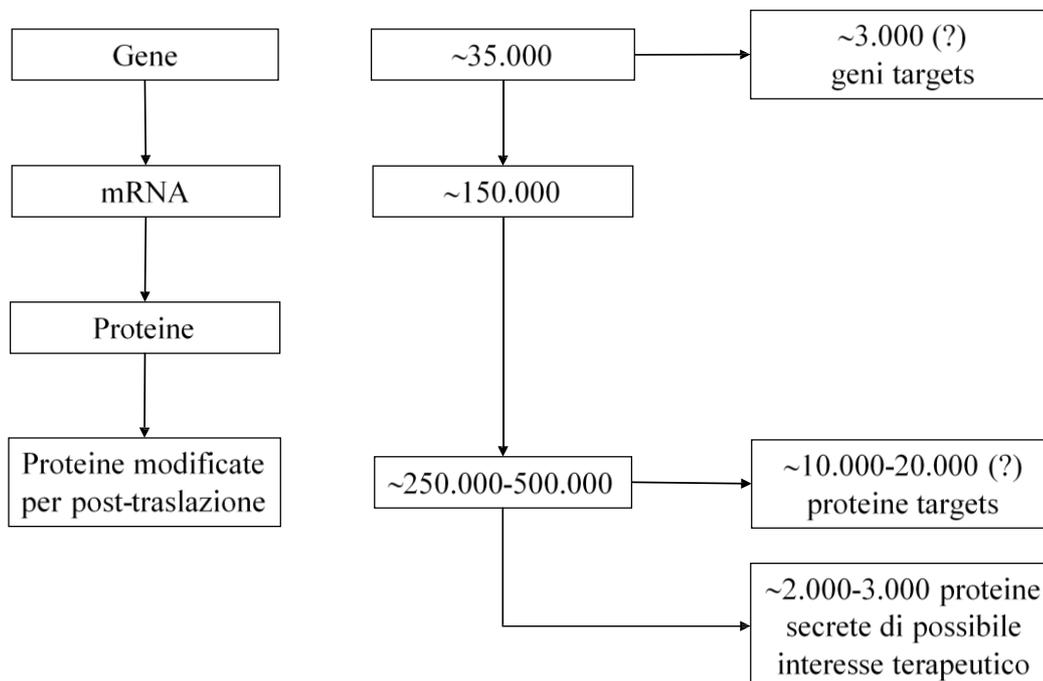
All'inizio del nuovo millennio erano circa 500 i *target* biologici dei farmaci disponibili: nel 45% dei casi si trattava di un recettore specifico, nel 28% di un enzima, nell'11% di un sistema ormonale, nel 5% di un canale ionico, nel 2% di un recettore nucleare e nel restante 9% nello stesso DNA (2%)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

Con lo sviluppo della genomica e della proteomica si stima che i nuovi *target* 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 2*.

La ricerca di nuove sostanze naturali presenti nel mondo vegetale e animale da utilizzare come farmaci continua ancora e talvolta produce risultati importanti. Basti ricordare l'origine delle statine sintetiche dalle statine naturali e di alcuni antimalarici semisintetici dalla scoperta dell'attività dell'artemisinina presente nella pianta *Artemisia annua*.

Analogamente continua la ricerca di nuove molecole sintetiche o semisintetiche utilizzabili come farmaci, adottando prevalentemente sistemi di *drug-design* e di *screening* molto sofisticati ed efficienti. Tuttavia molecole di sintesi innovative sono meno frequenti negli ultimi tempi, mentre prevale la ricerca e sviluppo di farmaci biologici, frutto delle biotecnologie e soprattutto delle tecniche di produzione mediante fermentazione di microrganismi o di cellule eucariote geneticamente ingegnerizzate. Le ultime frontiere della farmacologia attuale consiste nella messa a punto di "terapie avanzate", come terapie genetiche o terapie cellulari, spesso individualizzate.

Figura 2 . 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 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 data-base specializzati (es. PubMed) e di reti di comunicazione come Internet. Ad esempio, oggi nessun medico può pensare di ricordare tutte le informazioni essenziali per un corretto uso dei farmaci, ma può facilmente verificare tali informazioni direttamente su data-base dedicati alimentati da varie fonti.

Il processo di informatizzazione attraverso la tessera sanitaria, la cartella clinica informatizzata, la telemedicina e la gestione a rete di data-base 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, oltre che ad alimentare ricerche cliniche appropriate.

La fruizione a scopo scientifico e collaborativo dell'immenso volume di dati che ogni medico accumula ogni giorno (*big-data* clinici delle cartelle dei pazienti) non è priva di problemi ancora da risolvere, come la difformità nella raccolta, scrittura, catalogazione e codifica delle informazioni. Pertanto, date le difficoltà tecniche e scientifiche nel gestire la mole di dati, occorre predisporre un sistema di verifica con metodi di intelligenza artificiale per estrarre elaborazioni utili alla pratica clinica e validare questo strumento per un uso clinico efficace, efficiente e sicuro.

Intanto, la capillare diffusione di Internet con la sua rete ricca di nozioni medico-scientifiche ha

profondamente modificato le relazioni medico-paziente, spesso rendendole più difficili, e obbligando i medici a dissuadere i pazienti dal prendere decisioni non adeguate alla tutela della salute.

Infatti, uno dei problemi emersi dalla diffusione di sistemi informativi di Internet è la frequente immissione nella rete di “fake news”, notizie false o interpretazioni scientificamente scorrette come quella devastante della correlazione tra vaccini e rischio di autismo. Si noti che spesso l’immissione in rete di *fake news* è motivata da precisi interessi che tuttavia sono tenuti ben nascosti.

La medicina moderna ha fatto registrare notevoli progressi grazie anche allo sviluppo della bioingegneria che ha reso disponibili sofisticati strumenti per la diagnostica per immagini, la diagnostica biochimica e strumentale, nonché innovativi 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.

Un campo della bioingegneria in pieno fermento è quello della robotica applicata alla chirurgia, ai laboratori di analisi chimico-clinici, alla riabilitazione funzionale motoria (es. arti artificiali, esoscheletri), alla gestione operativa di magazzini (es. farmaceutici) o anche alla esecuzione di operazioni normalmente effettuate da tecnici sanitari o impiegati, come la distribuzione di farmaci, dispositivi medici e pasti, oppure l’assistenza dei pazienti e dei visitatori nell’interazione con la struttura sanitaria (es. reception, ecc.). Siamo appena all’inizio di una nuova rivoluzione tecnologica caratterizzata dalla diffusione di *robot* che, ripropone ancora i temi della efficienza e della sicurezza dei servizi prestati da macchine intelligenti senza il controllo diretto di soggetti umani, sollevando inquietanti quesiti anche di natura medico-legale e bioetico.

La diffusione globale di Internet e i progressi tecnologici nel campo della ingegneria dei dispositivi medici sono alla base di altre due importanti aree di sviluppo della moderna medicina tecnologica, quello della telemedicina e quello conosciuto come “Internet of Things” (IoT).

La telemedicina, pur avendo difficoltà ad affermarsi nei Paesi sviluppati, è particolarmente interessante soprattutto per l’assistenza alle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo perché consente di fare diagnosi a distanza, eseguire interventi a distanza con *robot* guidati da esperti chirurghi, assistere pazienti nelle loro abitazioni, riducendo la necessità di spostamenti talora molto difficoltosi se non impossibili. In generale la telemedicina contribuisce a rendere più efficiente i sistemi sanitari, a ridurre le iniquità di accesso a diagnosi e terapie sofisticate ed a migliorare complessivamente la qualità della vita dei pazienti e familiari.

L’IoT applicato alla medicina può essere considerato come uno sviluppo particolare della telemedicina, infatti, attualmente oggetti tecnologici che appartengono a questo settore consistono per lo più in *gadget* tipo *consumer* applicati al monitoraggio personale di parametri biometrici, come frequenza cardiaca, ECG e contapassi, spesso integrati a *smartphone*, orologi da polso, ecc. e possono dialogare con altri *computer* formando una rete interattiva.

In un prossimo futuro saranno verosimilmente prodotti e distribuiti veri e propri dispositivi medici con le caratteristiche di oggetti IoT certificati per essere utilizzati in campo medico al fine di monitorare e gestire pazienti a distanza. Anche bisognerebbe definire uno standard condiviso,

garantire la sicurezza del trasferimento delle informazioni, evitando possibili interferenze casuali che potrebbero creare danni ai pazienti, assicurandone la *privacy*.

In prospettiva, l'affermazione diffusa delle tecniche di *lot* in campo medico potrebbe facilitare e migliorare i processi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei pazienti.

Dunque, le nuove affascinanti tecnologie ingegneristiche e informatiche applicate alla medicina, benché prospettino notevoli benefici per preservare la salute, curare e riabilitare i pazienti, stanno anche suscitando importanti riflessioni filosofiche e bioetiche sul piano del significato dell'interazione uomo-macchina intelligente. L'impressionante sviluppo della medicina tecnoscientifica, 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-maleficienza, 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 e dei PLS, 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.

2.3. Il rapporto con il paziente

Il Rapporto Medico-Paziente dal punto di vista del MMG

La longitudinalità delle cure, il rapporto fiduciario continuativo, l'approccio centrato alla persona e non alla malattia, l'assistenza per tutte le forme di malattia, sia acute sia croniche, in tutte le età, sono centrate sul rapporto medico-paziente.

Anche l'*empowerment* del paziente si basa sulla qualità di questo rapporto; *empowerment* efficace non soltanto per migliorare l'aderenza alla terapia medica ma anche per modificare gli stili di vita verso abitudini più salutari riguardanti la dieta, l'abitudine al fumo e l'attività fisica⁶³.

La relazione medico-paziente risulta, quindi, di fondamentale importanza per il raggiungimento degli *out-come* di salute e passa attraverso l'*empowerment* del paziente stesso.

I medici si relazionano ai pazienti all'interno di regole poste dal sistema organizzativo e finanziario in cui operano e devono, però, rispondere ai bisogni di salute di persone che molto spesso non sono a conoscenza delle regole di sistema. Tutte le variabili del rapporto Medico-Paziente rientrano nel contesto di interazione sociale garantito dal professionismo. La "dominanza professionale", modello di rapporto Medico-Paziente, ha subito e sta subendo un importante cambiamento.

Diversi sono i fattori che regolano la relazione medico-paziente che non sempre, si basano su una valutazione di tipo professionale a cui contribuiscono: 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).

Risulta, comunque, di fondamentale importanza la comunicazione medico-paziente che deve essere di tipo empatico senza escludere la parte informativa che necessaria.

Bisogna considerare come il rapporto medico-paziente sia essenzialmente una relazione fatta di fiducia e di stima reciproca^{64,65}. 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.

Numerosi sono i modelli descritti per favorire il rapporto medico-paziente che possono essere utilizzati per diversi per situazioni: paternalistico, per le emergenza; informativo per la partecipazione a studi clinici su base volontaria; interpretativo in medicina preventiva. In generale il modello da preferire 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 mediche⁶⁶.

⁶³ Previtara, B. L'integrazione Ospedale-Territorio nel Sistema Sanitario Nazionale. Dalla Legge n. 833 del 23 dicembre 1978 a oggi. Armando Curcio Editore, 2013.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ Hantho A, Jensen L, Malternol K Mutual understanding: a communication model for general practice Scand.J. Prim. Health Care 2002;20:244.14..

⁶⁶ Emanuel EJ et al JAMA 1992; 267(16): 2221-2226

In pratica è 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 comprensione⁶⁷. Su questo tipo di relazione si basa il successo in campo preventivo, diagnostico e terapeutico dell'azione del medico.

La relazione medico-paziente è di fondamentale importanza anche per migliorare l'aderenza del paziente alla terapia, al seguire un corretto stile di vita, al seguire programmi di *screening*, per la prevenzione primaria e secondaria, per eseguire la diagnostica e le visite specialistiche prescritte. Peculiare risulta la relazione medico di famiglia/assistito arricchita dalla conoscenza del contesto sociale che il medico ha, nonché dalla conoscenza nel tempo; questi aspetti rendono la relazione particolarmente forte e permettono al MMG di assumere un ruolo fondamentale come primo *front office* dei bisogni non solo sanitari ma anche socio-assistenziali.

Il coinvolgimento del MMG in tutti i programmi di prevenzione vede un maggior coinvolgimento degli assistiti proprio in virtù della forte relazione esistente.

Sono a disposizione delle scale validate per valutare come il paziente è coinvolto nelle scelte: una di queste è la scala OPTION⁶⁸ che attraverso 12 *item* verifica il coinvolgimento del paziente nell'incontro con il 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.⁶⁹

Il Rapporto Medico-Paziente dal punto di vista del Pediatra

Nell'affrontare il problema del rapporto medico-paziente in pediatria è importante tener presente come, in generale, tale rapporto si è modificato negli ultimi anni: da un modello "*doctor- disease centered*" che vedeva il medico protagonista indiscusso nella gestione della malattia, ci si è spostati verso un modello "*patient- disease centered*", in cui il paziente acquistava un proprio ruolo ben delineato, quello inedito di "cliente" quindi con diritto ad una interazione costruttiva con il medico, per poi spingersi fino ad un modello ambizioso di "*patient decision aid*" in cui il paziente contribuisce anche alla scelta della terapia realizzando una vera alleanza terapeutica.

In pediatria il rapporto medico-paziente è una relazione con tre protagonisti: il paziente-bambino, i genitori e il pediatra⁷⁰. Fondamentale in questo rapporto è la comunicazione: verbale che avviene attraverso la parola e la non verbale che è rappresentata dalla gestualità del corpo, dal tono della voce e dall'atteggiamento. Scriveva Balint nel 1957 che il rapporto del medico può condizionare il paziente e gli effetti di un farmaco, producendo efficacia ma anche causando effetti collaterali indesiderati.

I genitori sono gli interlocutori principali e spesso parlano a nome del bambino, che in base all'età può però partecipare, instaurando a sua volta una comunicazione verbale o non verbale con il

⁶⁷ Mario Capunzo. <http://pechitone3medicina.splinder.com/post/13982521>).

⁶⁸ 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.

⁶⁹ 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.

⁷⁰ Family pediatrics: report of the Task Force on the Family. Schor EL; American Academy of Pediatrics Task Force on the Family. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 2):1541-71.

pediatra; quest'ultimo deve spesso districarsi, quindi, nella comunicazione con due interlocutori, molto complessa se sussistono delle incongruenze tra le parole dei genitori e l'atteggiamento del bambino ⁷¹.

Si deve instaurare tra i protagonisti una relazione basata sulla fiducia che influisce sul rapporto medico-paziente. La fiducia che la famiglia ripone nel pediatra dipende non solo dalle sue capacità professionali, ma soprattutto dalle sue capacità relazionali e umane ⁷².

È importante l'ascolto che prevede da parte del pediatra un'interazione con attenzione, empatia, disponibilità, sensibilità e pazienza. L'ascolto può giovare di atteggiamenti non verbali che migliorano la percezione del pediatra da parte del bambino e dei suoi genitori, evitando "barriere" nella comunicazione. L'ascolto attivo favorisce il dialogo e una relazione autentica ed empatica con l'altro.

Il pediatra deve saper gestire le ansie e le paure del genitore, saper valutare le necessità e le aspettative in un rapporto di rispetto e stima reciproca. Il pediatra deve però anche credere nella volontà del paziente di seguire le sue indicazioni, sia per la terapia sia per gli accertamenti. In tal modo il "curare" (il corpo) può evolvere nel "prendersi cura" (dell'individuo).

L'aderenza alla terapia rappresenta la misura in cui il paziente assume il farmaco prescritto nelle modalità descritte dal medico e può essere influenzata da fattori socio-economici, da fattori correlati al paziente e alla sua condizione clinica, da fattori correlati alla terapia o al *team* degli operatori sanitari ⁷³.

Nella promozione di un sano rapporto medico-paziente appare evidente il ruolo che può avere, il Farmacista, in particolare nel migliorare l'aderenza alla terapia in quanto, esperto del farmaco e di tutte le problematiche ad esso collegate, rappresenta una guida per il paziente, aiutandolo attraverso la comunicazione e l'ascolto a rinforzare il rapporto di fiducia ⁷⁴.

2.3.1. L'aderenza alla terapia (vedi anche Appendice A)

L'aderenza alla terapia è la misura in cui il comportamento del paziente coincide con le prescrizioni indicate dal medico.

In altre parole, l'aderenza terapeutica rappresenta un comportamento individuale del paziente 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.

È importante, inoltre, precisare che il concetto di aderenza si discosta sensibilmente da quello di *compliance*: quest'ultima mette l'accento sulla obbedienza/disobbedienza del paziente alle indicazioni ricevute, essendo intesa come il passivo rispetto delle regole imposte dal medico in termini di terapia. Definire un paziente "*non compliant*" significa attribuirgli in maniera acritica la colpa del suo comportamento. Al contrario, non si può parlare di aderenza terapeutica senza presupporre la presenza della partecipazione attiva da parte del paziente al processo di cura, in un

⁷¹ The patient-parent-pediatrician relationship: everyday ethics in the office. Lantos J. *Pediatr Rev.* 2015 Jan;36(1):22-9

⁷² Exploration of the relationship between continuity, trust in regular doctors and patient satisfaction with consultations with family doctors Baker R, Mainous III AG, Pereira Gray D et al *Scand. J. Prim. Health Care* 2003;21:27.

⁷³ Adherence to long-term therapies: evidence for action. Burkhart PV, Sabaté E *J Nurs Scholarsh.* 2003;35(3):207.

⁷⁴ Pharmacist Competences and Impact of Pharmacist Intervention on Medication Adherence: an Observational Study. Boskovic J, Mestrovic A, Leppée M, Bago M, Sostar Z, Naletilic D. *Psychiatr Danub.* 2016 Dec;28(4):420-427

rapporto di collaborazione con il medico basato sull'informazione, sul consenso e sulla condivisione degli obiettivi di salute⁷⁵.

La non-aderenza ai farmaci rappresenta un enorme problema dai multipli risvolti sanitari ed economici. I problemi legati all'assunzione dei farmaci, gli effetti avversi e le difficoltà incontrate nell'aderire ai regimi prescritti possono essere ancor più fastidiosi per i pazienti degli stessi trattamenti⁷⁶.

Anche la continuità terapeutica non ottimale impatta negativamente sulla salute dei pazienti cronici e sembra riguardare maggiormente il primo anno dopo l'evento, contribuendo in maniera negativa al grosso problema della non-aderenza farmacologica.

All'allungamento dell'età media di vita consegue un aumento delle malattie croniche: il 65% della popolazione anziana con più di 65 anni ha una o più malattie croniche, come l'ipertensione, il diabete mellito, le cardiopatie, le malattie renali, la bronchite cronica ostruttiva⁷⁷. Le due componenti principali nel *management* delle malattie croniche sono le prescrizioni farmacologiche e l'efficacia dei farmaci, i cui benefici a lungo termine dipendono dall'aderenza alle prescrizioni dei farmaci⁷⁸, definita come "la capacità delle persone di seguire le prescrizioni farmacologiche"⁷⁹.

La scarsa aderenza terapeutica, soprattutto nella gestione delle malattie croniche, è presente anche in età pediatrica. In pediatria, infatti, la gestione delle malattie croniche presenta aspetti differenti rispetto all'età adulta legati alle caratteristiche cliniche e alla storia naturale della patologia, all'eventuale presenza di problemi genetici, congeniti e di sviluppo e alla necessaria presenza dei genitori in ogni atto terapeutico. Dati pubblicati sull'aderenza alla terapia dell'asma, l'affezione cronica più frequente in età pediatrica, riportano che in questa fascia di età il tasso di aderenza è inferiore al 50%.⁸⁰

Dimensioni del problema

La scarsa aderenza terapeutica rappresenta senza dubbio un evento pericoloso per la salute, riduce il benessere dei pazienti e aumenta i costi sanitari: negli USA, ad esempio, la non aderenza ai farmaci causa circa 125.000 morti l'anno.

Secondo l'OMS la non aderenza alla terapia farmacologica, alla dieta, agli stili di vita da parte dei pazienti e, in particolar modo, da quelli affetti da terapie croniche è da considerarsi problema di salute mondiale. I dati dell'OMS evidenziano, infatti, che nei paesi sviluppati solo il 50% delle persone segue le indicazioni del medico, che approssimativamente non siano aderenti alla terapia medica tra il 20% e il 50% dei pazienti, mentre solo il 50% dei 2 miliardi di prescrizioni effettuate

⁷⁵ Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2008; 63:132-43.

⁷⁶ Williams A, Dunning T, Manias E. Continuity of care and general wellbeing of patients with comorbidities requiring joint replacement: an Australian study. *Journal of Advanced Nursing*. 2007; 57:244-256.

⁷⁷ Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162:2269-2276.

⁷⁸ Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization 2003; pp. 1-209.

⁷⁹ Haynes RB, Yao X, Degani A, et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4:CD000011

⁸⁰ Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al. Non compliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1051-1057.

ogni anno sia seguita correttamente⁸¹ e che solo 1/3 dei pazienti segua a pieno le indicazioni, 1/3 le segua in parte, mentre 1/3 non le segue affatto⁸².

In Italia, il rapporto OsMed 2015 riporta che i pazienti trattati con farmaci antipertensivi aderenti al trattamento sono complessivamente il 58,1%; l'aderenza alla terapia con statine è del 45,8%; mentre nel diabete la percentuale di pazienti aderenti è risultata del 63,6%. Drammatico è, invece, il quadro delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie, dove i pazienti aderenti al trattamento sono il 13,8%. Queste percentuali, inoltre, non hanno subito variazioni di rilievo nel corso degli anni.

La scarsa aderenza alle terapie compromette gravemente l'efficacia del trattamento. Questo determina un problema critico nella salute della popolazione dal punto di vista sia della qualità della vita, sia di economia sanitaria. Gli interventi volti a migliorare l'aderenza fornirebbero un rendimento positivo sugli investimenti attraverso la prevenzione primaria (mediante il controllo dei fattori di rischio) e la prevenzione secondaria degli esiti negativi per la salute.

In ogni atto della professione, anche nella prescrizione di un farmaco, spesso c'è qualcosa di "soggettivo" ed "impalpabile" che appartiene ad ogni "relazione", e ciò fa parte del comune lavoro del MMG.

Dati recenti sottolineano, d'altro canto, come la fiducia del paziente verso il farmaco dipenda, nell'ordine, dalla fiducia: nel Farmacista, nei farmaci in generale, nello Specialista, nel MMG e dalla reputazione del farmaco che si sta assumendo; la fiducia può essere diversamente espressa nel caso di un trattamento acuto rispetto ad un trattamento cronico⁸³.

Analisi delle cause della non - aderenza

I fattori che portano alla **non aderenza** si possono riassumere in:

- presenza di disturbi cognitivi e psicologici: complice l'aumento dell'età media della popolazione, la presenza di disturbi cognitivi (specie quelli associati alla demenza in tutte le sue forme) amplifica, come si vedrà in seguito, il problema della non aderenza terapeutica;
- pazienti depressi, psicotici, affetti da disturbi somatoformi e psichiatrici in generale;
- trattamento di malattie asintomatiche: "pochi sintomi, poca consapevolezza della patologia". Ciò comporta un'estrema difficoltà ad accettare il proprio stato di "malato" e il fatto di "doversi comunque curare", portando il paziente ad un'insofferenza verso l'assunzione del farmaco, verso l'impegno più o meno quotidiano che essa comporta, gli effetti collaterali, la cadenza delle visite di controllo, l'auto-monitoraggio;
- paura degli effetti collaterali del farmaco (specie negli asintomatici) sia quelli imprevedibili sia quelli inevitabilmente legati all'assunzione, che supera la paura delle conseguenze dalla patologia in sé;
- difficoltà del paziente a percepire i segni dell'effetto positivo del trattamento, associata d'altra parte all'inefficienza da parte del medico nel fornire gli strumenti per poterlo percepire (ad esempio, misure oggettive per valutare il dolore o le capacità funzionali,

⁸¹ Cribb A, Barber N, Prescribers, patients and policy: the limits of technique. Health Care Anal 1997; 5: 292-298.

⁸² Fialová D, Topinková E, Gambassi G et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA 2005; 293: 1348-1358.

⁸³ Mallarini E. Come cambia il patient journey: impatto sull'aderenza. Quaderni della SIF. 2017, n 42 (anno XIII): 22-25.

- immagini di confronto, registrazioni delle precedenti impressioni nella cartella clinica).
- erronee aspettative circa la tempistica d'azione e la reale efficacia del trattamento, sia in senso di sovra – aspettativa che di sotto- aspettativa (...“tanto non mi funziona...”).
 - mancanza di conoscenze sulla malattia da parte del paziente, causate dall'inefficienza della comunicazione medico-assistito, dal disinteresse da parte di quest'ultimo, e dalla deleteria, incontrollata e non filtrata influenza di media ed internet;
 - scarsa fiducia del paziente verso il medico e le aziende farmaceutiche: collegandosi a ciò che è stato detto sopra, sta pian piano prendendo forma una diffidenza di base da parte della popolazione verso chi produce e chi prescrive farmaci, spesso e volentieri utilizzata ed amplificata dai media “per fare notizia” (ricordiamo il caso mediatico tutt'ora in corso sull'ipotetica relazione - peraltro mai dimostrata e più volte smentita da trials clinici - tra vaccino trivalente MPR ed autismo e diabete);
 - scarsa comunicazione tra medico ospedaliero, medico specialista e medico di famiglia: spesso la terapia prescritta dallo specialista per uno specifico problema si va a sommare alle terapia che il paziente assume sotto consiglio del medico di famiglia senza però una corretta integrazione tra le due prescrizioni (che per avvenire, necessita della stretta collaborazione e alleanza tra le varie figure professionali);
 - presenza di barriere per il trattamento: prezzo del farmaco, palatabilità, via di somministrazione;
 - somministrazione di terapie tramite *device* che possono risultare difficilmente utilizzabili dal paziente, soprattutto se anziano (fenomeno tipico dei farmaci respiratori). Tale fenomeno si esacerba quando nessun operatore (medico, farmacista o infermiere) hanno mostrato e illustrato nella pratica l'utilizzo del *device*;
 - disponibilità di forme di medicina alternativa esercitate da medici o personale non medico, imbonitori e ciarlatani, che non tenendo in considerazione le evidenze scientifiche inducono i pazienti a sottoporsi a terapie (e peggio ancora, ad abbandonare le terapie in corso) la cui efficacia non è stata mai dimostrata.

In pediatria l'aderenza terapeutica è maggiormente influenzata da fattori quali⁸⁴:

- il numero di farmaci prescritti e la frequenza delle dosi: più somministrazioni al giorno infatti possono aumentare il rischio di ridotta aderenza rispetto ad una sola somministrazione giornaliera;
- la durata della terapia;
- l'interferenza con le abitudini di vita del bambino/a e della sua famiglia;
- gli effetti collaterali dei farmaci.

La scarsa aderenza terapeutica dipende anche dalla limitata conoscenza che il soggetto e i suoi genitori hanno della malattia e del suo trattamento, dalla mancanza di un piano terapeutico scritto che sia adeguato e condiviso e che guidi il piccolo paziente alla corretta assunzione dei farmaci e dalla mancata supervisione del medico. È stato, ad esempio, dimostrato che una scarsa aderenza

⁸⁴ Choi TN, Westermann H, Sayles W, et al. Beliefs about asthma medications: patients perceive both benefits and drawbacks. J Asthma 2008; 45:409-414.

alla terapia con i corticosteroidi inalatori (CSI) nell'asma può essere attribuita alla preoccupazione dei genitori che il CSI riduca la crescita nei bambini e sia causa di effetti collaterali sistemici⁸⁵.

Fattori che concorrono a determinare una condotta non-aderente

La non-aderenza alla terapia da parte del paziente non vuol dire soltanto “non seguire affatto la terapia” ma anche adottare una serie di comportamenti errati di assunzione che poi, in breve o in lungo tempo, possono comportare uno scarso risultato della stessa in termini di efficacia ed esporre i pazienti a rischi sanitari e a complicanze talvolta ben peggiori della malattia in sé.

Ad esempio, alla dimenticanza di assumere la dose prevista di terapia può seguire o una mancanza assoluta della stessa o un'assunzione spropositata in orari inopportuni, con rischio di sovradosaggio e potenziamento degli effetti collaterali. Pensiamo banalmente alla terapia anticoagulante orale o alla terapia insulinica, entrambe potenzialmente letali sia in caso di sovrache di sotto-dosaggio.

È, quindi, molto importante verificare che l'assunzione dei farmaci venga fatta sempre alla dose corretta controllando, ad ogni nuova richiesta da parte del paziente, la data della prescrizione precedente. Il supporto telematico aiuta il medico in questa verifica e calcola rapidamente se si tratta di una richiesta congrua o “sospetta”.

Un altro tipo di non-aderenza terapeutica è la variazione dell'orario dell'assunzione del farmaco, che al paziente può sembrare facilmente un evento banale. Il medico prescrittore deve avere ben chiare le curve di farmacocinetica del farmaco che propone, renderne edotto il paziente e aver cura di riportargli esattamente l'orario in cui l'assunzione deve essere fatta e perché (es. antibiotici dose dipendenti come le penicilline, l'assunzione dei cortisonici al mattino, ecc).

Un'altra grande criticità è costituita dal “malato sano”, cioè quel paziente che, sentendosi guarito, sospende autonomamente la terapia. Le conseguenze possono essere varie e disastrose su scala sia personale sia di salute globale. Pensiamo allo sviluppo di nuove resistenze batteriche in seguito alla sospensione precoce delle terapie antibiotiche, all'insufficienza cortico-surrenalica da brusca sospensione di cortico-steroidi, alla riacutizzazione di patologie infiammatorie come ad esempio un'artrite reumatoide resa fino ad allora silente grazie alle terapie.

Gli approcci di intervento per ridurre la non aderenza terapeutica

Benché l'aderenza ai farmaci sia una problematica mondiale, con gravi ripercussioni di carattere sanitario ed economico, non esistono a tutt'oggi linee guida, raccomandazioni o indirizzi che aiutino il personale sanitario ed il paziente a gestire meglio il problema della “non aderenza terapeutica”.

In generale, gli studi che hanno valutato sia l'aderenza alla terapia sia gli *outcome* di salute possono facilitare il personale sanitario (medici ed altre figure professionali come infermieri e farmacisti facilitatori) a comprendere se il paziente stia seguendo correttamente le proprie prescrizioni farmacologiche.

⁸⁵ Allen DB. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone, and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:555-564.

Nonostante l'aumento di pazienti che assumono giornalmente più tipi di farmaci, ci sono soltanto minime evidenze a supporto di interventi che possano migliorare l'aderenza all'assunzione⁸⁶, e molti degli interventi valutati si sono avvalsi della collaborazione di farmacisti.

Gli approcci di intervento principalmente utilizzati sono:

- 1- adozione di un promemoria per i farmaci;
- 2- semplificazione del regime farmacologico;
- 3- educazione terapeutica;
- 4- *counselling* e *counselling* telefonico;
- 5- pianificazione degli orari di assunzione dei farmaci;
- 6- confezionamento personalizzato dei farmaci;
- 7- follow-up finalizzato per migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci.

Non è chiaro quale di questi possibili approcci sia il più efficace poiché gli studi che hanno preso in esame i singoli interventi sono in numero limitato e di difficile confronto. In particolare è stato osservato che l'azione di *counselling*, svolta in contesti differenti (domicilio, farmacia, luoghi di lavoro, ambiente clinico), sia da professionisti appositamente formati sia dal personale sanitario, può migliorare l'aderenza. Esiste inoltre la possibilità che il *counselling* risulti più efficace qualora venga rivolto, oltre che al paziente, anche ad un familiare, al quale viene affidato un ruolo di supporto. Tra gli interventi non dipendenti da persone fisiche invece, ha dimostrato effetti positivi l'uso di sistemi di promemoria, recapitati con mezzi informatici, telefonate automatizzate o perfino posta convenzionale.

L'esecuzione di telefonate da parte di persone ha invece portato complessivamente a risultati deludenti⁸⁷.

Gli effetti negativi dovuti alla non aderenza terapeutica e le dimensioni di questo problema comportano, quindi, la necessità di sviluppo di interventi orientati all'ottimizzazione dell'adesione del paziente alla terapia. Si tratta di un processo complesso che costituisce il punto di arrivo di un adeguato percorso di educazione terapeutica.

Come migliorare l'aderenza terapeutica

I metodi che possono essere usati per migliorare l'aderenza possono essere riassunti nei seguenti punti:

- l'educazione del paziente: non vi è dubbio che gli interventi educativi/informativi rivolti al paziente, alla famiglia e a chi lo assiste possano avere un effetto favorevole sull'aderenza alla prescrizione. L'intervento educativo dovrà però essere personalizzato in base alle capacità intellettive e al livello d'istruzione del paziente. La non comprensione delle istruzioni ricevute può, difatti, rimanere celata da parte del paziente per un senso di vergogna dello stesso, o generare⁸⁸;
- il miglioramento della comunicazione fra medico e paziente: l'aumento della comunicazione fra

⁸⁶ Crooks CJ, et al. A comparison of the recording of comorbidity in primary and secondary care by using the Charlson Index to predict short-term and long-term survival in a routine linked data cohort. *BMJ Open*. 2015; 5(6): e007974

⁸⁷ SIGG, SIMG. Linee -Guida sull'Utilizzazione della Valutazione Multidimensionale per l'Anziano Fragile nella Rete dei Servizi di Assistenza Continuativa. Disponibile online: <http://www.sigg.it/vmd/home.htm>

⁸⁸ Battaglia A, et al. Il Charlson Comorbidity Index in medicina generale. Una proposta operativa per migliorare la definizione di Appropriata Prescrizione. *Rivista SIMG* – Numero 5 Ottobre 2006.

paziente e medico è la chiave per potenziare la capacità del paziente e della famiglia nel seguire il regime terapeutico. Questo si ottiene attraverso la messa in atto da parte del medico di un approccio centrato sul paziente e non solo sulla malattia, che permetta la partecipazione attiva dello stesso al processo di cura, che tenga conto delle sue aspettative in termini di obiettivi di salute e della tempistica in cui tali obiettivi debbano essere raggiunti e che, infine, eviti un atteggiamento accusatorio o teso a fornire giudizi riguardanti la sua cultura e le sue convinzioni⁷³;

- rendere “materialmente” più semplice ed intuitiva la comprensione dello schema di trattamento: ad esempio risulta utilissimo, specie nel paziente anziano, l'uso di contenitori di compresse divisi in scomparti nei quali suddividere i farmaci a seconda dell'ora di somministrazione;
- facilitare l'assunzione del farmaco riducendone la posologia, ad esempio attraverso l'uso di farmaci a lento assorbimento che riducono la somministrazione di più dosi nell'arco delle 24 ore;
- aumentare le ore nelle quali il medico è a disposizione del paziente: ritardare l'appuntamento con un paziente può avere come conseguenza diretta quella di una sospensione o di un diradamento della somministrazione di un farmaco, in attesa della visita.

L'educazione terapeutica in pediatria

L'OMS definisce l'educazione terapeutica come “un trasferimento di competenze terapeutiche pianificato e organizzato in cui le famiglie e i pazienti apprendono dal personale sanitario le informazioni, le capacità pratiche e gli atteggiamenti necessari alla co-gestione della malattia⁸⁹”.

In particolare in pediatria l'educazione terapeutica, quindi, è un programma di formazione volto a creare una *partnership* terapeutica tra medico, paziente e la sua famiglia.

Le caratteristiche essenziali dell'educazione terapeutica sono:

- gli interventi di educazione terapeutica che forniscono solo informazioni non riducono la morbilità e non migliorano la gestione della malattia;
- i programmi educativi devono utilizzare teorie comportamentali che considerino le conoscenze, i bisogni, gli obiettivi del paziente, e nel caso di quello pediatrico anche quelle dei suoi familiari, e che definiscano i contenuti da sviluppare con metodi idonei (*Tabella 16*);
- la scelta dell'intervento educativo deve utilizzare un ampio spettro di strategie per adattarsi ai bambini e ai loro genitori;
- corsi organizzati in più sessioni che coinvolgono piccoli gruppi di bambini e i loro genitori, metodo collettivo più usato ed efficace in pediatria⁹⁰.
- dove svolgere gli interventi di educazione terapeutica: l'educazione terapeutica dovrebbe essere svolta nelle strutture sanitarie che si occupano della patologia. Come confermato da una recente revisione⁹¹, l'intervento educativo sull'asma risulta efficace ed importante quando il bambino/a presenta una riacutizzazione e/o è ricoverato in ospedale. In queste situazioni il piccolo paziente è più disposto, insieme alla famiglia, a modificare i suoi comportamenti per migliorare la gestione della malattia.

Nella maggior parte dei casi i medici e/o gli infermieri esperti di patologie croniche in età pediatrica eseguono i programmi educativi. “Educare gli educatori” è fondamentale: chi si appresta a svolgere programmi educativi deve avere conoscenze di base e attitudini per trasmettere i principi della gestione della malattia, per valutare i bisogni dei piccoli assistiti e verificare l'efficacia dell'insegnamento. È auspicabile sviluppare programmi formativi per gli educatori e istituire una certificazione nazionale.

⁸⁹ WHO working group. World Health Organisation, Regional Office for Europe – Therapeutic Patient Education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Geneva, 1998

⁹⁰ Indinnimeo L, Bonci E, Capra L, et al. Clinical effects of a Long-term Educational Program for children with asthma - Aironet. A 1-yr randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 Nov;20(7):654-659.

⁹¹ Fergeson JE, Patel SS, Lockett RF. Acute asthma, prognosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):438-447.

Tabella 16 – Gli elementi di un programma di educazione terapeutica

Elementi di un programma di educazione terapeutica	
Informazione	E' la fase in cui l'educatore trasmette al soggetto le informazioni sulla malattia e sulla sua gestione, utilizzando figure per spiegare i concetti.
Monitoraggio individuale	Comprende il follow-up individuale di ciascun soggetto, con valutazione dei sintomi e/o di altre misure, se necessario.
Controlli medici regolari	Visite mediche periodiche per valutare la gravità della malattia, controllare l'aderenza e l'adeguata somministrazione del trattamento, modificare, se necessario, la terapia.

Come migliorare l'aderenza terapeutica: proposte di soluzione al problema dell'aderenza terapeutica per il MMG

Il MMG accompagna il paziente cronico durante il suo percorso di cura e per questo può contribuire a ridurre il problema della scarsa aderenza terapeutica adottando (o semplicemente migliorando) alcuni comportamenti durante la sua attività ambulatoriale.

1. riconoscere il paziente non aderente o scarsamente aderente, utilizzando strumenti quali in Questionario di Morisky a 4 o 8 voci (4-5);
2. migliorare la prescrizione mediante:
 - a. sistemi telematici e informatici di misura e ricordo delle prescrizioni (cellulare, Ipad, etc); esempi sono riportati nelle;
 - b. indicatori e standard personali (le reti);
 - c. *audit* personali attraverso l'utilizzo di cartelle cliniche informatizzate dotate di programmi automatici per la rivisitazione periodica dei pazienti complessi, affetti da polipatologie e politrattati, che evidenziano da quanto non sono effettuati periodici controlli della funzionalità renale, epatica, etc.;
 - d. riduzione/abolizione dell'inerzia terapeutica;
3. sperimentare nuove strategie comunicative con i pazienti e gli altri attori sanitari e di sistema;
4. migliorare l'organizzazione dello studio.

La valutazione della cartella clinica e dei dati è essenziale ai fini del miglioramento continuo della qualità assistenziale. Un aspetto particolarmente interessante della sezione appropriatezza è l'esempio dell'utilizzo delle statine attraverso la possibilità di identificare agevolmente i pazienti che hanno subito eventi cardiovascolari o sono diabetici, ma che non sono in trattamento con statine, oppure ancora quei pazienti che potrebbero essere affetti da una dislipidemia familiare e necessitare di una terapia, pur non avendo subito eventi cardiovascolari e avendo un profilo di rischio cardiovascolare, (es. secondo l'algoritmo del Progetto Cuore) relativamente basso.

Poiché molti fattori contribuiscono alla scarsa aderenza all'assunzione farmaci e l'impiego di una sola strategia può non essere efficace per tutti i pazienti, è necessario adottare un sistema multifattoriale.

Come migliorare l'aderenza terapeutica: valutazione di percorsi e metodi per migliorare l'aderenza alla prescrizione e la continuità terapeutica e importanza del supporto di altre figure professionali (infermieri e farmacisti)

Coinvolgere il farmacista nel rendere più facile la comprensione della terapia, ad esempio, invitandolo a scrivere sulla confezione del farmaco orario e dose da assumere, e garantendogli una stretta comunicazione con il medico in caso di necessità.

Coinvolgere altresì infermieri e altre figure sanitarie che valutino la *compliance* al trattamento e aiutino il paziente – in collaborazione con medico e farmacista - a dirimere i suoi dubbi al riguardo. In tutti i paesi dell'Unione Europea, è in atto un ripensamento del ruolo della farmacia di comunità all'interno del processo di cura, in quanto numerosissimi studi hanno dimostrato l'efficacia delle prestazioni professionali erogate dal farmacista per migliorare l'aderenza alle terapie farmacologiche.

Tale prestazione professionale, già sperimentata con successo in altri paesi (Inghilterra, Stati Uniti, Australia e Canada), attraverso la tenuta di un dossier farmaceutico del paziente costantemente aggiornato, consente al farmacista di verificare l'aderenza alla terapia e le ragioni di eventuali scostamenti e al paziente di avere un'effettiva conoscenza dei medicinali che sta assumendo così da ridurre anche gli sprechi a carico del SSN che derivano dal non corretto uso dei farmaci.

L'utilizzo di un supporto informatico garantisce, inoltre, l'analisi in tempo reale dei dati raccolti e una loro standardizzazione, rendendo più semplice e immediato lo scambio di informazioni tra tutti gli attori del processo di cura (ASL, medico curante, specialista), in modo da favorire il rispetto delle prescrizioni, ottimizzare il consumo dei farmaci e, soprattutto migliorare il risultato clinico.

La Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI), in collaborazione con la *Medway School of Pharmacy* dell'Università del Kent e, per l'Health Technology Assessment, con la London School of Economics ha avviato in Italia un nuovo progetto (I-MUR)⁹², sviluppato nell'arco di tre anni e cominciato con uno studio pilota, che ha permesso di provare la fattibilità del MUR - *Medicine Use Review* (Revisione dell'uso dei medicinali) - nel *setting* della farmacia italiana per rafforzare, tramite l'intervento professionale del farmacista, il controllo sul corretto utilizzo dei farmaci. La sperimentazione, denominata I- MUR, ha coinvolto 216 farmacisti e 884 pazienti e si è incentrata sull'asma, in quanto la patologia molto diffusa e indicata dall'OMS tra quelle sotto-trattate, ovvero tra quelle nelle quali il trattamento, pur essendo prescritto, viene impiegato in modo non ottimale. I risultati ottenuti hanno dimostrato un effettivo miglioramento delle condizioni del paziente producendo un incremento del 25% dei casi controllati e minori spese in termini di costi sanitari correlati alla malattia che possono variare tra i 77 e i 262 euro generando un risparmio stimato, per singolo paziente, fra gli 87 e i 297 euro e per il SSN (al netto dei costi) fra gli 82 ed i 720 milioni di euro.

L'implementazione della prestazione professionale del farmacista determina poi, per il SSN, un ritorno dell'investimento che varia dal 44% al 395%, sempre in funzione del tipo di scenario utilizzato. Fondamentale, dunque, il coinvolgimento del farmacista nella gestione della terapia farmacologica, tenendo conto che oggi tale professionista ha a disposizione uno strumento efficace per monitorare le modalità di assunzione dei medicinali per singola patologia e, in caso di criticità, intervenire per rettificare o evitare determinati errori ovvero, segnalando al medico di

⁹² BMC Health Service Research

base o specialista eventuali situazioni critiche. Il servizio si inquadra nel più generale ruolo della Farmacia dei servizi che, ai sensi del D. Lgs. 153/2009, rappresenta oggi un centro socio-sanitario polifunzionale di prestazioni al servizio della comunità dei cittadini.

Nel servizio di monitoraggio e gestione della terapia il Farmacista potrà avvalersi del dossier farmaceutico, ossia di quella parte specifica del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) aggiornato a cura della farmacia, istituito dall'art. 12 del D.L. 179/2012, convertito con modificazioni dalla legge 221/2012. Il Fascicolo sanitario elettronico (FSE) è attualmente in via di implementazione da parte delle Regioni italiane.

Il D.L. 179/2012 riconosce al farmacista la possibilità di consultare i dati anagrafici, prescrittivi e quelli sul consenso, consentendo esclusivamente per questi ultimi anche l'attività di scrittura. Secondo la FOFI è quindi auspicabile un intervento normativo volto a precisare che il farmacista, soggetto abilitato alla consultazione e alimentazione del FSE, abbia accesso anche ai dati clinici del paziente.

Focus sulla non aderenza nel paziente anziano

Nel 2013 il *Geriatric Working Group* (GWG) istituito dall'AIFA ha concluso un'indagine condotta sulla popolazione italiana di età superiore ai 65 anni⁹³. Il GWG ha individuato un elenco di 13 indicatori della qualità delle terapie farmacologiche ed ha applicato ciascuno di questi alla popolazione in esame. Tali indicatori, come indicato dagli stessi Autori, non possono essere utilizzati per valutare il trattamento farmacologico del singolo paziente, ma forniscono una descrizione della realtà inerente all'uso dei farmaci nei pazienti anziani in Italia.

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia è stato osservato che il 52% dei soggetti, tra 65 e 74 anni ed il 69% di quelli tra i 75 e gli 85 è sottoposto a regimi di trattamento comprendenti almeno 5 farmaci. Il 46% dei soggetti esaminati non è aderente alla terapia con antiipertensivi, cioè non assume farmaci per più del 40% dei giorni di terapia; questo valore supera il 63% per gli antidepressivi e gli antidiabetici. Se si considera che deve essere raggiunto l'80% dei giorni di copertura, perché si possa parlare di buona aderenza terapeutica e che, secondo una recente revisione della letteratura, ciascuna dose quotidiana di farmaco comporta un aumento del rischio di non-aderenza del 10%, è facile avere un'idea delle dimensioni che questo problema assume in questa parte della popolazione, colpita inoltre da numerosi altri determinanti di fragilità⁹⁴.

Le misure volte a facilitare l'aderenza dei pazienti all'assunzione dei farmaci dovrebbero essere considerate parte integrante della cura delle persone anziane, infatti, la compromissione delle funzioni cognitive che spesso li caratterizza può compromettere in modo sostanziale il comportamento di aderenza. Questo a sua volta, innescando un pericoloso circolo vizioso, impatta pesantemente sulla salute dell'assistito, aumentandone il rischio di effetti collaterali, legati ad esempio alla brusca ed incontrollata sospensione del farmaco, alla riacutizzazione della patologia/e di base, al sovradosaggio, alla mancanza di una corretta associazione di farmaci (es. paziente in terapia con ASA e pregressa emorragia gastrica che cessa l'assunzione di IPP).

⁹³ Onder G1, Bonassi S, Abbatecola AM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, Pani L, Pecorelli S, Sancarlo D, Scuteri A, Trifirò G, Vitale C, Zuccaro SM, Bernabei R, Fini M; Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Apr;69(4):430-7.

⁹⁴ Medication adherence: WHO cares? Brown MT1, Bussell JK. *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):304-14.

Molto spesso i pazienti anziani, soggetti con comorbidità, si trovano a dover osservare trattamenti farmacologici numerosi e complessi, accumulatisi negli anni in seguito a successive prescrizioni da parte di una molteplicità di curanti. Esistono in Italia già molte esperienze positive, sulla scorta di esperienze internazionali, di un approccio del medico di medicina generale al *de-prescribing*, finalizzato a limitare l'assunzione di farmaci non necessari, spesso causa di effetti avversi e di interazioni a volte non conosciute. Attraverso una formazione finalizzata è possibile ottimizzare i trattamenti terapeutici, ottenendo tra l'altro, attraverso la semplificazione delle terapie, una migliore aderenza alle cure ritenute necessarie.

Un esempio per migliorare: le malattie cardiovascolari, analisi dei dati desunti da una survey nazionale sulla compliance della terapia nel post infarto

Le malattie cardiovascolari sono il più elevato fattore di mortalità nel mondo. I costanti progressi compiuti nella diagnosi e nel trattamento della fase acuta dell'infarto miocardico (IMA) hanno determinato una consistente riduzione della mortalità intra-ospedaliera, ma hanno anche portato ad un progressivo aumento del numero dei pazienti post-infartuati che necessitano di una terapia a lungo termine.

La non aderenza terapeutica nel post infarto può concorrere a vanificare i risultati ottenuti in termine di riduzione di mortalità intra-ospedaliera, creando gravi conseguenze da un punto di vista sia sanitario sia economico.

Agli elevati costi sanitari legati direttamente alla patologia sono da aggiungere i costi indiretti generati dalle perdite di produttività – perdite inflitte dalla stessa mortalità o dalle disabilità conseguenti. E di tutti questi costi è responsabile in buona misura la *non-compliance* alla terapia farmacologica nel post-infarto.

Per non vanificare nel breve-medio termine i risultati dei progressi ottenuti nel trattamento in acuto di tali patologie è necessario quindi garantire ai pazienti una altrettanto efficace continuità terapeutica e assistenziale dopo la dimissione dalla fase acuta, anche nell'ottica di un uso razionale delle risorse. Purtroppo, in tale ambito le strategie non sono altrettanto definite e soprattutto non altrettanto ben implementate.

Da una *survey* nazionale condotta presso i MMG è emerso che la prescrizione delle terapie raccomandate nei soggetti con pregresso IMA è aumentata dal 2001 al 2006, ma resta ancora sotto-dimensionata⁹⁵. Particolarmente rilevante appare la scarsa utilizzazione nel cronico dei beta-bloccanti e delle statine. La percentuale di pazienti che seguiva il trattamento per tutti i 5 anni esaminati è risultata del 16% per i beta-bloccanti, del 41% per gli anti-aggreganti, del 36% per gli ace-inibitori (o sartani) e del 13% per le statine rispetto al totale dei pazienti post-IMA (*Tabella 17*).

Questi dati sono in linea con i risultati di un più recente studio statunitense nel quale è stata indagata l'aderenza in un periodo di 12 mesi successivi ad un ricovero, in un campione di pazienti anziani con scompenso cardiaco cronico o riacutizzato. Gli Autori hanno individuato una diminuzione della percentuale dei pazienti con aderenza ottimale, più netta dopo i primi tre mesi di terapia, in maniera simile per ACE-inibitori, diuretici e beta-bloccanti.

⁹⁵ Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, et al. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. J Cardiovasc Med. 2009; 10:714-8.

Un paziente, per essere realmente consapevole, nella misura in cui può esserlo chi non sia un “tecnico”, e sempre che lo stato di salute non lo impedisca ha bisogno di disporre di adeguate conoscenze. Al di là, del personale bagaglio di base – che le istituzioni in primis dovrebbero accrescere attraverso un’ articolata educazione sanitaria – la conoscenza dipende soprattutto dall’informazione data dai professionisti sanitari, medico di famiglia soprattutto.

L’interazione con il personale sanitario deve incentrarsi su un flusso bidirezionale, tale da permettere al paziente di esternare dubbi, preoccupazioni ma anche di portare a conoscenza il professionista di elementi potenzialmente rilevanti per l’ impostazione diagnostica o terapeutica.

Nell’odierno contesto di una medicina ipertecnologica e frammentata in una molteplicità di discipline, è comune il rilievo di insufficienza di dialogo con il paziente.

Il richiamo che da più parti si leva è di recuperare il rapporto con il malato, riguardandolo nella sua interezza e stabilendo con lui quella sintonia che alcuni bioeticisti chiamano “alleanza terapeutica”, altri negoziazione – per trasformare la conflittualità nascosta nella relazione tra paziente e medico in un compromesso che soddisfi entrambi e permetta una aperta collaborazione -, altri ancora *patient’s centered care*^{96,97}.

Su questo solco si pone la pletorica serie di foglietti informativi – sempre più a vocazione enciclopedica – specifici per prestazione diagnostica o terapeutica⁹⁸.

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 compianti. 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 arteriosa⁹⁹.

Da qui l’indicazione della necessità di un intervento di *counseling* che sia disegnato sulle singole percezioni che il paziente ha circa la terapia prescritte¹⁰⁰.

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, fa parte del comune lavoro del MMG, cui paradigmaticamente spetta la pratica di una medicina centrata sulla relazione con la persona. Valutare questa eventualità, per contenerla, può aiutare 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.

⁹⁶ Bonito V. Negoziare oggi per agire domani. Janus. 2004; 14: 28-32.

⁹⁷ Lamberto A, Levaggi R. La comunicazione fra medico e paziente: aspetti di costo efficacia. Politiche sanitarie 2004; 1:52-59.

⁹⁸ Negrini G, La Pietra L, Marchisio S. L’informazione al paziente. De Qualitate. 2003; 49-54.

⁹⁹ 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.

¹⁰⁰ 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.

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)**”¹⁰¹. 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 maggiore¹⁰².

In Italia il grado di tale inappropriatezza è particolarmente elevato. Lo dimostra un lavoro pubblicato sulla rivista *Journal of American Medical Association*¹⁰³ che, dopo aver messo a confronto in vari paesi europei la prevalenza dell'appropriatezza nella prescrizione dei farmaci nel paziente anziano, evidenzia come, utilizzando i soli criteri di Beers (Appendice C), a fronte di una media di inappropriatezza 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 17* sotto riportata sono descritti alcuni indicatori utilizzati a livello regionale per valutare il grado di appropriatezza prescrittiva da parte dei MMG in relazione ad alcune tipologie di farmaci.

¹⁰¹ Chassin MR et al, Santa Monica: RAND Corporation, 1986.

¹⁰² Cribb A, Barber N, Prescribers, patients and policy: the limits of technique. *Health Care Anal* 1997; 5: 292-298.

¹⁰³ Fialová D et al, Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-1358.

Tabella 17 - Indicatori regionali utilizzati per la misurazione dell'appropriatezza prescrittiva

SINTESI INDICATORI REGIONALI						
REGIONI	INDICATORI					
	1	2	3	4	5	6
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				
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%			
LAZIO	Prescrizione farmaci a brevetto scaduto. Solo in particolari situazioni possibilità di prescrivere <i>branded</i> 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.

2.3.2. 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'epoietina 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.

Inoltre, il più delle volte non potendo scindere il carattere di cronicità per molte malattie rare ed il loro trattamento, al fine di prevenire l'insorgenza delle comorbidità associate, il 1° Rapporto dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR)¹⁰⁴ presenta un'analisi dell'impatto economico delle malattie rare sul servizio sanitario e un monitoraggio dell'evoluzione delle politiche sanitarie, della

¹⁰⁴ Primo Rapporto Annuale OssFor - Impatto e Governance delle malattie rare e dei farmaci orfani". Fonte Osservatorio Farmaci

loro regolazione e gestione e delle tecnologie per queste sviluppate, *in primis* i farmaci orfani.

I malati rari esenti, in Italia, sono circa lo 0,5 per cento della popolazione (270.027-322.763 malati rari), con una prevalenza maggiore di donne (0,53%-0,55% per le femmine e 0,39%-0,51% per i maschi), un picco nell'età adolescenziale (10-19 anni) e un altro nella quinta decade (40-49 anni)¹⁰⁵.

Secondo quanto emerge dal Rapporto, il SSN sostiene una spesa media pro-capite annua inclusa nel *range* di 4.217-5.003 euro, che comprende farmaceutica convenzionata e in File F, diagnostica, analisi di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e diurni. L'Italia ha poi un numero di farmaci orfani rimborsati secondo solo al Regno Unito come anche il costo annuo di trattamento medio più basso fra i Paesi considerati.

Nel 2017 l'Agenzia Europea per i Medicinali ha autorizzato, complessivamente, 73 nuovi farmaci di cui 10 con designazione orfana. La spesa per farmaci orfani sulla spesa farmaceutica pubblica e privata totale è cresciuta in modo significativo tra il 2015 e il 2016: in termini percentuali passa, infatti, dal 3,9 al 4,6 per cento (5,0 e 5,9 per cento rispettivamente considerando la sola spesa farmaceutica pubblica).

Anche per quanto concerne l'aspetto regolatorio, ci sono elementi positivi: dall'analisi OSSFOR emerge l'intento da parte delle Istituzioni sia europee sia italiane di incoraggiare lo sviluppo e la produzione dei farmaci orfani, al fine di dare risposta ad una serie di bisogni di salute non ancora soddisfatti. In Italia, in particolare la legge n. 95/2012 prima e la legge n. 189/2012 poi, hanno contribuito ad incoraggiare lo sviluppo e la produzione dei farmaci orfani con la concessione agli *sponsor* della possibilità di presentare domanda di prezzo/rimborso ancor prima del rilascio, da parte della Commissione Europea, dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Parimenti migliore anche il processo di accesso al mercato dei farmaci.

A livello nazionale, si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo: tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso AIFA, si passa, infatti, da 29 mesi (valore mediano 26) nel triennio 2011/2013 a 13 mesi (valore mediano 12) nel triennio 2014/2016. Le tempistiche di accesso migliorano, quindi, sebbene i processi di *market access* ancora richiedano tempi significativi.

Al fine di assicurare la tutela del diritto alla salute ai i pazienti affetti da patologie con limitate soluzioni terapeutiche, l'AIFA, mette a disposizione una serie di programmi, gli *Early Access Programmes* (EAPs), che consentono di accedere ad un farmaco prima del rilascio dell'AIC o durante le fasi di sperimentazione. A tal proposito ricordiamo la Legge n. 648 del 1996, la Legge n.326 del 2003 (Fondo 5%) e il Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 per l'uso compassionevole dei medicinali non ancora registrati, come analizzato nei paragrafi successivi.

¹⁰⁵ Orfani: <http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/primo-rapporto-annuale-ossfor/>

2.3.3. 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 ace-i 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.

Numerosi studi epidemiologici osservazionali hanno documentato che molti sono i fattori di rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare: basso peso alla nascita, valori elevati di pressione arteriosa, iperlipemia, diabete, iperinsulinemia, iperuricemia, insufficienza renale, obesità, sovrappeso, fumo, dieta inadeguata (ricca di sale, bevande zuccherate, povera di fibre), consumo di alcol e vita sedentaria. Tutti questi fattori di rischio possono essere modificati con interventi terapeutici ma soprattutto con interventi di modifica dello stile di vita.

Più precoce è l'intervento e migliore è il risultato; iniziare in età pediatrica è importante e il ruolo del pediatra è fondamentale. La diagnosi di ipertensione arteriosa in età pediatrica viene posta con criteri diversi da quelli adottati negli adulti e la prevalenza della malattia è bassa nei bambini piccoli

(nei quali è spesso secondaria ad altre patologie) ma aumenta negli adolescenti nei quali è associata ad incremento dell'indice di massa corporea. È stato inoltre documentato che i valori più alti di pressione arteriosa predispongono allo sviluppo di ipertensione e danno cardiovascolare in età adulta.

La prevalenza delle altre malattie cardiovascolari è sicuramente bassa se confrontata con quella degli adulti, ma anche per queste malattie i fattori di rischio, se presenti in età pediatrica, comportano la loro insorgenza in età adulta più precocemente e con maggiore frequenza¹⁰⁶.

Il contrasto al sovrappeso e all'obesità infantile è tra gli obiettivi prioritari nell'agenda sanitaria dei prossimi anni in Italia, come in gran parte del mondo globalizzato. Gli studi di prevalenza realizzati in Italia negli ultimi anni hanno evidenziato il 21% di casi di sovrappeso e il 10% di obesità in bambini di scuola primaria.

Al di là dell'elevata prevalenza e persistenza del fenomeno, a destare allarme è soprattutto la dimostrazione delle complicanze fisiche e psicosociali già presenti nei bambini obesi e che tendono ad aggravarsi in età adulta. La prevenzione e la cura dell'obesità in età pediatrica e delle sue complicanze rappresentano quindi obiettivi strategici di fondamentale importanza, anche al fine di ridurre i costi che il SSN dovrà sostenere per la cura e l'assistenza dei pazienti con patologie croniche associate all'obesità in età adulta. Negli ultimi 10 anni è stata condotta molta ricerca scientifica sulle comorbidità e sulla cura del bambino e dell'adolescente obeso.

Al fine di disporre linee di intervento aggiornate in base alle nuove evidenze scientifiche è stata elaborata dall'area pediatrica una *Consensus* su diagnosi, terapia e prevenzione dell'obesità del bambino e dell'adolescente, quale aggiornamento della *Consensus* pubblicata nel 2006¹⁰⁷. Tuttavia quest'ultima chiarisce bene che il ricorso alla terapia farmacologica può essere attuato solo dopo il fallimento di tutti gli interventi multidisciplinari di modifica dello stile di vita e va comunque riservato a bambini e adolescenti con alto indice di massa corporea e con comorbidità obesità-correlate.

Nonostante i progressi ottenuti negli ultimi anni dalla ricerca farmacologica nel paziente pediatrico, il problema della disponibilità di farmaci adatti ai bambini non è ancora superato e la percentuale di farmaci per l'età pediatrica su cui sia stata condotta un'adeguata sperimentazione resta inferiore al 50%. Nel neonato il problema è ancora più evidente, poiché sono amplificate alcune problematiche concernenti la sperimentazione clinica, data la tipologia del paziente; difatti, studi clinici controllati e randomizzati raramente vengono condotti in questa fascia di popolazione¹⁰⁸.

Di conseguenza, in ambito pediatrico è frequente il ricorso a preparazioni galeniche ed estemporanee e molti farmaci sono usati in condizioni diverse da quelle per cui è stata autorizzata l'immissione in commercio per quanto riguarda l'indicazione terapeutica, l'età, la formulazione e la via di somministrazione, la posologia (dose e frequenza): si tratta del cosiddetto uso *off-label*¹⁰⁸. L'incidenza di tale tipo di utilizzo, che rappresenta spesso l'unica alternativa terapeutica possibile per la prevenzione del rischio e/o il trattamento di patologie croniche in Pediatria, può quindi

¹⁰⁶ S. Maringhini. Prevenzione e Rischio Cardiovascolare. Pediatria numero 3 - aprile-maggio 2017

¹⁰⁷ Consensus su diagnosi, terapia e prevenzione dell'obesità del bambino e dell'adolescente. Fonte sito www.sip.it <https://www.sip.it/2017/12/04/consensus-su-diagnosi-trattamento-e-prevenzione-dell'obesita-nei-bambini-e-negli-adolescenti/>

¹⁰⁸ Cuzzolin, L., Fanos, V., & Dessì, A. (2016). Farmaci off-label in Pediatria: un update. *Area Pediatrica*, 17(2), 57-59.

variare a seconda del *setting* (ambulatoriale, Unità Operative ospedaliere di Pediatria, Neonatologia, Terapia Intensiva Neonatale, etc.).

Per ovviare anche a queste problematiche la Commissione Europea ha promosso una consultazione pubblica per raccogliere pareri e commenti delle parti interessate a supporto della stesura della seconda relazione sul Regolamento pediatrico, dopo quasi dieci anni di attuazione e i cui risultati sono stati illustrati ad ottobre 2016¹⁰⁹. Il Regolamento pediatrico, infatti, entrato in vigore nell'Unione Europea il 26 gennaio 2007, persegue l'obiettivo di migliorare la salute dei bambini facilitando lo sviluppo e la disponibilità di farmaci adatti alla loro età e aumentando le informazioni disponibili. I dati del rapporto redatto dall'Agenzia Europea per i medicinali e dal suo Comitato pediatrico (PDCO) dimostrano che il Regolamento ha prodotto numerosi miglioramenti nello sviluppo della medicina pediatrica.

Da un confronto tra gli anni 2004-2006, subito prima dell'entrata in vigore, e il periodo 2012-2014, emerge che il Regolamento pediatrico ha portato all'autorizzazione di più farmaci e nuove indicazioni autorizzate per i bambini. Se nel primo periodo erano stati autorizzati a livello centrale, complessivamente, 31 tra nuovi medicinali e nuove indicazioni per uso pediatrico, nel secondo triennio considerato questo numero è più che raddoppiato, arrivando a 68.

Sono ora disponibili per l'area pediatrica, proprio nell'ambito delle patologie croniche e/o in quello della prevenzione delle comorbidità associate alla condizione di base, nuovi farmaci pediatrici per il trattamento, ad esempio, di alcune condizioni reumatologiche, di malattie infettive come l'epatite C cronica e l'infezione da HIV, dell'ipertensione e di tumori pediatrici, quali la leucemia linfoblastica acuta.

2.3.4. Farmaci innovativi

Un prodotto farmaceutico può essere innovativo sotto diversi profili e criteri di valutazione. Il termine innovazione richiama l'idea sia di novità sia di rinnovamento.

Un prodotto farmaceutico può, infatti, 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.

A tal proposito, un nuovo prodotto farmaceutico che entra in commercio può rappresentare un grado diverso di rinnovamento dell'armamentario terapeutico del medico: nel gradino più basso 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 accompagnato a 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

¹⁰⁹ The European Commission launches a public consultation on the Paediatric Regulation https://ec.europa.eu/health/home_en
Fonte AIFA: <http://www.aifa.gov.it/content/commissione-europea-consultazione-pubblica-sul-regolamento-pediatrico>

costituiti da nuove molecole con documentato miglioramento degli esiti terapeutici rispetto allo *standard of care*.

In generale, è possibile ottenere medicinali con valore terapeutico aggiunto tramite lo sviluppo di una nuova entità chimica (NEC) che abbia profili farmacodinamici e farmacocinetici peculiari, oppure tramite la formulazione di farmaci noti per i quali è possibile ottenere un profilo farmacocinetico migliorato in termini di biodistribuzione, con lo scopo di ridurre gli effetti collaterali e raggiungere indici terapeutici adeguati.

I principali obiettivi della normativa in Italia riguardante l'innovatività dei farmaci sono la garanzia di un rapido accesso a farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili e l'incentivazione dello sviluppo di farmaci che offrano sostanziali benefici terapeutici per i pazienti ¹¹⁰.

Nel 2010 si concluse 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 che fu siglato a novembre 2010 prevedeva, infatti, che tutti i farmaci considerati innovativi dall'Agenzia Italiana del Farmaco, dovevano essere immediatamente resi disponibili in tutte le Regioni. Questo prima e indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari terapeutici regionali. Successivamente, le Regioni avevano 60 giorni di tempo per concludere le procedure di aggiornamento dei loro prontuari con l'inserimento dei nuovi farmaci. Tale accordo rappresentava 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 (CTS), possiedono il requisito dell'innovatività terapeutica potenziale o importante. A settembre 2011 risultavano innovativi 19 principi attivi; tra questi 4 principi attivi avevano ottenuto il requisito della innovatività importante e 15 erano stati valutati ad innovatività potenziale.

Con la legge di bilancio dell'anno 2017 è stato previsto lo stanziamento di rilevanti risorse per l'acquisto di farmaci innovativi e di farmaci oncologici innovativi. In particolare, vengono istituiti "a regime", a partire dall'anno 2017, il Fondo Farmaci Innovativi (già introdotto dall'articolo 1, comma 593-598 della legge 190/2014 con riferimento ai soli anni 2015 e 2016) e il Fondo Farmaci Innovativi Oncologici, a ciascuno dei quali vengono attribuiti 500 milioni di euro l'anno. E' da sottolineare che la definizione di fondi specifici per i farmaci innovativi risponde anche all'esigenza di tenere conto della diversa distribuzione, sul territorio nazionale, dei pazienti da trattare con tali medicinali, separando il finanziamento della relativa spesa da quello che segue gli ordinari criteri di riparto del Fondo sanitario nazionale.

L'AIFA con determina del 31 marzo 2017, n. 519 (Gazzetta Ufficiale n.80 del 5 aprile 2017) sostituita con modificazioni, dalla determina del 12 settembre 2017, n. 1535, (Gazzetta Ufficiale n.218 del 18 settembre 2017) ha definito i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi in relazione a specifica indicazione terapeutica, e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402, della legge 11 dicembre 2016, n. 232.

¹¹⁰ Determina AIFA n. 1535/2017 relativa ai criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232.

L'esigenza di garantire su tutto il territorio nazionale un rapido accesso ai farmaci che possiedono un valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili, ha portato all'approvazione di un modello di valutazione dell'innovatività che prevede un approccio multidimensionale che introduce nuovi criteri per la classificazione dei farmaci innovativi.

I tre punti cardine individuati dall'AIFA, sui quali si basano tali criteri sono; il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove, ovvero la robustezza degli studi clinici.

Il modello di valutazione dell'innovatività è unico per tutti i farmaci ma potrà prevedere, l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici. I possibili esiti della valutazione sono:

- riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);
- riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale in relazione alla singola indicazione terapeutica, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (articolo 10, comma 2, decreto legge n. 158/2012 convertito in legge n. 189/2012);
- mancato riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica.

L'esito finale e la relativa valutazione della CTS saranno rese pubbliche sul portale dell'AIFA contestualmente alla pubblicazione della determinazione di rimborsabilità e prezzo.

Al termine della valutazione, la CTS predisponde una relazione. In tale relazione sono descritte le valutazioni per specifica indicazione terapeutica relative al riconoscimento dell'innovatività, riconoscimento dell'innovatività condizionata e mancato riconoscimento dell'innovatività. Tale relazione sarà comunicata al richiedente, che potrà presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla comunicazione, al cui termine è espresso il relativo giudizio finale.

Come stabilito dall'articolo 1, comma 402, della Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017), il riconoscimento dell'innovatività ed i benefici conseguenti hanno una durata massima di trentasei mesi. La CTS attribuisce la durata dell'innovatività in relazione alla specifica indicazione al momento del riconoscimento del requisito. La permanenza del carattere di innovatività attribuito ad un farmaco sarà riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. Nella rivalutazione di farmaci ad innovatività condizionata in relazione ad una specifica indicazione, la disponibilità di nuove evidenze che venissero valutate positivamente dall'AIFA, previo parere della CTS, potrà portare al riconoscimento dell'innovatività piena, con il conferimento dei benefici per il tempo residuo di durata prevista. In ogni caso, per i farmaci ad innovatività condizionata la sussistenza del requisito sarà rivalutata decorsi 18 mesi dalla sua concessione, su istanza dell'azienda titolare o di ufficio. In presenza di evidenze che smentiscano quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento o ne ridimensionino l'effetto, l'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione non potrà essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadranno, con conseguente avvio di una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità. In caso di autorizzazione di una nuova indicazione di un farmaco già riconosciuto come innovativo rispetto ad altra indicazione, la CTS potrà avviare, su richiesta o

autonomamente, la valutazione del requisito dell'innovatività. In tal caso, la durata del beneficio non potrà superare i 36 mesi decorrenti dal riconoscimento dell'innovatività della nuova indicazione.

I benefici associati al riconoscimento dell'innovatività del farmaco in relazione alla specifica indicazione abbiano la durata massima di 36 mesi per il farmaco *first in class*, mentre eventuali *follower* che venissero riconosciuti come innovativi in relazione alla medesima indicazione potranno beneficiarne per il periodo residuo.

Le evidenze cliniche, intese come il monitoraggio dell'efficacia terapeutica e la vigilanza su effetti avversi, in relazione all'uso dei farmaci innovativi sono da considerarsi cruciali per la rivalutazione degli stessi. In questo senso, i MMG e i PLS, attualmente esclusi dall'accesso al farmaco innovativo, possono rappresentare un nodo cruciale nel processo valutativo. Questo ruolo, considerate le problematiche relative al monitoraggio degli effetti collaterali nel paziente in età prescolare, è esacerbato soprattutto per i PLS. Pertanto, si ritiene che i MMG e i PLS, previa compilazione di una scheda di monitoraggio informatizzata (approvata dallo specialista), dovrebbero poter prescrivere cure innovative in modo da permettere una valutazione costante e precisa dell'incremento della qualità/quantità di salute del paziente.

Un secondo aspetto riguarda il rapporto farmacista-paziente. Ad oggi, la dispensazione dei medicinali innovativi è affidata alle farmacie ospedaliere in distribuzione diretta e, in piccola quota, tramite distribuzione per conto. Ad esclusione dei farmaci che necessitano di una somministrazione in ambiente protetto (antitumorali, etc.), per cui sembra pertinente una dispensazione ospedaliera, è evidente che il sistema di sorveglianza potrebbe essere avvantaggiato da una dispensazione presso le farmacie territoriali (FT). Infatti, il rapporto confidenziale e continuo tra paziente e farmacista renderebbe più agevole la raccolta di informazioni utili per la rivalutazione dei farmaci innovativi, garantendo feedback per stabilirne la rimborsabilità.

Un secondo problema derivante dalla dispensazione ospedaliera è l'impossibilità di utilizzare i farmaci dispensati e mai utilizzati dal paziente. Accade spesso, infatti, che ingenti quantità di farmaci innovativi ad alto costo (già dispensati e mai utilizzati) vengano convertiti in rifiuti speciali a causa dell'impossibilità di accertarne lo stato di conservazione. Sarebbe auspicabile istituire dei centri di recupero territoriali (farmacie) che, tramite analisi effettuate secondo le GMP, siano in grado di immettere i medicinali innovativi riciclati nel canale distributivo preposto, con un risparmio notevole della spesa pubblica.

2.3.5. Le interazioni farmacologiche positive e negative (vedi appendice B)

La somministrazione, contemporanea o in tempi ravvicinati, di due o più farmaci può dar luogo a 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 o nel caso più recente della probabile attività sinergica di alcune statine in grado di diminuire l'antibiotico resistenza mediante la diminuzione delle MIC sia verso Gram positivi che verso Gram negativi¹¹¹, generalmente il concetto di interazione tra farmaci ha implicazioni negative, di effetti collaterali o di reazioni avverse non gradite e dannose al paziente, anche se esistono interazioni positive come, ad esempio, l'accelerazione dell'effetto antidepressivo della paroxetina ottenuto con la somministrazione di pindololo¹¹².

Accade che pazienti già in trattamento con farmaci su prescrizione assumano, anche senza avvisare il medico, oltre a prodotti da banco, sostanze di origine vegetale che determinano interazioni importanti dal punto di vista clinico. Ad esempio si cita qui l'*Hypericum perforatum*, il *Ginkgo biloba*, lo *Zingiber officinalis*, il *Panax Ginseng*, e l'*Allium sativum* che possono determinare importanti induzioni o inibizioni enzimatiche a livello dei citocromi ed interferire con le proteine di trasporto di membrana^{113,114}.

Il tema è di particolare rilevanza in condizioni particolari come la gravidanza¹¹⁵: è stato infatti descritto come, perlomeno in alcune realtà, almeno la metà delle donne in gravidanza assuma, sia all'inizio che verso il termine della gravidanza, almeno un prodotto naturale di origine vegetale, come ginger, camomilla, mirtilli, lamponi, olio di pesce, talora anche più di uno di questi prodotti contemporaneamente, che possono dar luogo ad interazioni farmacodinamiche potenzialmente pericolose, come ad esempio l'interazione tra ginger e nifedipina che può determinare patologie cerebrovascolari e cardiovascolari per inibizione dell'aggregazione piastrinica.

L'aumento del numero di farmaci assunti aumenta il rischio di interazioni¹¹⁶. 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, per riflesso, 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 è 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 e 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

¹¹¹ Ko HHT et al Statins: Antimicrobial resistance breakers or makers? Peer J 2017 DOI 10.7717/peerj.3952

¹¹² Plenge P, Mellerup ET. Pindolol and the acceleration of the antidepressant response. J Affect Disord. 2003 Aug;75(3):285-9.

¹¹³ Xiao-Wu Chen , Kevin B. Sneed , Si-Yuan Pan , et al Herb-Drug Interactions and Mechanistic and Clinical Considerations Current Drug Metabolism, 2012, 13, 640-651

¹¹⁴ Choi JG , Eom SM , Kim J et al A Comprehensive Review of Recent Studies on Herb-Drug Interaction: A Focus on Pharmacodynamic Interaction. J Altern Complement Med. 2016 Apr;22(4):262-79

¹¹⁵ McLay JS et al Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey BMC Complementary and alternative medicine 2017, 17 :543, <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2052-1>

¹¹⁶ Zakrzewski-Jakubiak H , Doan J, Lamoureux P, Singh D, et al Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome p450-based software. Am J Geriatr Pharmacother. 2011 Dec;9(6):461-70

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 medica¹¹⁷.

A livello internazionale, per rendere meno problematico l'approccio multi-farmaco ai pazienti con polipatologia, e ridurre il rischio di interazioni farmacologiche, sono stati preparati e validati alcuni indicatori, come i **criteri di Beers**¹¹⁸, il **sistema STOPP** (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) ed il **sistema START** (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*)^{119,120}.

I sistemi 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.

¹¹⁷ Burt C.W. National trends in use of medications in office-based practice, 1985-1999. *Health Aff (Millwood)* 2002; 21(4): 206-214

¹¹⁸ The American Geriatrics Society. 2015. Beers criteria update. *J Am Geriatr. Soc.* 2015; 63(11): 2227-2246

¹¹⁹ O'Mahony D et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing* 2015; 44: 213-218

¹²⁰ O'Mahony D et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 CORRIGENDUM *Age and Ageing* 2017; 0: 1 doi: 10.1093/ageing/afx178

I **criteri di Beers** sono stati indicati al fine di quantificare la potenziale prescrizione inappropriata negli anziani, nelle cure primarie e nelle cure secondarie. Il sistema di STOPP contiene una serie di 80 esplicite indicazioni per l'astensione da certi farmaci o classi di farmaci che possono essere inappropriati in certune circostanze, scelte su base fisiopatologiche. Il sistema di START contiene una lista di 34 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.

Tabella 18: Serie di 12 indicatori di prescrizione pediatrica basati sulle evidenze identificate nello studio PIPc in setting di assistenza primaria.

<i>Respiratory system</i>	
1	Intranasal beclometasone should not be prescribed to children under 6 years.
2	Carbocisteine should not be prescribed to children
3	An inhaled short-acting β -2 agonist should be prescribed to all children who are prescribed two or more inhaled corticosteroids for presumed asthma
4	An inhaled short-acting β -2 agonist should be prescribed to children under 5 years who are also taking a leukotriene receptor antagonist for presumed asthma.
5	An inhaled corticosteroid should be prescribed to children aged 5–15 years, who are taking a long acting β -2 agonist (LABA)
6	Children under 12 years who are prescribed a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) should also be prescribed a spacer device at least every 12 months
<i>Gastrointestinal System</i>	
7	Loperamide should not be prescribed to children under 4 years.
8	Domperidone should not be prescribed concomitantly with erythromycin.
<i>Dermatological system</i>	
9	An emollient should be prescribed to children who are prescribed greater than one topical corticosteroid in a year.
10	Tetracyclines should not be prescribed to children under 12 years.
<i>Neurological system</i>	
11	Codeine/dihydrocodeine medications should not be prescribed to children under 12 years.
12	Sedating antihistamines should not be prescribed to children under 2 years.
LABA, long-acting β -2 agonist; pMDI, pressurised metered-dose inhaler.	

Per quanto concerne l'area pediatrica, sebbene la letteratura scientifica internazionale offra meno contributi, esistono sul tema alcuni spunti interessanti in età evolutiva. Tra i più rilevati dell'ambito vale la pena annoverare lo studio PIPc (*Potentially Inappropriate Prescribing in children*) il cui obiettivo era quello di sviluppare una serie di indicatori di prescrizione al fine di determinare la prevalenza di quelle potenzialmente inappropriato nei bambini nelle strutture di assistenza primaria Irlandesi e/o del Regno Unito¹²¹.

Nello studio sono stati esaminati 47 indicatori dal gruppo direttivo del progetto e 16 sono stati presentati ad un *panel* di esperti nel settore. L'elenco finale, sul quale convergeva il consenso di entrambe le commissioni, si componeva di 12 indicatori classificati per sistema/apparato: respiratorio (n = 6), gastrointestinale (n = 2), neurologico (n = 2) e dermatologico (n = 2). Essi

¹²¹ Barry, E., O'Brien, K., Moriarty, F., Cooper, J., Redmond, P., Hughes, C. M. & Smith, S. M. (2016). PIPc study: development of indicators of potentially inappropriate prescribing in children (PIPc) in primary care using a modified Delphi technique. *BMJ open*, 6(9), e012079.

vengono cumulativamente riportati nella *Tabella 18*. Altro studio, denominato POPI (*Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions*)¹²², proviene invece dall'esperienza dell'assistenza primaria pediatrica in Francia e si propone, sulla base di linee guida internazionali, quale strumento per rilevare l'omissione di prescrizioni o di prescrizioni inappropriate in modo specifico per l'età evolutiva.

I criteri individuati contengono più proposte rispetto sia i criteri STOPP / START (83 proposizioni vs 104 per POPI), sia i criteri aggiornati di Beers del 2012 (85 proposizioni). La classificazione di queste proposizioni viene anche in questo lavoro suddivisa per sistema/apparato biologico rendendo i criteri POPI veloci da usare. Va tuttavia evidenziato in questo confronto come le classi di patologie siano ovviamente differenti rispecchiando le specificità dell'area pediatrica e contenendo più proposizioni in POPI per le problematiche respiratorie, gastroenterologiche e dermatologiche rispetto, ad esempio, la psichiatria o la cardiologia che costituiscono invece categorie importanti nei criteri STOPP / START. In generale comunque lo studio riporta 104 indicatori componendosi di 79 esempi di prescrizioni inappropriate ma anche dell'elenco di 25 omissioni.

In uno 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 START¹²³.

In un altro studio precedente era stata dimostrata un'inappropriatezza prescrittiva, 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 avverse¹²⁴.

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 inappropriate¹²⁵.

In una revisione e metanalisi recente coinvolgente 1925 adulti in trattamento acuto/cronico i sistemi STOPP/START hanno determinato un miglioramento della qualità prescrittiva, clinica, umanistica e migliorato la qualità della spesa, riducendo le cadute, gli episodi di delirio, la lunghezza della degenza ospedaliera, i costi, senza però modificare la qualità della vita e la mortalità¹²⁶. Gli autori auspicano studi nei pazienti fragili e nei pazienti che vivono in comunità e che ricevono cure primarie per offrire un quadro più completo della validità dei sistemi.

¹²² Prot-Labarthe, S., Weil, T., Angoulvant, F., Boukdedid, R., Alberti, C., & Bourdon, O. (2014). POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions): development of a tool to identify inappropriate prescribing. *PloS one*, 9(6), e101171.

¹²³ 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.

¹²⁴ Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' criteria. *Age and Ageing* 2008; 37:96-101.

¹²⁵ 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.

¹²⁶ Hill-Taylor B et al Effectiveness of the STOPP/START criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled

In epoca relativamente recente è stato inoltre proposto e validato un punteggio di rischio di reazioni avverse in persone ricoverate di età ≥ 65 anni¹²⁷ che viene riportato nella *Tabella 19*.

Tabella 19 - Punteggio di rischio di Reazioni avverse Gerontonet

Variabile	OR (IC al 95%) ^(a)	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 ^(b)	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.

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.

Le interazioni possono essere imprevedibili e prevedibili, ma anche le interazioni prevedibili 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.

È stato, inoltre, posto in evidenza l'interesse per la salute pubblica delle interazioni tra farmaci e nutrizione soprattutto per le persone anziane e per quelle in politerapia la cui rilevanza, secondo alcuni, è tuttora sottovalutata. L'obesità, la malnutrizione, il tipo di alimentazione, possono incidere sull'effetto dei farmaci come, viceversa, i farmaci possono intervenire sullo stato nutrizionale¹²⁸.

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;

studies. J Clin Pharm Ther. 2016 Apr;41(2):158-69. doi: 10.1111/jcpt.12372.

¹²⁷ 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.

¹²⁸ Péter S et al. Public health relevance of drug–nutrition interactions Eur J Nutr (2017) 56 (Suppl 2):S23–S36

- 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.

Interazioni farmacologiche in pazienti di età pediatrica

L'interazione tra farmaci è dunque un tema centrale che i MMG/PLS devono sempre considerare nei suoi risvolti sia positivi che negativi. La mancanza di studi clinici pediatrici routinari comporta ad oggi un utilizzo *off-label* dei farmaci in tale fascia di età, con conseguente aumento dell'errore terapeutico. In Europa il 60% circa di tutte le prescrizioni pediatriche sono *off-label*¹²⁹.

La distribuzione dei farmaci in età pediatrica non varia in modo lineare né in rapporto al peso, né al BMI e non vi sono regole generali affidabili per predire dosaggi efficaci e sicuri dei farmaci impiegati nell'adulto. Durante i periodi di grande cambiamento fisiologico (es. nel neonato o durante la pubertà) vi sono significative variazioni della farmacocinetica che complicano l'impiego di farmaci a basso indice terapeutico e ne compromettono l'impiego sicuro¹³⁰.

Per i motivi sopra indicati i bambini rappresentano i soggetti maggiormente esposti agli effetti tossici e indesiderati dei farmaci. Pertanto è evidente che le interazioni farmacologiche nell'età pediatrica devono essere particolarmente monitorate dai PLS, con lo scopo di migliorare i processi di farmacovigilanza, oggi limitati, e di minimizzare gli effetti tossici pur garantendo un adeguato successo terapeutico.

Un secondo aspetto riguarda l'uso frequente delle medicine complementari in associazione a farmaci convenzionali, con conseguente incremento del rischio di interazioni farmacologiche. Maggiori progressi nella lotta agli errori terapeutici indotti dall'utilizzo contemporaneo di farmaci convenzionali e medicine complementari potrebbero essere ottenuti mediante la partecipazione attiva del farmacista nel processo clinico. I PLS dovrebbero mantenere aggiornata una scheda informatica accessibile al farmacista con la lista delle terapie del paziente, corredata dagli effetti avversi più comuni conclamati durante la somministrazione dei farmaci. Questo permetterebbe al farmacista di consigliare le sostanze più appropriate, la verifica del suo impiego in maniera razionale e sicura ed il monitoraggio dei suoi eventuali eventi avversi.

In ultima analisi, si evidenzia il ricorso sempre più diffuso agli integratori e prodotti fitoterapici che vengono assunti dal paziente senza informare il MMG o il PLS. In tal caso risulta necessaria non solo la necessità di una figura di riferimento come il farmacista in grado di informare il paziente sulle possibili interazioni tra i vari prodotti e i farmaci assunti, ma anche l'attivazione di banche

¹²⁹ Conroy S, et al. BMJ 2000; 320: 79-82

¹³⁰ Goodman & Gilman, Le basi farmacologiche della terapia, 2012

dati informatiche condivisibili fra i vari operatori sanitari (dossier farmaceutico), che faciliterebbe la verifica delle interazioni.

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;
2. conoscere i farmaci più a rischio di reazioni avverse (basso indice terapeutico, azione su processi vitali importanti, tossicità dose-dipendente);
3. verificare col paziente anche l'assunzione di prodotti di automedicazione;

4. conoscere le interazioni;

In particolare, il farmacista:

1. dovrà collaborare con il medico prescrittore al fine di ridurre al minimo il rischio di interazioni tra farmaci e le possibili conseguenze negative dell'uso in associazione degli stessi.
2. è tenuto a verificare l'esistenza di eventuali interazioni tra i farmaci prescritti segnalandoli prontamente al medico. a tal fine, è auspicabile l'attivazione del dossier farmaceutico, all'interno del fascicolo sanitario elettronico, come strumento essenziale per la verifica.

2.4. 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 ad alcune 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 la sostenibilità economica dell'uso dei farmaci devono essere ricercate 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 la 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.

2.4.1. Aspetti regolatori nazionali e regionali

La prescrizione dei farmaci soggetti a prescrizione medica, è sottoposta a 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 di 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: situazioni che necessitano di un chiarimento regolatorio puntuale.

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

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.

Successivamente la Legge n.79/2014 ha introdotto la possibilità di impiegare medicinali per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata anche in presenza di alternativa terapeutica valida seguendo i parametri di economicità e appropriatezza, purché l'utilizzo in tale indicazione sia supportato da dati clinici provenienti da ricerche scientifiche nazionali e internazionali.

Per il medico vi è anche la possibilità di prescrivere, ma 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).

Questa 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 farmacologica con i farmaci “*Look-alike/Sound-alike*”.

2.4.2. Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC)

Per l’ottenimento dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) dei medicinali sono previste due modalità di registrazione: quella comunitaria e quella nazionale. La procedura comunitaria prevede il rilascio di 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 - EMA*) 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 è obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, terapie avanzate, medicinali orfani, e per le nuove sostanze attive per il trattamento di patologie quali sindrome da immunodeficienza acquisita, cancro, malattie neurodegenerative, diabete, patologie autoimmuni, altre disfunzioni immunitarie e malattie di origine virale.

Tale procedura è facoltativa per le altre categorie di medicinali, in particolare per medicinali già noti, ma sviluppati per un’indicazione terapeutica diversa, medicinali che rappresentano un’innovazione importante, medicinali di particolare interesse per la salute pubblica, medicinali equivalenti e biosimilari di medicinali di riferimento autorizzati con procedura centralizzata e per medicinali che contengono una nuova sostanza farmacologicamente attiva non autorizzata da nessuno Stato membro al 1° gennaio 1995 per indicazioni terapeutiche che non ricadono nell’obbligatorietà della procedura centralizzata.

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 - CMSs*).

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 - CMSs*).

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 e, 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.

2.4.3. 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);
- c) 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 20*.

Tabella 20 - 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
SOP (Senza Obbligo di Prescrizione)	Medicinali non soggetti a prescrizione medica ma non da banco.	C
RR (Ricetta Ripetibile)	Medicinali soggetti a prescrizione medica.	A o C o H
RNR (Ricetta Non Ripetibile)	Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.	A o C o H
RMR (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
RRL (Ricetta Ripetibile Limitativa)	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa di centri ospedalieri o di specialisti.	A o C o H
RNRL (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
OSP	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile.	H o C
USPL	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati, secondo le disposizioni delle Regioni e delle Province autonome.	H o C

2.4.4. 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:

- i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in struttura assimilabile (OSP);
- 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 e 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 intende avvalersi dell'assistenza farmaceutica pubblica.

La determina AIFA del 13 gennaio 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 classe 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 classe 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 simili 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.

Nel 2012, con la legge 8 novembre 2012, n. 189 è stato eliminato il principio secondo cui l’AIC deve essere subordinata al completamento della valutazione di rimborsabilità e della negoziazione del prezzo. La norma stabilisce che i farmaci debbano essere autorizzati entro 60 giorni dalla data di pubblicazione dell’approvazione dell’EMA sulla Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea (GUUE) e collocati, in una nuova classe di farmaci: Cnn, dove “C” significa che il farmaco non è rimborsabile e “nn” sta per “non negoziato”.

La negoziazione del prezzo di rimborso (e quindi anche della classe di rimborsabilità) può avvenire successivamente, ammesso che il produttore decida di chiederne la rimborsabilità al SSN. Ciò garantisce di fatto l’accessibilità al farmaco; tuttavia il costo è a totale carico del cittadino (essendo di fatto una classe C) oppure a carico dell’ospedale laddove valuti di poterne sostenere il costo, fino alla conclusione dell’iter di negoziazione.

La legge n.98/2013 ha introdotto l’accelerazione dell’iter negoziale per i farmaci orfani, i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale e i farmaci ad esclusivo uso ospedaliero, stabilendo un completamento dell’iter negoziale in 100 giorni.

Le Note AIFA

Le Note limitative prodotte dall’Agenzia Italiana del Farmaco, sono uno strumento normativo volto a definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali. Originariamente pensate come strumento di governo della spesa farmaceutica, le Note sono progressivamente diventate un mezzo per assicurare l’appropriatezza d’impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate. In questo senso, tra gli strumenti che regolano l’accesso ai farmaci, le Note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple. La revisione periodica delle Note risponde, quindi, appieno all’esigenza di aggiornare le limitazioni rispetto alle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica. Nel corso del tempo, infatti, le Note hanno subito un’evoluzione nei contenuti e nelle finalità, sempre per tenere conto delle novità emerse sull’efficacia dei singoli farmaci o sulla presenza e frequenza di reazioni avverse.

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 limitano 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 sia nelle procedure di somministrazione, che vedono il MMG sostanzialmente escluso;
- 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 di strumenti di informazione accessibili agli MMG e PLS (es. database bibliografici, 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**" (PT) (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:

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

2.4.5. 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 (DD) 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.

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

Il Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio (PHT) è uno strumento per la distribuzione diretta dei farmaci (G.U. del 4 novembre 2004). I farmaci contenuti nel cosiddetto PHT, secondo quanto stabilito dall'Agenzia Italiana del Farmaco, 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: i cosiddetti farmaci A-PT-PHT.

L'articolo 1, comma 426, della L. 147/2013 ha previsto che il Prontuario della continuità ospedale-territorio sia aggiornato, con cadenza annuale, dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che deve individuare un elenco di medicinali che per loro caratteristiche farmacologiche possano essere dispensati attraverso la distribuzione per conto per il tramite delle farmacie aperte al pubblico. È auspicabile che la lista dei farmaci in DpC sia unica su tutto il territorio nazionale, per non creare disparità tra gli assistiti.

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).

La Distribuzione per Conto

La Distribuzione per Conto (DpC) consente agli assistiti di rifornirsi delle categorie di medicinali che richiedono un controllo ricorrente del paziente anche presso le farmacie capillarmente diffuse sul territorio, con le medesime modalità previste per la distribuzione attraverso le strutture aziendali del Servizio sanitario nazionale.

A tal fine, l'articolo 1, comma 426, della L. 147/2013 ha previsto che il Prontuario della continuità ospedale-territorio HT sia aggiornato, con cadenza annuale, dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che

deve individuare un elenco di medicinali che per le loro caratteristiche farmacologiche possono essere dispensati attraverso la distribuzione per conto per il tramite delle farmacie aperte al pubblico. E' auspicabile che la lista dei farmaci in DPC sia unica su tutto il territorio nazionale, per non creare disparità tra gli assistiti.

Considerata la presenza capillare delle farmacie sul territorio nazionale, tale modalità di distribuzione presenta notevoli vantaggi per i pazienti altrimenti costretti a doversi recare esclusivamente presso le farmacie ospedaliere.

Inoltre con la distribuzione per conto il paziente può contare sul costante intervento del farmacista che, con la sua attività di consiglio e di monitoraggio, è in grado di assicurare l'aderenza alla terapia farmacologica prescritta dal medico. E' auspicabile che si estenda sempre più tale modalità distributiva ai farmaci innovativi. Per i farmaci che richiedono particolari modalità di somministrazione, le farmacie potrebbero usufruire dell'ausilio di figure professionali, come previsto dalla normativa sui nuovi servizi (L.69/2009; D. lgs n.153/2009 e decreti attuativi).

2.4.6. Farmaci senza obbligo di prescrizione: SOP e OTC (Problemi e ruolo del MMG, del PLS e del Farmacista)

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 2017: il numero degli italiani nell'ultimo anno ha fatto ricorso all'automedicazione è significativamente salito da approssimativi 11 milioni e mezzo nel 2016 a circa 15 milioni nel 2017, registrando un incremento pari a circa il 30% in un anno. 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 e 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.

È necessario promuovere un approccio responsabile sia da parte del cittadino sia del produttore e del distributore. È bene regolamentare 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, presentano una parte del nome identico (generalmente molto noto per un suo uso storico).

È bene anche che il farmaco da automedicazione non diventi strumento di "eccessiva medicalizzazione" 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.

Criticità dell'automedicazione in Pediatria

L'utilizzo di farmaci senza obbligo di ricetta (SOP) è molto diffuso e in età pediatrica rappresenta il primo rimedio ad alcuni disturbi che può lamentare il bambino, quali dolore, febbre o difficoltà ad addormentarsi. Da un recente studio italiano, è emersa l'attitudine dei genitori a somministrare SOP senza la supervisione del proprio Pediatra (74,4%), soprattutto paracetamolo per controllo di febbre e cefalea¹³¹.

L'utilizzo di SOP non è tuttavia scevro da potenziali rischi. L'inappropriato trattamento di sintomi o di patologie con farmaci SOP può comportare la somministrazione al bambino di farmaci non necessari. Vi è inoltre la possibilità di eventi avversi che sono tanto più frequenti qualora il genitore non abbia ricevuto le giuste informazioni su posologia, controindicazioni e possibili interazioni con altri prodotti assunti¹³².

Non bisogna poi dimenticare la gravidanza e i possibili rischi per il feto. Infatti, per la maggior parte di questi prodotti¹³³, nonostante la comune convinzione che il termine "OTC" designi un prodotto sicuro in gravidanza, non sono disponibili dati diretti di sicurezza. Inoltre la *clearance* e il metabolismo di alcuni OTC possono variare con l'età, con il peso e lo stato di malattia del bambino¹³⁴.

La somministrazione di SOP è più soggetta a rischi in età pediatrica, qualora non sia preceduta da un consulto con il pediatra¹⁰². Il ruolo del pediatra è, pertanto, alla luce della dimostrata tendenza della famiglia al ricorso a SOP, di informare preventivamente, in occasione delle visite di controllo, circa i potenziali benefici e le eventuali controindicazioni. Tra i temi sicuramente da affrontare con maggiore attenzione si evidenzia la così detta "fever-phobia", in seguito alla quale i genitori tendono a somministrare antipiretico a dosaggi più elevati e/o ad intervalli più ravvicinati. Il rischio

¹³¹ Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Pavia M. Over-the-Counter Drugs and Complementary Medications Use among Children in Southern Italy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:413912.L. S.

¹³² Eiland, M. L. Salazar, and T. M. English. "Caregivers' perspectives when evaluating nonprescription medication utilization in children," *Clinical Pediatrics*, vol.47, no.6, pp. 578– 587, 2008

¹³³ Chambers C. Over-the-counter medications: Risk and safety in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015 Nov;39(7):541-4

¹³⁴ American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics.* 1997 Jun;99(6):918-20

conseguente è quello di un sovradosaggio giornaliero, con potenziali effetti collaterali, quali ad esempio danni epatici. Per la promozione della salute e per il raggiungimento del cosiddetto “*empowerment*” della famiglia, è quindi utile che i genitori ricevano le giuste informazioni sui rischi e benefici e sul corretto utilizzo di quanto possono trovare in farmacia o parafarmacia ed acquistare.

Compito del Pediatra, in una Società sempre più multietnica e multi-linguistica, è anche quello di verificare la corretta ricezione delle informazioni ricevute dalla famiglia. In questo passaggio è fondamentale che i genitori abbiano compreso le informazioni per effettuare scelte consapevoli per la propria salute e per quella dei propri figli.

Automedicazione in Sicurezza

L’automedicazione “responsabile” necessita del rispetto di alcune semplici regole, in quanto i farmaci devono essere utilizzati in modo consapevole e corretto. Prima di tutto, è fondamentale leggere le avvertenze scritte su ogni confezione e nel foglietto illustrativo.

Tutti i farmaci, compresi quelli da automedicazione, esercitano un’attività terapeutica, hanno controindicazioni e possono causare effetti collaterali anche gravi, compromettendo lo stato di benessere, le capacità lavorative e la qualità di vita.

Il farmacista, tra i primi interlocutori del cittadino in tema di salute, può svolgere, attraverso la sua attività di *counselling*, un ruolo importante nel processo di informazione e di vigilanza sui farmaci da banco. Il farmacista, spesso unico professionista coinvolto quando c’è ricorso all’automedicazione, può fornire un corretto orientamento alla scelta terapeutica nell’automedicazione del paziente, cercando di favorire le scelte di quei prodotti caratterizzati da buoni profili di efficacia e di tollerabilità.

La corretta informazione sui medicinali di automedicazione è, infatti, un elemento cruciale per assicurare ai cittadini le basi e gli strumenti per affrontare in modo responsabile le scelte di salute anche autonome del paziente.

2.4.7. La prescrizione dei farmaci equivalenti

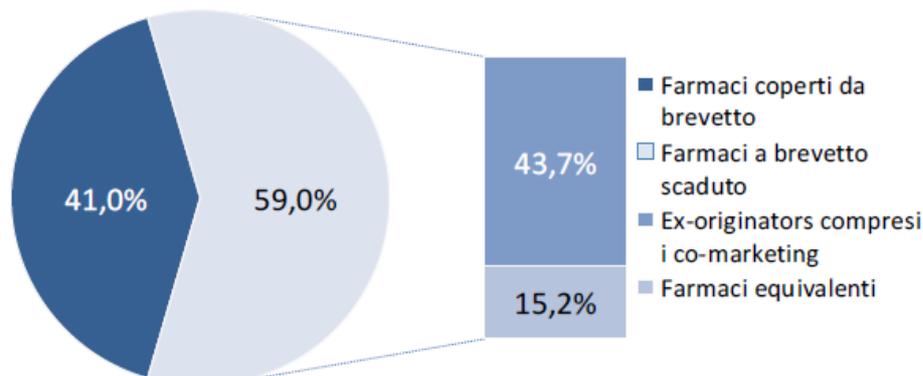
Il mercato dei farmaci equivalenti in Europa nell’ultimo decennio è cresciuto marcatamente. La previsione di molti analisti è che l’invecchiamento progressivo della popolazione del vecchio continente e il crescente bisogno di contenere la spesa farmaceutica nei vari paesi, insieme alla scadenza di molti brevetti su importanti prodotti, faranno proseguire nei prossimi anni l’utilizzo di medicinali equivalenti.

L’“effetto equivalenti (o generici)” in tutti i paesi dove essi sono stati introdotti, ha portato con sé una riduzione drastica dei prezzi (caratteristica del “generico” è infatti quella di avere un prezzo inferiore rispetto al farmaco originale originatore, in Italia tale riduzione è imposta per legge, e pari ad almeno il 20% del prezzo dell’originatore). 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.

L’AIFA dà luogo alla pubblicazione mensile delle “liste di trasparenza” per i farmaci equivalenti. Pertanto queste liste permettono di conoscere, a partire dal nome commerciale o dal principio

attivo del farmaco, l'unità posologica e la confezione con il prezzo più basso disponibile tra i farmaci a brevetto scaduto.

Grafico 6 - Spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata distinti per copertura brevettuale nell'anno 2017

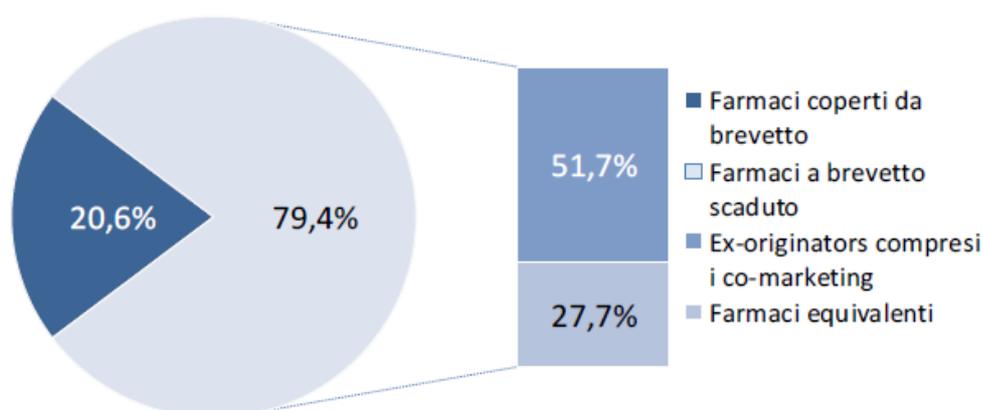


Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

Nel 2017 i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 59,0% della spesa e il 79,4% dei consumi in regime di assistenza convenzionata. I farmaci equivalenti, ossia i medicinali a base di principi attivi con brevetto scaduto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, hanno rappresentato il 15,2% della spesa e il 27,7% dei consumi (Grafico 6).

La spesa dei farmaci a brevetto scaduto è maggiormente concentrata nelle categorie dei farmaci cardiovascolari e dell'apparato muscolo scheletrico, dove incide rispettivamente per il 61,4% e il 47,3% in regime di assistenza convenzionata (Grafico 7).

Grafico 7 - Consumo dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata distinti per copertura brevettuale nell'anno 2017



Fonte: Rapporto Nazionale OsMed. Anno 2017. L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2018.

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.aifa.gov.it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>).

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 il coinvolgimento 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 MMG, spesso il primo e l'unico prescrittore. Il mondo specialistico vive talvolta in maniera distaccata e critica, l'uso del "generico".

Il problema della "bioequivalenza" sembra ancora uno dei nodi cruciali per la "fidelizzazione" dei MMG al farmaco generico.

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 rassicurare 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 D.L. 24.1.2012 prevede che *“Il medico, nel prescrivere un farmaco, è 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, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità 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 sostituibilità del farmaco prescritto, e' tenuto a fornire il medicinale equivalente generico avente il prezzo più basso, salvo diversa richiesta del cliente. Ai fini del confronto il prezzo è calcolato per unità posologica o quantità unitaria di principio attivo.”*

Esiste per il farmacista il problema delle liste regionali dei farmaci, dei cambi di prezzo, della gestione delle scorte. Poiché secondo la normativa il farmacista può sostituire il generico prescritto dal medico con qualunque generico a base dello stesso principio attivo, tale sostituibilità acuisce nei medici alcuni dubbi.

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 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 farmaci equivalenti 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 sotto- popolazioni 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.

Ciò vale soprattutto nel caso di farmaci ad uso cronico con stretto indice terapeutico, quali gli anticoagulanti, gli antiaritmici e gli antiepilettici.

Proposte operative

La Medicina Generale 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:

1. Il medico curante all'atto della prescrizione deve informare il paziente delle ragioni che lo inducono a prescrivere un farmaco originatore, eventualmente più costoso, essendo il costo maggiore a carico del paziente;
2. 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;
3. La appropriata gestione della prescrizione dei farmaci può essere facilitata dalla disponibilità di strumenti aggiornati periodicamente che contengano tutte le informazioni scientifiche disponibili sui singoli farmaci equivalenti in rapporto con il prodotto originatore o tra loro.

2.4.8. Condizioni speciali: legge 648/1996, farmaci orfani e 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. 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.

Un medicinale inserito nell'elenco della legge 648/96 può essere prescritto a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti da quella specifica patologia individuata nel provvedimento dell'AIFA, venendosi così a configurare quasi una sorta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) temporanea.

A partire dalla determinazione 29 maggio 2007 (G.U. n. 129 del 6 luglio 2007), e, successivamente, con quella del 16 ottobre 2007 (G.U. n. 254 del 31 ottobre 2007) e 9 dicembre 2008 (G.U. n. 1 del 2 gennaio 2009), nell'elenco della legge 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 terapeutiche da parte del paziente;
- 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 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 Legge 94/98 può costituire riconoscimento del diritto per paziente all’erogazione dei medicinali a carico del SSN.

Con il D.L. n. 36/2014 è stato inserito il comma 4 bis nell’art. 1 della L. n. 648 del 1996 in relazione all’utilizzazione dei farmaci *off-label*. In sede di conversione del D.L. (L. 16 maggio 2014, n. 79), l’art. 1, comma 4 bis, della L. 648/96 ha assunto il seguente tenore: “Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell’ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell’Agenzia italiana del farmaco, sono inseriti nell’elenco di cui al comma 4 (articolo 1 del decreto-legge n. 536/1996) con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell’ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l’AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume tempestivamente le necessarie determinazioni”.

Farmaci orfani per le malattie rare

Con la legge di istituzione dell’AIFA è stato altresì stabilito un Fondo AIFA del 5% 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).

Il Fondo AIFA 5% rappresenta un fondo nazionale istituito con la Legge n. 326 del 2003 per l’impiego, a carico SSN, di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Per la richiesta di accesso al fondo AIFA 5% è necessario inviare al seguente indirizzo di posta elettronica 648.fondo5.rsc@aifa.gov.it quanto di seguito riportato:

- rationale a supporto del trattamento proposto
- relazione clinica del paziente;
- piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia);
- spesa per il trattamento proposto.

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 viene valutata nella seduta del Segretariato sperimentazione clinica ed in seguito nel corso della riunione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell’AIFA che, verificata l’esistenza delle condizioni previste dalla normativa, 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 azienda farmaceutica che potrà inviare la fattura di acquisto direttamente all'AIFA che provvederà alla copertura economica.

2.4.9. La prescrizione indotta

I MMG e i PLS hanno attualmente a disposizione per l'attività prescrittiva un numero limitato e stabile da anni di farmaci immessi in commercio e cedibili a carico del SSN. Il comportamento prescrittivo, riguardo i farmaci più recenti, non può essere influenzato né dagli specialisti, né dall'industria perché non rientra nella piena potestà prescrittiva del MMG attualmente.

In letteratura è, comunque, riportata l'importanza dell'industria farmaceutica sul pattern prescrittivo dei medici generalisti, essendo quest'ultimo stato messo in relazione non solo il numero di visite presso il medico degli informatori tecnico scientifici, ma anche dalle informazioni dirette delle aziende farmaceutiche¹³⁵; l'induzione è stata evidenziata inoltre derivare dalle indicazioni e dal confronto con gli specialisti, sia direttamente rivolte al singolo paziente, sia nel corso di meeting, soprattutto per alcune aree cliniche, in situazioni cliniche complesse o epidemiologicamente poco frequenti¹³⁶.

L'induzione della prescrizione da parte dello specialista vale per farmaci non recenti e farmaci nuovi, anche se la letteratura disponibile evidenzia come le innovazioni terapeutiche vengano comunque recepite in modo piuttosto conservativo dai generalisti¹³⁷.

Prescrizione di terapia e dimissione ospedaliera

È di rilievo considerare il trasferimento delle prescrizioni relative ad un paziente quando sia stato dimesso da un ricovero ospedaliero. 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-ospedalizzazioni¹³⁸.

In una rassegna più recente dei lavori reperibili in letteratura¹³⁹ 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%), la segnalazione di test 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

¹³⁵ Dinny H de Bakker , Dayline SV Coffie , Eibert R Heerdink et al. Determinants of the range of drugs prescribed in general practice: a cross-sectional analysis BMC Health Services Research 2007, 7:132

¹³⁶ Robertson J , Treloar CJ, Sprogis A, Henry DA. The influence of specialists on prescribing by GPs. A qualitative study. Aust Fam Physician. 2003 Jul;32(7):573-6

¹³⁷ Stefan R Florentinus , Eibert R Heerdink , Liset van Dijk et al. Is new drug prescribing in primary care specialist induced? BMC Health Services Research 2009, 9:6

¹³⁸ Moore C. et al, J Gen Intern Med. 2003;18:646-651.

¹³⁹ 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.

un utilizzo sistematico della comunicazione elettronica attraverso un formato standardizzato che contempli tutti gli aspetti della degenza ospedaliera e permetta al MMG e al PLS 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 formato standardizzato, riduca le reazioni avverse a farmaci e gli errori medici e determini minor spreco di tempo e maggior soddisfazione sia dei medici che dei pazienti pur non essendo sufficientemente dimostrato un allungamento dei tempi e un nuovo ricovero e una riduzione della mortalità¹⁴⁰.

Pur non essendo 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 l'adozione del fascicolo elettronico personale sanitario.

2.4.10. Conclusioni e proposte operative

La Medicina Generale, la Pediatria e i Farmacisti sono 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 MMG, del PLS e del Farmacista nella gestione dei farmaci; gli *unmet need* (bisogni insoddisfatti) sono pochi, ma l'accesso ai farmaci nuovi è in taluni casi ridotto, aumenta la lista di attesa per la modifica dei piani terapeutici con aggravio dei costi, esclude, di fatto, dalla prescrizione la Medicina Generale e la Pediatria 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 MMG 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 MMG 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 MMG, dei PLS e dei Farmacisti al fine di garantire una maggiore appropriatezza prescrittiva, l'equità di accesso ai farmaci, l'introduzione tempestiva di farmaci

¹⁴⁰ 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; 20(5):403-15

innovativi e la sostenibilità finanziaria della spesa farmaceutica.

Per affrontare queste ed altre problematiche, inerenti i rapporti tra la Medicina Generale e il farmaco, l'AIFA ha creato nel suo ambito un Gruppo di lavoro sulla "AIFA, Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Farmacisti", le cui aree di lavoro, in un'ottica di costo-beneficio, sono quelle di contribuire ad assegnare ai farmaci:

- adattabilità di uso nelle cure primarie;
- sicurezza e 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, il PLS e lo specialista e il farmacista;
- valutazione in maniera continua del *place in therapy* dei farmaci di uso della MG.

2.4.11. Necessità di informazione e fonti informative

Formazione, informazione e fonti: le necessità della Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta

Di fronte al continuo e rapido sviluppo delle conoscenze biomediche e 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 MMG e dei PLS.

È per questo scopo che, in Italia, così come in altri paesi, sono nati i programmi di aggiornamento certificato, finalizzati a mantenere l'aggiornamento professionale e la competenza del personale al passo con i tempi. In questo senso, gli eventi formativi che si inseriscono nei programmi di Educazione Continua in Medicina (ECM) sono uno strumento importante, scientificamente valido e certificato per l'attività di aggiornamento e di riqualificazione professionale e per l'apprendimento di nuove possibilità di terapia delle patologie. Infatti, la diffusione di informazioni certificate e corrette sull'utilizzo di farmaci in età pediatrica è la premessa fondamentale per orientare le scelte prescrittive all'insegna dell'appropriatezza.

Lo scopo è di promuovere un corretto utilizzo dei farmaci in età adulta e in età pediatrica sensibilizzando gli operatori sanitari sui possibili rischi derivanti dalla somministrazione.

In particolare nel caso della pediatria i corsi sensibilizzano circa l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti di farmaci autorizzati per l'utilizzo in età adulta. Nel contempo, rendere consapevoli i medici dell'importanza di studi clinici per la sperimentazione dei farmaci su bambini e adolescenti è un obiettivo importante per ampliare la possibilità di terapia in età pediatrica. Infine, un elemento importante è quello di sensibilizzare i medici sulla comprensione del foglietto illustrativo dei singoli medicinali e sulla importanza della segnalazione di eventi avversi. La comunicazione alle famiglie sui medicinali usati in età pediatrica deve essere, infatti, completa di informazioni su benefici e

rischi, scientificamente riscontrati¹⁴¹.

Il ricorso a fonti deve essere filtrato dalle giuste conoscenze mediche ed avvenire su siti scientificamente accreditati.

In ambito pediatrico vi è una disomogeneità nel reperimento delle informazioni scientifiche, soprattutto per quanto riguarda le terapie disponibili. È stato, infatti, evidenziato come i pediatri specialisti, che lavorano in campo ospedaliero o universitario, abbiano generalmente un più facile accesso alle riviste scientifiche, *on line* e cartacee, mentre i PLS ottengano più frequentemente le informazioni sui medicinali grazie ai rappresentanti delle industrie farmaceutiche^{142,143}. Un punto di riflessione, a tal proposito, è legato al fatto che i PLS più facilmente abbiano conoscenza in merito a prodotti farmaceutici nuovi, ma anche talora più costosi rispetto ai precedenti¹⁴⁴.

Le necessità

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".

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 "sponsor" 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 MMG 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 MMG 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 può giocare sull'equivoco tra l'essere scientifica, quindi indipendente, ed

¹⁴¹ West SL, Squiers LB, McCormack L, et al. Communicating quantitative risks and benefits in promotional prescription

¹⁴² Yoon EY, Clark SJ, Gorman R, et al. Differences in pediatric drug information sources used by general versus subspecialist pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Aug;49(8):743-9.

¹⁴³ Rothman DJ, Chimonas S. New developments in managing physician-industry relationships. *JAMA*. 2008;300: 1067-1069

¹⁴⁴ Drug labeling or print advertising. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 May;22(5):447-58.

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 pubblicità¹⁴⁵. D'altra parte, i Servizi Sanitari raramente 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 orientate prevalentemente all'appropriatezza prescrittiva e alla sostenibilità economica, e spesso sono scarsamente tempestive e di diffusione delle novità, e difficilmente vengono 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".

Il medico del territorio spesso si trova in difficoltà a valutare le difformità delle informazioni che gli vengono sottoposte da vari soggetti interessati ed a cogliere i possibili interessi che le animano.

In estrema sintesi si avverte la necessità di una valutazione criticamente aggiornata cui poggiare il proprio operato quotidiano, o *statement* garantiti da severo controllo strettamente periodico da parte di una Autorità scientificamente sopra le parti. Un esempio di intervento istituzionalmente idoneo potrebbe essere la revisione costante delle schede tecniche dei farmaci sul mercato, partendo da quelli a registrazione nazionale a volumi di prescrizione maggiore. 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 MMG, della classe medica, ai quali partecipare per portare "automa conoscenza", 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 Medicina Generale e l'AIFA produrre documenti di consenso sull'uso appropriato dei farmaci, da diffondere ed implementare sia attraverso i canali di comunicazione della Medicina Generale che dell'Agenzia in pieno concerto con la Commissione Nazionale ECM e le strategie di Ministero della Salute.

¹⁴⁵ Drug labeling or print advertising. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 May;22(5):447-58.

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, dall'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 in confronto 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 l'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.

Ciò vale anche per le considerazioni farmaco-economiche da considerarsi in un orizzonte temporale adeguato all'uso del bene farmaco.

I MMG e PLS sono raggiunti da specifiche comunicazioni di sicurezza (DDL) da parte dell'Azienda, su supervisione di AIFA, se la categoria viene ritenuta coinvolta nel processo prescrittivo, l'AIFA pubblica inoltre sul proprio portale (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>) le note informative importanti, condivise a livello europeo o nazionale. E' disponibile inoltre il servizio "Pillole dal Mondo", (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pillole-dal-mondo-0>), iniziativa pensata per i Medici e gli Operatori Sanitari, con la pubblicazione quotidiana di informazioni sul regolatorio nazionale e internazionale tratte dalle notizie diffuse sui principali siti delle Autorità competenti di tutto il mondo e da studi apparsi su pubblicazioni scientifiche selezionate. Ciò potrebbe costituire lo spunto per un'informazione autonoma. Chiaramente gli approfondimenti su nuovi farmaci, i confronti tra nuove e vecchie terapie le reinterpretazioni di dati sulla base delle nuove evidenze disponibili, che tenga conto della realtà clinica quotidiana, non sono ancora sufficientemente esplorati come momento di formazione ed aggiornamento professionale della categoria.

Il Medico Generale 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 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. Sul portale AIFA sono rese disponibili al pubblico anche i dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

È auspicabile che EMA debba compiere la selezione della mole 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.

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 E DEL PLS 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.

Dunque, acquisire e coltivare la capacità di accumulare esperienze cliniche per far progredire le conoscenze scientifiche a beneficio dei pazienti dovrebbe essere percepito come un dovere etico e deontologico di ogni medico. Il MMG e il PLS, inoltre, può e deve anche partecipare ad attività di ricerca clinica strutturate secondo protocolli che rispettano i canoni metodologici e bioetici condivisi. Tuttavia, la partecipazione ad attività di ricerca clinica, sperimentale (interventistica) o non-sperimentale (osservazionale), oggi riservata quasi esclusivamente ad una elite di ricercatori professionisti, richiede la conoscenza di metodologie, prassi e competenze particolari che non appartengono alla tipica professionalità del MMG e del PLS. Pertanto, il MMG e il PLS che desidera partecipare ad attività di ricerca clinica deve affrontare una fase di formazione specifica che lo qualifichi per la ricerca, secondo quanto richiesto anche dalle attuali recenti normative nazionali ed europee specificatamente per lo sviluppo dei farmaci.

Si riporta di seguito la posizione dei MMG e dei PLS circa la sperimentazione.

3.1. 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 sicurezza per garantire esiti clinici ottimali, oltre che di un favorevole rapporto costo/beneficio o costo/utilità per garantire la sostenibilità complessiva del SSN e soprattutto l'equità di accesso alle cure per tutti i cittadini.

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 clinica può rispondere a questa esigenza attraverso studi svolti in vari ambiti utilizzando la metodologia più appropriata in relazione al contesto: ricerche sulla qualità di vita, ricerche di epidemiologia descrittiva, studi di valutazione degli interventi, ricerche sulle strategie preventive, ricerche su nuovi modelli organizzativi.

Per quanto riguarda l'uso appropriato dei farmaci sono molto importanti non solo le sperimentazioni allargate di fase III, ma anche e soprattutto la valutazione della loro efficacia e sicurezza nelle condizioni di uso reale (*real world*), la valutazione comparativa dell'efficacia e sicurezza con terapie standard, la definizione del migliore posizionamento nell'approccio

terapeutico in una malattia (“*place in therapy*”), la stima della “quantità e qualità di salute” prodotta e quindi del rapporto costo/beneficio secondo la prospettiva del SSN e della società.

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 di impostare una ricerca che ponga al centro dell’interesse la storia dei propri assistiti, spesso fatta di “routine”. Seguendo per anni i pazienti e i loro familiari è offerta la possibilità 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 possibile supporto e 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 e/o implementazione 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 Medicina Generale 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, comorbidità 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 e 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 a fini non industriali. Questa tipologia di studi dovrebbe 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 emanato una linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali con farmaci, nel tentativo ulteriore di standardizzare anche questa rilevante area della ricerca clinica. Questa tipologia, peraltro, ben si adatta alla conduzione presso i MMG che osservano per definizione la popolazione nel "*real world*".

Recentemente, la normativa che regola le sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano ha subito una importante evoluzione con l'approvazione, da parte del Parlamento Europeo e del Consiglio, del Regolamento n. 536/2014/UE, che abroga la Direttiva Europea 2001/20/CE. Approvato il 16 aprile 2014 è attualmente in via di applicazione in tutti i Paesi dell'Unione Europea.

Il nuovo Regolamento (UE) 536/2014 classifica le sperimentazioni cliniche in due categorie: quelle classiche (ad alto livello di intervento) e quelle a basso livello di intervento. Queste ultime sono di particolare interesse per il MMG perché riguardano studi su medicinali già autorizzati all'immissione in commercio.

Occorre, tuttavia, sottolineare che il nuovo Regolamento Europeo dichiara di normare esclusivamente le sperimentazione cliniche, correttamente classificate come un sottogruppo delle ricerche cliniche, escludendo dalla normativa tutte le altre tipologie di ricerca clinica non sperimentale (non interventistica), come gli studi osservazionali o le ricerche epidemiologiche, che più frequentemente coinvolgono operativamente e come interesse i MMG.

L'obiettivo fondamentale di questo Regolamento è quello di armonizzare e semplificare le disposizioni amministrative relative alle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano. In particolare, la procedura di valutazione e approvazione di ogni nuovo protocollo di ricerca sperimentale sui medicinali, pur garantendo il rispetto dei canoni bioetici riconosciuti a livello internazionale, sarà unica per tutti i Paesi Membri dell'UE interessati e avrà tempi molto brevi e standardizzati. Tale approccio è alla base della procedura di armonizzazione volontaria (*Voluntary Harmonization Procedure*) già in corso tra gli Stati Membri. Inoltre, mentre la Direttiva 2001/20/CE aveva introdotto un sistema di assicurazione obbligatoria che causava un aumento dei costi di sperimentazione, il nuovo Regolamento prevede un approccio proporzionato al rischio dei danni subiti commisurati alla natura e alla portata del rischio.

In Italia l'applicazione del Regolamento UE 536/2014, oltre che dagli accordi sovranazionali, sarà modulato dall'applicazione della nuova Legge n. 3868 del 22 dicembre 2017 (così detta Legge Lorenzin). Il Capo I, art. 1-3) di tale legge si occupa di riformulare le procedure per valutare, approvare e condurre le sperimentazioni cliniche dei medicinali in accordo con il Regolamento UE 536/2014 e di ristrutturare la rete italiana dei Comitati Etici.

L'attuazione delle Legge 3868/2017 in tema di sperimentazione clinica e di riordino dei Comitati Etici è condizionata dall'emanazione di numerosi Decreti Ministeriali che sicuramente richiederanno molti mesi di lavoro e di messa a punto. In particolare, tale Legge si propone di intervenire per regolamentare o modificare, tra l'altro:

- a. l'assetto delle reti di centri clinici abilitati ad effettuare sperimentazioni cliniche di Fase I-IV dei medicinali, con particolare attenzione ai centri abilitati per le ricerche di Fase I su pazienti e volontari sani;
- b. i criteri per garantire l'indipendenza della sperimentazione e l'assenza di conflitti d'interesse;
- c. le procedure, semplificandole, per accedere ed ottenere il parere di un Comitato Etico sui protocolli di ricerca clinica;
- d. l'utilizzo di campioni biologici o altro materiale biologico residuo ottenuto da studi clinici precedenti;
- e. le procedure di valutazione e di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con particolare riferimento ai ruoli del Direttore Generale, dei Comitati Etici, di altri organi di controllo;
- f. l'applicazione dei sistemi informativi alle sperimentazioni cliniche;
- g. la formazione universitaria e post-universitaria (permanente) degli addetti alle sperimentazioni cliniche;
- h. il sistema sanzionatorio amministrativo, in caso di violazione delle norme;
- i. la normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali;
- j. la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la

loro utilizzazione a fini regolativi.

Al termine di questo percorso, l'assetto degli attuali Comitati Etici Locali (da ora denominati Territoriali) sarà radicalmente modificato, così come la loro operatività e ambito di intervento sarà rimodulato secondo criteri ancora da definire.

È verosimile e auspicabile che il nuovo assetto dei Comitati Etici Territoriali, prevedendo l'approvazione di protocolli in base ad un parere unico valido per tutto il Paese, faciliterà lo sviluppo di ricerche che prevedono MMG come ricercatori.

La Legge n. 3868/2017, tuttavia, presenta elementi che dovranno essere maggiormente definiti con l'emanazione dei Decreti Ministeriali attuativi:

- a. L'art. 1 considera le sperimentazioni di medicinali per uso umano, come prevede il Regolamento Europeo 536/2014, e nell'art. 2 vengono trattate anche le sperimentazioni dei dispositivi medici.
- b. La Legge n. 3868/2017 e il Regolamento Europeo 536/2014 non regolamentano le tipologie di ricerca clinica quali:
 - la valutazione, approvazione e gestione delle ricerche osservative (ricerche cliniche non sperimentali). Si fa, dunque, riferimento a studi osservazionali, ma rimane da chiarire se e quali debbano rientrare nell'applicazione della norma, dovendo quindi ricevere il parere unico del CET;
 - ricerche psico-comportamentali;
 - ricerche sugli esiti sanitari e sulla qualità dell'assistenza;
 - ricerche sulla qualità di vita;
 - autorizzazione degli "usi terapeutici".

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

Dai dati contenuti nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (operativo dal 2000) si nota immediatamente la categoria degli studi in Medicina Generale sia sostanzialmente assente: come gli studi clinici condotti esclusivamente nel *setting* della Medicina Generale dal 2000 ad oggi sono 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 Medicina Generale). Questo tipo di problematiche potrebbe migliorare con l'applicazione del nuovo Regolamento UE 536/2014 e l'emanazione dei Decreti Ministeriali attuativi previsti dalla nuova Legge Lorenzin.

Il ruolo attivo dei MMG

I progetti di ricerca talvolta non sono chiari in tutti gli aspetti scientifici e 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. Ciò significa che i MMG dovrebbero farsi promotori di progetti di ricerca clinica, riunendosi in gruppi di interessi spontanei o proponendosi come società scientifiche. 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.

3.2. Studi osservazionali

Gli studi osservazionali sono studi non interventistici in cui i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*on-label*), i dispositivi medici secondo le indicazioni e modalità operative certificate e approvate, e le procedure e tecniche diagnostico-terapeutiche secondo linee guida e/o prassi validate. Si distinguono in studi di tipo descrittivo quando in una popolazione si esamina la frequenza, la distribuzione e l'andamento temporale di parametri clinici di una malattia, di parametri comportamentali dei pazienti, familiari e operatori sanitari e di parametri socio-economico-sanitari, e in studi di tipo analitico o eziologico (studi di coorte, studi caso-controllo, studi *cross-sectional* o trasversali) quando si studiano correlazioni tra fattori di esposizione e insorgenza/evoluzione delle malattie, al fine di ipotizzare specifici nessi causali che dovranno poi essere definitivamente dimostrati mediante adeguate prove sperimentali.

La forza degli studi osservazionali di tipo analitico risiede nella possibilità di poter concludere che un farmaco è probabile causa di un evento (voluto o indesiderato) con una fiducia tanto più robusta quanto maggiore è la differenza dell'incidenza di eventi fra gli utilizzatori e i non utilizzatori del farmaco, a parità di tutte le altre condizioni.

Gli studi osservazionali sui farmaci sono di particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di pazienti, per approfondimenti sull'efficacia nella pratica clinica, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmaco-economico (Determinazione 20 marzo 2008¹⁴⁶).

Il coinvolgimento dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS) negli studi osservazionali costituisce un sostanziale contributo alla ricerca nella pratica clinica delle cure primarie. Nel caso del bambino, inoltre, va sottolineato che la maggior parte delle malattie passano inizialmente per l'ambulatorio del PLS.

Gli studi osservazionali pur non comportando rischi aggiuntivi per i pazienti, né procedure differenziate rispetto a quanto previsto negli studi clinici sperimentali, devono descrivere in modo chiaro e coerente il tipo di studio, gli obiettivi, il disegno, la scelta della dimensione campionaria e le informazioni da raccogliere. L'appropriatezza prescrittiva deve essere indipendente dall'arruolamento nello studio ed il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia e le procedure devono corrispondere alla normale pratica clinica, mentre le reazioni avverse devono essere segnalate nello stesso modo di quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (vigilanza post-marketing).

Gli studi osservazionali possono essere condotti nelle strutture sanitarie pubbliche, private convenzionate con il SSN, presso i Medici di Medicina Generale e/o Pediatri di Libera Scelta, facendo riferimento per le notifiche e le approvazioni allo specifico Comitato etico (CE) competente per il territorio. L'approvazione del CE è necessaria per gli studi di coorte prospettici, mentre per gli altri studi osservazionali può essere sufficiente una notifica. Nel caso dei MMG/PLS non si prevede l'iscrizione negli appositi registri previsti dal DM 10 maggio 2001. Data la natura osservazionale degli studi proposti, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica. Tuttavia la mancanza di un vero e proprio piano

¹⁴⁶ Determinazione 20 Marzo 2008- Linee Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

strategico ha evidenziato come tali normative seppur adeguate, non vengano applicate nelle tempistiche e modalità corrette e tale mancanza si traduce in lacune nella formazione dei ricercatori in ambito territoriale e nella mancanza di un'organizzazione efficiente del percorso di realizzazione.

Criticità degli studi osservazionali

Nell'applicazione delle norme che regolano gli Studi Osservazionali sono, infatti, emersi talvolta problemi interpretativi per l'assenza di definizioni condivise e di standard di riferimento. Inoltre, anche il Ministero della Salute ha ribadito la necessità di meglio definire tali studi e il quadro è andata complicandosi anche in seguito a specifiche linee guida regionali, differenti 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 Medicina Generale, 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.

Un maggior coinvolgimento dei pediatri di famiglia nella ricerca clinica in ambito territoriale consentirebbe di studiare "patologie territoriali" e di acquisire informazioni sull'efficacia e sicurezza dei farmaci che vengono utilizzati nelle cure primarie (in particolare quelle croniche).

Per questi motivi, è necessario promuovere in Italia non solo una cultura degli studi clinici in Pediatria ma anche favorire la creazione delle condizioni infrastrutturali per colmare tale divario a livello nazionale attraverso la possibilità di accedere ai dati delle attività quotidiane dei MMG e dei PLS che costituiscono una risorsa unica, sia per lo studio delle singole patologie sia per le interazioni tra le diverse aree dell'assistenza sanitaria e della salute della popolazione.

L'applicazione delle Legge Lorenzin recentemente approvata e l'emanazione dei relativi Decreti Ministeriali attuativi potrebbe, anzi dovrebbe, rimediare alle criticità sopra esposte e creare i presupposti per un nuovo rilancio degli studi osservazionali proposti e realizzati dai MMG e dai PLS.

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 Medicina Generale 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 Codice per la protezione dei dati personali (o Codice della privacy) D.Lgs. n. 196/2003 - che dal 25 maggio 2018 verrà sostituito dal Regolamento UE 2016/679, noto come GDPR (*General Data Protection Regulation*) - condiziona la ricerca attraverso gli strumenti informatici nell’ambito della sicurezza: organizzativa, fisica, logica, prevedendo delle misure minime (art. 34 – 35 e 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 Medicina Generale ha giocato un ruolo marginale 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.

È, quindi, importante la promozione della ricerca indipendente ed è su questa strada che la Medicina Generale 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, l’aspetto sicuramente da modificare, è nella maggior parte dei casi, il modo di percepire la ricerca in ambito sanitario: amministratori locali, ASL, autorità regolatorie devono approfondire il massimo impegno per riconoscere anche la ricerca è 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 a una mappatura e riorganizzazione dei Comitati etici locali. La previsione poi di istituire un Comitato etico unico Regionale potrebbe risolvere le problematiche della ricerca in Medicina Generale dal momento che tale struttura potrebbe provvedere proprio al rilascio del parere per studi condotti in quest’ambito.

Si deve sottolineare che la recente Legge n. 3868/2017 prevede che in Italia dovranno esserci non più di 40 Comitati Etici Territoriali (CET), minimo uno per Regione.

Non è ancora chiaro, tuttavia, se questi nuovi CET dovranno occuparsi anche degli studi osservazionali oltre che delle sperimentazioni cliniche dei medicinali secondo quanto previsto dal Regolamento UE 536/2014.

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 MMG 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. Contribuire allo sviluppo di nuovi farmaci per ottimizzare la qualità dell'assistenza del SSN mediante:
 - a. la Sperimentazione clinica dei farmaci (fase III e IV) da orientare prevalentemente sugli obiettivi di verificare l'ottimale "*place in therapy*" in confronto con gli standard di cura, valutando anche l'eventuale esistenza di benefici e utilità incrementali.
 - b. la ricerca clinica degli esiti di un trattamento nel mondo reale per confermare o precisare il valore terapeutico di un trattamento, analizzarne il profilo di tollerabilità e sicurezza anche mediante specifici studi di farmacovigilanza attiva, e stimarne il rapporto costo-beneficio e/o costo-utilità.
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.

3.3. Il MMG e il PLS nel sistema di farmacovigilanza

Il Codice Deontologico FNOMCeO nella sua ultima versione del 2014, (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...”

La vigente normativa di Farmacovigilanza (DM 30 Aprile 2015) prevede una tempistica precisa per la segnalazione (art. 22): 36 ore per biologici e vaccini e 2 giorni per tutti gli altri farmaci.

Il richiamo esplicito alla 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 osservate non solo durante la cura dei pazienti dopo che il medicinale è entrato in commercio (da cui deriva il termine post-marketing *surveillance*) ma anche durante tutte le attività di ricerca clinica di fase I - IV, sia sperimentali che osservazionali. Pertanto, non è corretto usare in modo intercambiabile i termini farmacovigilanza e *post-marketing surveillance*, come spesso avviene.

La farmacovigilanza è l’insieme delle attività finalizzate all’identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all’uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

In linea con questa definizione generale, gli obiettivi alla base della farmacovigilanza, in conformità con la vigente normativa europea, sono:

- prevenire i danni causati da reazioni avverse conseguenti all’uso di un medicinale secondo le condizioni di autorizzazione ma anche agli errori terapeutici, all’esposizione professionale, agli usi non conformi incluso l’uso improprio e l’abuso.
- promuovere l’uso sicuro ed efficace dei medicinali, in particolare fornendo tempestivamente informazioni sulla sicurezza dei medicinali ai pazienti, agli operatori sanitari e al pubblico in generale.

La farmacovigilanza è quindi un’attività che contribuisce alla tutela della salute pubblica.

In termini meno estensivi e più mirati la **farmacovigilanza (FV)** consiste nel monitoraggio dell’incidenza di eventi indesiderati potenzialmente e temporalmente associati al trattamento farmacologico e nella valutazione del rischio di reazioni avverse per definire il profilo di tollerabilità e sicurezza di un nuovo farmaco. Quelli che vengono segnalati sono eventi avversi, non ancora classificabili come reazioni avverse al farmaco perché per ogni singolo evento non è possibile stabilirne un nesso causale certo e specifico con il farmaco. Sono eventi avversi sospettati di essere causati dal farmaco perché insorti durante o dopo l’esposizione al farmaco, non prima, e interpretabili secondo relazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche verosimili.

Il profilo di tollerabilità e sicurezza di un farmaco è fornito principalmente dai dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche pre-registrative mentre le informazioni su, *reazioni avverse rare o*

appannaggio di categorie di pazienti selezionati si completano nella fase *post marketing* dopo la commercializzazione del farmaco attraverso strumenti di sorveglianza basati innanzitutto sui sistemi di segnalazione spontanea delle reazioni avverse e sugli studi di tipo osservazionale utilizzati per acquisire nuove informazioni sui rischi associati all'uso dei farmaci.

La segnalazione di sospette reazioni avverse, soprattutto se non isolati ma ripetuti, potrebbe rappresentare un segnale tale da giustificare eventuali approfondimenti regolatori finalizzati da un lato a proteggere la popolazione esposta e dall'altro ad accertare il nesso di causalità tra l'evento e il farmaco.

I quattro obiettivi principali della farmacovigilanza consistono: 1) nell'individuare il più celermente possibile nuove adverse drug reactions (ADRs); 2) nel migliorare e rendere più adeguate le informazioni su sospette ADRs già note, precisandone l'incidenza e le possibili conseguenze cliniche ed assistenziali; 3) nell'analizzare comparativamente il profilo beneficio-rischio di un farmaco rispetto ad altri farmaci o ad altre tipologie di terapia; 4) 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, secondo quanto disposto dalla Normativa Europea di Farmacovigilanza recentemente modificata dalla Direttiva UE 84/2010 e del Regolamento UE 1235/2010, 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'EMA).

La nuova normativa è stata emanata per rafforzare il sistema di farmacovigilanza, stabilire con più precisione la distribuzione delle competenze (tra Stati membri, titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, operatori sanitari, etc.), e consentire una efficace diffusione delle informazioni sulle ADRs.

Tra le modifiche più significative introdottesi 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 (uso *off-label*), da errori terapeutici incluso il sovradosaggio accidentale, dall'uso improprio e dall'abuso del medicinale, e dall'esposizione per motivi professionali.
- 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 ciascun Stato membri 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 di 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.

Tutti gli operatori sanitari, medici infermieri farmacisti, ed anche tutti i cittadini sono tenuti a segnalare gli eventi avversi che hanno osservato o vissuto.

La segnalazione spontanea è uno strumento decisivo nella gestione del profilo di sicurezza *post-marketing* sia per i farmaci che per i vaccini dopo la loro registrazione e rappresenta sicuramente l'approccio che svolge il ruolo più importante nel rilevare le reazioni avverse da farmaci (ADRs) dopo la commercializzazione di un farmaco. La segnalazione da parte dei medici e degli operatori sanitari dovrebbe avvenire compilando l'apposita scheda disponibile sul sito AIFA, trasmettendola agli appositi centri regionali per la FV predisposti in ogni Azienda Sanitaria Locale e Ospedaliera.

I dati delle singole segnalazioni di reazioni avverse vengono verificati dall'Azienda farmaceutica del medicinale e confluiscono in un sistema di Farmacovigilanza nazionale gestito da AIFA e quindi nel sistema europeo dell'*Eudravigilance*. In seguito alla valutazione di un aumento del rischio correlato al farmaco, le Agenzie regolatorie (AIFA e EMA) possono prendere provvedimenti restrittivi che vanno dall'inserimento di avvertenze con modifica della scheda tecnica, fino alla sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco se il rischio non può essere minimizzato in altri modi.

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

L'AIFA rende disponibile al pubblico un sistema di accesso *online* ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), il *database* per la raccolta, gestione e analisi delle segnalazioni di sospette ADR.

Il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale.

Nel corso dell'anno 2016, nella RNF sono state registrate 45.096 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADRs) da farmaci e vaccini (Rapporto Osmed 2016), Escludendo le segnalazioni provenienti dalla letteratura, si è registrato un numero di segnalazioni diminuito del -9% rispetto al 2015, con un decremento del -39,5% per i vaccini e del -3,4% per tutti gli altri farmaci. Il 53% delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri, seguono quelle dagli specialisti (11%) e dai farmacisti (9%). Sono state registrate poche segnalazioni da parte dei medici di medicina generale che nel 2016 hanno rappresentato il 6% delle segnalazioni totali, con un lieve incremento del +3,3% rispetto l'anno precedente.

Come tutti gli operatori sanitari, i MMG e i PLS sono chiamati a segnalare tutte le ADR, individuando sia le reazioni avverse gravi e inattese che l'eventuale aumento della frequenza o della gravità di quelle note. La segnalazione spontanea, particolarmente utile in campo pediatrico, soffre però di alcuni limiti dovuti alla scarsità delle segnalazioni e dei dati raccolti, alla mancanza del controllo statistico e alla difficile definizione del nesso causale anche se la segnalazione non richiede la certezza della correlazione ma solamente il sospetto dell'associazione causale. Va inoltre evidenziato che nell'età pediatrica il riconoscimento di una ADR è limitata dal fattore età del paziente e dalla correlazione tra farmaco e le possibili modifiche di ordine organico/psicologico osservabili. L'aumentata attenzione al tema della sicurezza sull'uso dei farmaci in età pediatrica oltre ad essersi realizzata a livello normativo internazionale ha portato a livello nazionale un incremento delle segnalazioni spontanee pervenute alla rete di farmacovigilanza sia per i farmaci che per i vaccini, oltre all'aumento di studi di coorte, caso-controllo, o case report atti a valutare la consistenza dei segnali di possibili rischi. La rilevazione di un sospetto di una potenziale relazione di casualità fa scattare una segnalazione che può portare alla modifica del profilo rischio/benefico e ad una limitazione d'uso con conseguente modifica della scheda tecnica del farmaco. E' di fondamentale importanza stimolare l'attenzione dei pediatri di libera scelta atti allo svolgimento delle cure primarie all'attenzione sul tema della farmacovigilanza al fine di produrre informazioni mancanti nella fase registrativa così da ridurre i rischi prescrittivi. Inoltre è necessario migliorare il *reporting* attraverso una facilitazione di accesso agli strumenti (Web access), con *feed back* delle informazioni e stimolazione di una sorveglianza attiva¹⁴⁷.

Invecchiamento, fragilità e incidenza di reazioni avverse

Nella maggior parte dei Paesi industrializzati la quota di soggetti anziani cresce rapidamente, e parallelamente a 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) e 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 e 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

¹⁴⁷ La ricerca clinica in pediatria: aspetti etici e criticità", Marta Annunziata, Viviana Apicella, Maria Carmela Arena, Luciana Rosa Gliatta, Manuela Modica, Anna Orsatti, Paolo Roberti Baveno, 11/12/2012.

aumento generale del numero di casi e di decessi conseguenti ad ADR.

È 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 Italia, così come in molti Paesi europei, ma anche in molte aree degli Stati Uniti. In effetti, il tema della sorveglianza intensiva e sistematica delle ADR 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 Medicina Generale 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 anni¹⁴⁸ e che il 10-20% di questi effetti conduce all’ospedalizzazione¹⁴⁹. 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 evitabile¹⁵⁰.

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.

È 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

¹⁴⁸ Bégaud B et al. Does age increase the risk of adverse drug reaction? Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 548-552).

¹⁴⁹ Doucet J et al. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé: épidémiologie et prévention. La presse médicale 1999; 28: 1789-1793.

¹⁵⁰ Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gérontologie et Société 2002; 103: 93-103.

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, *coksackie*, ecc.) e sostanze d'abuso (alcool, amfetamina, cocaina, LSD, MDMA, 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 soli¹⁵¹. E che ACE-inibitori, FANS e diuretici, sia individualmente sia 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'ADRAC¹⁵². E che tale effetto è stato osservato anche con inibitori delle COX-2 e antagonisti dei recettori dell'angiotensina (“sartani”)¹⁵³.

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 c'è ancora insufficiente 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 nuovi farmaci. 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 conseguentemente nei sistemi di farmacovigilanza di altre Autorità regolatorie, come l'OMS.

L'AIFA, in collegamento con l'EMA e 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

¹⁵¹ 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).

¹⁵² ADRAC, Thomas M. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs - the triple whammy. *MJA* 2000; 172: 184-185.

¹⁵³ 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.

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).

3.3.1. 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.

La segnalazione da parte dei medici e degli operatori sanitari deve avvenire con le seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (elettronica o cartacea) disponibile sul sito AIFA e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax ai recapiti disponibili alla seguente pagina;
- o direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata.

Sarà cura del Responsabile di farmacovigilanza procedere alla registrazione e/o validazione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di farmacovigilanza dell'AIFA connessa a EudraVigilance, la banca dati europea di raccolta delle ADR gestita dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA).

In alternativa la segnalazione di sospetta reazione avversa può essere comunicata al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa.

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.

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 e 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 (grave e non grave, nota e non nota) con le modalità sopra riportate, ai sensi della normativa vigente. 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.

3.3.2. Programmi di farmacovigilanza attiva

Il sistema della segnalazione spontanea è utile per identificare dei segnali di sicurezza, non è invece adatto per stimare l'incidenza di una reazione avversa. Sistemi di farmacovigilanza attiva 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 perseguono obiettivi più selettivi, come ad esempio migliorare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci dopo la commercializzazione nelle reali condizioni d'uso, promuovere l'informazione indipendente ai prescrittori e altri operatori sanitari e valutare l'uso dei farmaci e degli effetti delle terapie farmacologiche nel mondo reale.

In Italia le Regioni collaborano con l'AIFA, ai sensi dell'art. 14, comma 4, del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015, per la realizzazione di programmi di Farmacovigilanza attiva, oggetto di convenzioni tra AIFA e Regioni ai sensi dell'art.1, comma 819, della Legge n.296 del 27 dicembre 2006 (Legge Finanziaria 2007).

Tali iniziative 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. Il coinvolgimento di tali figure professionali nelle attività di farmacovigilanza attiva rappresenta un'opportunità di confronto su specifici problemi di sicurezza e di condivisione di metodi di lavoro, procedure, percorsi informativi, comportamenti prescrittivi e assistenziali.

Inoltre, la dimensione della popolazione, il rapporto di stretta collaborazione con le famiglie e la possibilità di eseguire un adeguato e attento follow-up possono rappresentare un valore aggiunto nella realizzazione di studi sul territorio.

Tante sono le ipotesi di adesione da parte della Medicina Generale a progetti di farmacovigilanza, ma qui si vuole evidenziare come cruciale sia il "ritorno" culturale che è ancora sostanzialmente insoddisfatto e quindi da stimolare. Ipotesi di lavoro sono ad esempio studi volti a descrivere l'aderenza d'uso dei farmaci alle indicazioni approvate e alle raccomandazioni, con attenzione alle controindicazioni in specifiche categorie di pazienti e a valutare in modo sistematico le interazioni tra farmaci, capitolo da declinare almeno per aggregazioni terapeutiche e per farmaci per i quali siano già disponibili dati consolidati. Queste ipotesi di lavoro potrebbero facilmente essere supportate da strumenti informatici che non dovrebbero però gravare ulteriormente sull'attività del MMG.

3.4. 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 *trial* 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.

È 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.

Non è 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, cioè 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 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. La libertà di scelta tra farmaci equivalenti.

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. Le necessità cliniche del singolo paziente.

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, medicina personalizzata e medicina di precisione

Il trasferimento o traslazione delle conoscenze scientifiche alla pratica clinica non può evitare di considerare la individualizzazione o meglio la personalizzazione dei trattamenti intesa come processo capace di ottimizzare, mediante scelte appropriate, la risposta ai bisogni del singolo paziente e di realizzare contemporaneamente il miglior utilizzo possibile delle scarse risorse disponibili.

Già Ippocrate molti secoli fa sosteneva che “È molto più importante sapere quale persona ha la malattia rispetto a quale malattia ha la persona”¹⁵⁴.

Formati all'insegnamento di Ippocrate, i medici hanno sempre cercato di utilizzare le informazioni relative alla storia familiare del paziente, alle sue condizioni socio-economiche ed ai fattori ambientali per impostare una cura tarata sui bisogni personali del singolo paziente. Tuttavia, l'avvento della medicina sperimentale e l'adozione diffusa dei suoi paradigmi scientifici ha spostato l'attenzione dal “paziente persona reale”, con tutte le sue individualità, al “paziente modello” rappresentante di una espressione media o mediana di una malattia.

Come conseguenza, i pazienti sono stati classificati in base ad una diagnosi di malattia piuttosto che ad altri fattori individuali e le terapie farmacologiche sono state sperimentate e validate escludendo il più possibile ogni fonte di variabilità inter- e intra-individuale.

Con il progredire dell'esperienza si è compreso che 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

¹⁵⁴ (Abrahams, E. & Silver, M. (2010). The History of Personalized Medicine. In E. Gordon and S. Koslow (Eds.), Integrative Neuroscience and Personalized Medicine (3-16). New York, NY: Oxford University Press.)

modo ottimale il singolo paziente nelle sue attuali condizioni reali, piuttosto che semplicemente applicare alla pratica un generico modello di paziente medio talvolta abissalmente lontano da quello reale.

Gli studi clinici “*real world*” possono contribuire a stabilire criteri pratici per implementare una “medicina personalizzata”, a patto che siano progettati, strutturati ed analizzati con questa specifica finalità. Purtroppo, nella maggior parte dei casi gli studi clinici “*real world*” vengono percepiti, e sempre più frequentemente richiesti dagli Enti Regulatori, unicamente come strumenti per confermare o precisare il valore terapeutico di un nuovo farmaco studiato solo con trial clinici sperimentali, piuttosto che per realizzare concretamente una “medicina personalizzata”.

L’istanza pratica della “medicina personalizzata” si trova nella definizione adottata dall’Unione Europea: “Fornire il giusto trattamento al paziente giusto, alla dose giusta al momento giusto”. Analogamente il “President’s Council of Advisors on Science and Technology” degli Stati Uniti richiama il concetto di “personalizzazione del trattamento medico in base alle caratteristiche individuali di ciascun paziente”.

Tuttavia, il termine “medicina personalizzata” non ha una definizione univoca e negli ultimi anni soprattutto ha modificato sensibilmente i suoi obiettivi pratici operativi sotto l’influsso di nuovi sviluppi tecnico-scientifici della biomedicina.

Secondo Margaret A. Hamburg, commissaria FDA, “il concetto di medicina personalizzata non è nuovo. La pratica della medicina ha sempre riguardato il trattamento di ogni singolo paziente e da tempo i medici hanno osservato che i diversi pazienti rispondono in modo diverso agli interventi medici. La novità è che gli sviluppi paradigmatici della scienza e della tecnologia offrono nuove promesse per lo sviluppo di terapie mirate e strumenti per prevedere chi risponderà a una terapia medica o chi subirà effetti negativi”¹⁵⁵.

Il riferimento specifico è allo sviluppo scientifico e tecnologico della genomica, proteomica e metabolomica.

Così la “medicina personalizzata” è definita dall’American Medical Association (AMA) “un’assistenza sanitaria che è orientata dalle informazioni cliniche, genetiche e ambientali peculiari di ciascuna persona”, e dal National Cancer Institute dell’NIH “Una forma di medicina che utilizza informazioni sui geni, sulle proteine e sull’ambiente di una persona per prevenire, diagnosticare e curare le malattie”.

Il nuovo paradigma della medicina personalizzata consiste dunque nello stratificare i pazienti e le loro malattie in base a fattori genetici, proteici e metabolici individuali, utilizzando appositi test di laboratorio capaci di rilevare *biomarker* di caratteri genotipici nel singolo paziente (es. polimorfismi genetici) e/o fenotipici (es. espressioni di recettori e/o enzimi) per definire scelte strategiche mirate di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie.

Si tratta, dunque, non più di una “medicina personalizzata”, capace di interpretare i multidimensionali bisogni di una persona in base ad una rete di relazioni tra fattori che ne caratterizzano la individualità, ma di una “medicina stratificata” che risulta essere in grado di produrre risultati più precisi rispetto al tradizionale paradigma della “medicina reattiva”. Perciò si preferisce oggi parlare di “medicina di precisione”. Alcuni autori, da qualche anno invitano a mantenere le differenze semantiche tra “medicina personalizzata” e “medicina di precisione”,

¹⁵⁵ (Paving the Way for Personalized Medicine: FDA’s Role in a New Era of Medical Product Development, 2013).

riservando a quest'ultima il significato espresso nella definizione della National Academy of Sciences (NAS): "l'uso di dati genomici, epigenomici, di esposizione e di altro tipo per definire modelli individuali di malattia, che potenzialmente potrebbero portare a una migliore trattamento individuale".

La "medicina di precisione" è l'ultima tappa, in termini temporali, di un percorso, che dura ormai da parecchi decenni, intrapreso dalla medicina moderna nel tentativo di identificare in una popolazione i soggetti portatori di fattori di rischio di malattie al fine di prevenirle, oppure fattori predittivi della risposta a farmaci al fine di selezionare la terapia più adatta al singolo paziente e/o di individualizzare la posologia del farmaco scelto.

Studi epidemiologici prospettici di popolazione hanno consentito di identificare e pesare fattori di rischio di malattie cardiovascolari o di altre patologie ad elevato impatto sociale. L'esempio più conosciuto è il Framingham Heart Study dal quale sono state derivate le tabelle del rischio cardiovascolare più usate al mondo per stabilire il rischio di eventi cardiovascolari (infarto, ictus, morte cardiovascolare) a 10 anni.

Il tema della variabilità inter- e intra-individuale della risposta ai farmaci è stato affrontato già alcuni decenni mediante studi di farmacocinetica di popolazione che avevano come obiettivo quello di identificare quali variabili individuali (es. età, sesso, peso corporeo, funzionalità renale ed epatica, ecc.) correlassero con i classici parametri farmacocinetici (*clearance* sistemica, emivita, volume di distribuzione). Questi studi, di grande interesse scientifico per lo sviluppo dei farmaci e delle tecnologie farmaceutiche, aprivano la possibilità di utilizzare le informazioni ottenute per individuare la posologia nel singolo paziente in base ad alcuni parametri predittivi, come età, sesso, peso e costituzione corporea, *clearance* della creatinina.

In questi anni sono emerse prove sporadiche di correlazioni tra variabili genetiche e tossicità selettive di alcuni farmaci: nel 1956 veniva scoperta la correlazione tra carenza, su base genetica, di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e tossicità delle fave ("favismo") e tra favismo e tossicità del farmaco antimalarico cloroquina; nel 1977 viene identificata la correlazione tra espressione del citocromo P450 2D6 ed esagerata intensità e durata degli effetti al farmaco osservata in alcuni pazienti ipertesi trattati con dosi terapeutiche di debrisoquina.

Dopo queste prime scoperte si sviluppano le nuove discipline della Farmacogenetica (lo studio delle variazioni nella sequenza del DNA in relazione alla risposta al farmaco) e della Farmacogenomica (lo studio delle variazioni delle caratteristiche del DNA e dell'RNA in relazione alla risposta al farmaco). La farmacogenomica ha ricevuto un impulso impressionante con l'avvio del progetto "Genoma Umano" e soprattutto dopo il 2003 con la decodificazione completa del genoma umano, ed è oggi una delle aree più interessanti della "medicina di precisione".

La farmacogenomica nasce dalla convergenza dei progressi della farmacologia (scienza dei farmaci) e della genomica (lo studio dei geni e delle loro funzioni) ed è finalizzata ad analizzare e comprendere come le differenze nei geni e nella loro espressione influenzino la risposta dell'organismo ai farmaci.

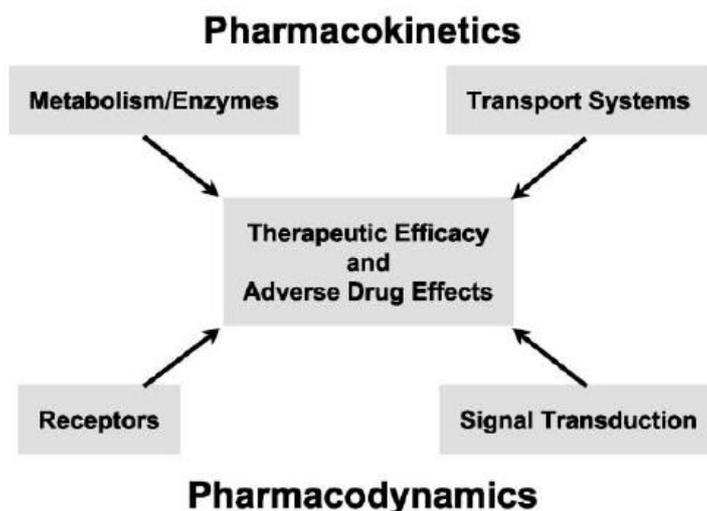
Nello specifico, la farmacogenomica utilizza l'informazione genetica (come la sequenza del DNA, l'espressione genica e il numero di copie) al fine di spiegare le differenze interindividuali nel metabolismo del farmaco (farmacocinetica) e nella risposta farmacologica (farmacodinamica), quindi di identificare i "responder" e i "non responder" a un farmaco, e di prevederne l'efficacia e/o

la tossicità (Figura 3).

Dopo la scoperta del ruolo centrale di alcuni citocromi P450 nel metabolismo di molti farmaci, un numero crescente di studi ha cercato di dimostrare una correlazione tra varianti genetiche (soprattutto polimorfismi genetici), differente espressione funzionale di questi enzimi e variabilità farmacocinetica inter- e intra-individuale dei farmaci da questi metabolizzati.

Gli studi di farmacogenetica e farmacogenomica, inoltre, hanno dimostrato che la variabilità inter-individuale della risposta terapeutica ai farmaci può essere correlata anche ad una differente espressione, geneticamente determinata, delle “proteine di trasporto” implicate nell’assorbimento, distribuzione ed escrezione di alcuni farmaci, e delle “proteine recettore” e/o dei sistemi di trasduzione recettoriale che regolano la risposta farmacodinamica (Figura 3).

Figura 3. Variabilità farmacogenetiche di enzimi, sistemi di trasporto, recettori e sistemi di trasduzione del segnale condizionano la individualità del comportamento farmacocinetico e farmacodinamico e quindi del risultato terapeutico in termini di efficacia e tollerabilità. (da: W Steimer & JM Pottter. Clin Chim Acta, 2002)



Complessivamente si stima che varianti farmacogenetiche siano responsabili della variabilità della biodisponibilità e della risposta ai farmaci in una percentuale variabile tra il 20% e il 95%. La rimanente quota della variabilità interindividuale è correlata a fattori non genetici come età, funzionalità d’organo, interazione tra farmaci e altre terapie, tipo e stadio della malattia.

I progressi nel campo della farmacogenomica hanno aperto nuove possibilità nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, ma soprattutto hanno consentito di sviluppare trattamenti personalizzati più efficienti per una vasta gamma di problemi di salute, tra cui malattie cardiovascolari, cancro e HIV/AIDS.

La “medicina di precisione” offre ai pazienti e agli operatori sanitari l’opportunità di aumentare l’efficacia e la tollerabilità delle terapie farmacologiche e ancor più di predisporre programmi di prevenzione efficaci ed efficienti capaci di ridurre la morbilità e prolungare la vita, con una conseguente migliore efficienza per il sistema sanitario.

Secondo molti autori, la medicina di precisione sarebbe particolarmente importante nel campo della medicina preventiva.

Screening genetici e informazioni cliniche possono essere usate per prevedere, fin dai primi giorni di vita, la probabilità che una persona sviluppi alcuni tipi di malattia nel corso della sua vita, consentendo la stratificazione dei soggetti di una popolazione in quelli più inclini a sviluppare una data malattia, per i quali è utile adottare uno specifico programma di prevenzione, e quelli meno inclini, per i quali la prevenzione non è necessaria. Escludere la predisposizione per una condizione può evitare preoccupazioni non necessarie e un potenziale intervento, a beneficio sia del paziente che del sistema sanitario pubblico.

In conclusione, la maggior parte degli autori entusiasti della medicina di precisione sostengono che questa possa comportare i seguenti benefici:

- a. spostare l'enfasi dalla reazione alle malattie alla loro prevenzione;
- b. indirizzare la scelta della terapia ottimale, riducendo la prescrizione empirica "prova e sbaglia";
- c. aiutare ad evitare reazioni avverse ai farmaci;
- d. aumentare l'aderenza del paziente al trattamento;
- e. migliorare la qualità della vita del paziente e dei familiari;
- f. rivelare usi aggiuntivi o alternativi per farmaci vecchi e nuovi;
- g. contribuire a controllare il costo complessivo dell'assistenza sanitaria.

Tuttavia, la medicina di precisione comporta anche un incremento della ricerca e sviluppo di nuovi farmaci e nuovi dispositivi medici con un inevitabile consolidamento del mercato farmaceutico e dei test di laboratorio o strumentali sotto il controllo di poche grandi aziende multinazionali. Non è un caso che il termine "medicina di precisione" sia stato introdotto negli Stati Uniti e fatto proprio dalla politica americana, e sia utilizzato non solo per specificare meglio i contenuti tecnico-scientifici dell'attuale e futura pratica medica, ma anche per propagandare un nuovo settore del mercato biotecnologico che rischia, tuttavia, di risultare destabilizzante per i sistemi sanitari dei paesi ricchi e inaccessibile per i paesi in via di sviluppo.

A tal proposito, dobbiamo chiederci quale sia oggi e quale sarà domani il ruolo professionale del MMG e del PLS nel contesto di una medicina di precisione che sarà sempre più efficace.

La prima constatazione è che la maggior parte delle proposte applicative riguarda settori specialistici della medicina. La proposta di adottare tecniche della medicina di precisione non viene rivolta in prima istanza ai MMG ed ai PLS, i quali, dunque, rischiano di essere emarginati professionalmente. Prendiamo come esempio l'applicazione della farmacogenomica alla terapia farmacologica: tra i medicinali autorizzati da EMA e FDA ormai oltre 100 principi attivi riportano informazioni farmacogenomiche significative nelle schede tecniche: nella maggior parte dei casi viene fornita l'indicazione che il metabolismo del farmaco dipende da particolari isoforme del CYP 450, come il 2D6 o il 2C9 che presentano un discreto numero di polimorfismi con distribuzioni differenti nelle diverse popolazioni di pazienti. Da questo tipo di informazioni deriva l'avvertenza al medico di adottare la posologia in funzione del genotipo o di evitare associazioni con altri farmaci che potrebbero interferire metabolicamente. Poiché oggi è possibile tipizzare con test genetici molti polimorfismi dei citocromi P450, nella scheda tecnica di alcuni farmaci viene consigliato al medico di personalizzare la scelta e la posologia dopo aver effettuato questi test di laboratorio che iniziano ad essere disponibili. Pertanto, la disponibilità di un test per rilevare e/o misurare un *biomarker*, utile a selezionare i pazienti *responder* o i *non-responder* ad un dato farmaco, in alcuni

casi comporta il vincolo obbligatorio di effettuare il test prima di prescrivere e somministrare il farmaco.

Si tratta, in ogni caso, di medicinali prevalentemente di interesse specialistico e per lo più esclusi dalla prescrivibilità da parte del MMG e del PLS. Tuttavia, tutti i pazienti sono presi in carico da un MMG o da un PLS che di fatto dovrà gestire responsabilmente pazienti trattati con farmaci prescritti da colleghi specialisti. Inoltre, i programmi di prevenzione secondaria e primaria dovrebbero essere inclusi nell'assistenza medica di primo livello. Non è, quindi, ragionevole pensare che questa categoria di professionisti medici non partecipi in modo collaborativo allo sviluppo armonico di una medicina che si propone come obiettivo principale la gestione personalizzata della salute dei pazienti.

Occorre, quindi, prima di tutto predisporre per i MMG e i PLS un sistema di informazione e formazione specifica sulle innovazioni della medicina di precisione.

In secondo luogo, i MMG e i PLS possono svolgere un ruolo molto importante nel processo di validazione sul campo (*real world*) delle nuove tecniche diagnostiche, terapeutiche e preventive che vengono proposte ed introdotte dal mercato tecnologico che supporta la medicina di precisione.

I MMG e i PLS, al fine di ottenere informazioni utili per attuare strategie terapeutiche individualizzate tendenti ad un livello di appropriatezza ottimale, possono prospettare alcune tipologie di ricerche cliniche attuabili 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.

Un tema di ricerca clinica sicuramente rilevante per la pratica clinica quotidiana è quello di comprendere e definire come utilizzare con efficacia ed efficienza le informazioni farmacogenetiche disponibili nelle schede tecniche, e quando eventualmente effettuare i test disponibili per identificare biomarker (genetici, immunologici, ecc.) 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.

Infine, si consideri che vi sono ancora molte opportunità scientifiche nell'utilizzare analisi di popolazione per identificazione, mediante analisi statistiche multivariate, i principali fattori che giustificano la variabilità inter-individuale ed intra-individuale nel manifestarsi delle malattie e nella risposta ai farmaci. Si tratta di una metodologia analoga a quella utilizzata per identificare, ad esempio, i fattori predittivi del rischio CV in una popolazione. Da questo tipo di ricerche di popolazione si può ragionevolmente prevedere di ottenere indicatori clinici, facilmente disponibili senza ricorrere a test di laboratorio, capaci di fornire strumenti efficaci ed efficienti per la personalizzazione 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.

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 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 estesi in 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 rischi, selezionando i pazienti che possono accedere 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 i 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 dell’efficacia ed efficienza predittiva di *biomarker* (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 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 *biomarker* e/o di altri fattori predittivi della risposta al farmaco.

4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E PROPOSTE DA PARTE DI MMG, PLS e FARMACISTI

Attualità e ipotesi per una nuova collaborazione tra la Medicina Generale, PLS, FARMACISTI e AIFA

Nel tentare un'analisi di un percorso collaborativo tra i MMG, i PLS, i FARMACISTI e l'AIFA è bene provare a fotografare il contesto di riferimento, 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" Appropriatazza, come l'altra faccia dell'Efficienza. Tutto questo sembra più che razionale, più che condivisibile, se non fosse che il termine "appropriatezza", ha diverse eccezioni. 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, 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.

I MMG, i PLS e i FARMACISTI ritengono quanto segue.

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, sostenibilità economica delle terapie.

Bisogna evitare che per il malato si rischi 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.

Le politiche di puro contenimento dei costi tali da essere talora leggibili come di razionamento, implicite ed esplicite, sono sostanzialmente politiche di de-medicalizzazione. Per tentare di correggere questa rotta, bisogna, considerare la medicina generale come un partner di

eccellenza, capace di gestire, nell'interesse del paziente, il bene farmaco, e non solo, anche in senso innovativo, pur nel rispetto della sostenibilità del Sistema.

In un contesto dove è rilevante il problema della trasferibilità delle migliori evidenze al singolo individuo/paziente per quanto riguarda il farmaco, dalla ricerca (vedi i *trial* clinici) alla pratica clinica, dove c'è sempre meno chiarezza tra i temi dell'appropriatezza prescrittiva e della sostenibilità economica, tra ruolo del Sistema Sanitario Nazionale e Sistema Sanitario Regionale, 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 Medicina Generale e delle cure primarie, dobbiamo tener conto che:

- negli anni appena trascorsi si è consolidato il percorso di genericazione di quasi tutti i farmaci in uso da parte dei MMG e dei PLS;
- assistiamo ad una riduzione della disponibilità nella clinica di nuovi farmaci dalle linee di ricerca;
- secondo le professioni rappresentate è ineluttabile la scarsità delle risorse disponibili, che porta ad una nuova politica di contingentamento verso "valori economici" certi e fissi.

Si rende quindi necessario pensare a costi terapia/patologia ed a rendere omogeneo il valore economico dei farmaci per impiego terapeutico e risultati attesi/ottenuti.

Nell'ambito delle innovazioni farmacologiche e delle nuove tecnologie, il ruolo della Medicina Generale è prossimo ai livelli di guardia e poco più in là del non ritorno. Se non si interviene con alcun cambiamento, cioè non vengono effettuati interventi culturali ed organizzativi, l'evoluzione più probabile della Medicina Generale, da considerarsi un valore nella sua posizione individuata dalle leggi attuali che la caratterizzano in maniera originale rispetto ad altri sistemi di assistenza sanitaria territoriale di molti Paesi, 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 ai professionisti del settore e quindi al cittadino in termini di qualità dell'assistenza. In particolare la Medicina Generale potrebbe collaborare alla valutazione del valore delle nuove terapie, ed il loro orientamento verso:

- indicazioni rappresentate da bisogni assoluti o bisogni residuali non ancora soddisfatti;
- popolazioni selezionate fenotipicamente e/o genotipicamente;
- variabili clinicamente rilevanti;
- confronti basati sull'approccio di superiorità verso la terapia di riferimento.

È evidente che la Medicina Generale dovrà essere disponibile a collaborare utilizzando tutti gli strumenti che in modo temporaneo o continuativo potranno essere previsti per l'accesso alla prescrizione di un farmaco; in pratica utilizzare i Registri di Monitoraggio AIFA, i Piani Terapeutici, e quanto previsto per gestire in sicurezza un farmaco e/o valutarne le caratteristiche e gli 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, III generazione, vaccini terapeutici, test genetici predittivi del rischio di malattia, test genetici predittivi di risposta al farmaco o test farmacogenetici.

La Medicina Generale ritiene che 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. Sono sicuramente più consone alla Medicina Generale la ricerca di tipo osservazionale; la ricerca secondaria, rappresentata da: revisione di esperti, revisioni sistematiche, meta-analisi, HTA e conferenze di consenso; la ricerca 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 importanti le opportunità offerte dai programmi della ricerca indipendente dell'AIFA rivolti, per motivi istituzionali, più agli aspetti clinici e utilizzo dei farmaci, anche se ad oggi appare relativamente modesto il ruolo svolto dalla Medicina Generale.

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

1. La Medicina Generale (o primo livello) deve essere riportata al centro dell'assistenza sanitaria, momento di sintesi ed integrazione di ogni atto specifico, inclusi 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 Medicina Generale soprattutto per quanto riguarda l'uso di farmaci innovativi;
2. Per favorire il processo di riportare il MMG e il PLS al centro dell'assistenza la proposta della Medicina Generale e della Pediatria di Libera Scelta e dei Farmacisti indica la via della convergenza tra nuova assunzione di responsabilità della classe medica.
3. I MMG/PLS 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 la dispensazione.
5. L’AIFA si impegna a predisporre e 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;
 - f. Attuazione di reti di collaborazione tra i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e i farmacisti per favorire la corretta adesione alla terapia farmacologica da parte del paziente;
 - g. Programmi di formazione e aggiornamento professionale finalizzati a garantire un’idonea formazione, anche dei farmacisti, sui farmaci innovativi.
6. L’AIFA predispone controlli centrali sulla prescrizione dei farmaci e sull’appropriatezza d’uso:
- a. Utilizzando le ricette elettroniche ed eventuali PT informatici (*web based*);
 - b. Adottando sistemi e criteri di valutazione condivisi con i MMG e PLS;
 - 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 affinché la Medicina Generale 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 E APPENDICI

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 (Health literacy)
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).
11. Latenza del miglioramento atteso (per alcune terapie, come ad esempio quella antidepressiva, i benefici del trattamento possono anche tardare di alcune settimane).

b) per quelli relativi alla terapia farmacologica

1. via di somministrazione
2. numero dei farmaci
3. quantità di farmaci
4. eccessive restrizioni dietetiche
5. swith terapeutico
6. comparsa di effetti collaterali

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
4. Scetticismo del medico di fronte a prescrizioni fatti da altri (es: specialisti)
5. Mancata revisione periodica del trattamento, soprattutto se complesso (deprescrizione)

d) per quelli relativi al rapporto medico di medicina generale-specialista

1. insufficiente relazione bidirezionale MMG e specialista
2. PDTA non condivisi

e) per quelli relativi al farmacista

1. atteggiamento del farmacista vs la ricetta del MMG (comunicazione verbale e non verbale)
2. collaborazione insufficiente tra MMG e farmacista
3. gestione dei farmaci (switch da brand a generico)
4. dispensazione senza counselling

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/)

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

www.fda.gov › Drugs › Resources for You www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html
www.druginteractioncenter.org/ 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, pimozone, mizolastina.
 - Aumento del rischio di rhabdomiolisi 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 (2015).

Table 2. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anticholinergics				
First-generation antihistamines Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Dimenhydrinate Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Meclizine Promethazine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate	Avoid	Moderate	Strong
Antiparkinsonian agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more-effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Antispasmodics Atropine (excludes ophthalmic) Belladonna alkaloids Clidinium-Chlordiazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid	Moderate	Strong
Antithrombotics				
Dipyridamole, oral short-acting (does not apply to the 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
Anti-infective				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression of bacteria	Low	Strong
Cardiovascular				
Peripheral alpha-1 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

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Central alpha blockers 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 first-line antihypertensive Avoid others as listed	Low	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 severe or recently decompensated heart failure	Avoid in individuals with permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure	High	Strong
Digoxin	Use in atrial fibrillation: should not be used as a first-line agent in atrial fibrillation, because more-effective alternatives exist and it may be associated with increased mortality Use in heart failure: questionable effects on risk of hospitalization and may be associated with increased mortality in older adults with heart failure; in heart failure, higher dosages not associated with additional benefit and may increase risk of toxicity	Avoid as first-line therapy for atrial fibrillation Avoid as first-line therapy for heart failure	Atrial fibrillation: moderate Heart failure: low	Atrial fibrillation: strong Heart failure: strong
Nifedipine, immediate release Amiodarone	Decreased renal clearance of digoxin may lead to increased risk of toxic effects; further dose reduction may be necessary in patients with Stage 4 or 5 chronic kidney disease Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia Amiodarone is effective for maintaining sinus rhythm but has greater toxicities than other antiarrhythmics used in atrial fibrillation; it may be reasonable first-line therapy in patients with concomitant heart failure or substantial left ventricular hypertrophy if rhythm control is preferred over rate control	If used for atrial fibrillation or heart failure, avoid dosages >0.125 mg/d Avoid	Dosage >0.125 mg/d: moderate High High	Dosage >0.125 mg/d: strong Strong Strong
Central nervous system				

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin >6 mg/d Imipramine Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (≤ 6 mg/d) comparable with that of placebo	Avoid	High	Strong
Antipsychotics, first- (conventional) and second- (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (e.g., behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others	Avoid, except for schizophrenia, bipolar disorder, or short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short- and intermediate- acting</i> Alprazolam Eszazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults	Avoid	Moderate	Strong

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<i>Long-acting</i> Clorazepate Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam Diazepam Flurazepam Quazepam	May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep disorders, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and perioperative anesthesia			
Meprobamate	High rate of physical dependence; very sedating	Avoid	Moderate	Strong
Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zolpidem Zaleplon	Benzodiazepine-receptor agonists have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (e.g., delirium, falls, fractures); increased emergency department visits and hospitalizations; motor vehicle crashes; minimal improvement in sleep latency and duration	Avoid	Moderate	Strong
Ergoloid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isosuprine	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong
Endocrine				
Androgens Methyltestosterone Testosterone	Potential for cardiac problems; contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for confirmed hypogonadism with clinical symptoms	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 indicates that vaginal estrogens for the treatment of vaginal dryness are safe and effective; women with a history of breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies are advised to discuss the risk and benefits of low-dose vaginal estrogen (dosages of estradiol <25 μ g twice weekly) with their healthcare provider	Avoid oral and topical patch Vaginal cream or tablets: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for management of dyspareunia, lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Vaginal cream or tablets: moderate	Oral and patch: strong Topical vaginal cream or tablets: weak
Growth hormone	Impact 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, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Insulin, sliding scale	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting; refers to sole use of short- or rapid-acting insulins to manage or avoid hyperglycemia in absence of basal or long-acting insulin; does not apply to titration of basal insulin or use of additional short- or rapid-acting insulin in conjunction with scheduled insulin (i.e., correction insulin)	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	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Avoid	High	Strong
Glyburide	Glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults			
Gastrointestinal				
Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; risk may be greater in frail older adults	Avoid, unless for gastroparesis	Moderate	Strong
Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Proton-pump inhibitors	Risk of <i>Clostridium difficile</i> infection and bone loss and fractures	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (e.g., oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett's esophagitis, pathological hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (e.g., due to failure of drug discontinuation trial or H ₂ blockers)	High	Strong
Pain medications				
Meperidine	Not effective oral analgesic in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid, especially in individuals with chronic kidney disease	Moderate	Strong

Organ System, Therapeutic Category, Drugs	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/d Diclofenac Diffunisal Etozolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or 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 gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3–6 months and in ~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	Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding, peptic ulcer disease, and acute kidney injury in older adults			
Pentazocine	Opioid analgesic that causes CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other opioid analgesic 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 poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable	Avoid	Moderate	Strong
Genitourinary Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate	Strong

The primary target audience is practicing clinicians. The intentions of the criteria are to improve the selection of prescription drugs by clinicians and patients; evaluate patterns of drug use within populations; educate clinicians and patients on proper drug usage; and evaluate health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.
CNS = central nervous system; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

APPENDICE D

Elenco della normativa vigente per la Sperimentazione Clinica

1. Testo integrato DL.vo 178/91 e DL.vo 44/97: Recepimento delle Direttive della Comunità Economica Europea in materia di specialità medicinali.
2. 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
3. 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.
4. 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)
5. 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)
6. Decreto Ministeriale del 19 marzo 1998: criteri per il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali
7. Decreto Ministeriale del 15 settembre 1998: integrazione al Decreto 18 marzo 1998 "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche"
8. 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)
9. Decreto Ministeriale del 20 gennaio 1999: Misure relative all'immissione in commercio e alla sperimentazione clinica dei medicinali contenenti materiali di origine bovina
10. 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
11. 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"
12. Circolare Ministeriale n. 16 del 12 ottobre 1999: Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
13. 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
14. Decreto Dirigenziale del 25 maggio 2000: Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali
15. Circolare Ministeriale n. 15 del 5 ottobre 2000: Aggiornamento della Circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997, relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali

16. 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
17. Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001: Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta
18. Decreto Ministeriale 30 maggio 2001: Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica
19. 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
20. 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.
21. Circolare Ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002: Attività dei Comitati Etici istituiti ai sensi del Decreto Ministeriale 18 marzo 1998
22. Decreto Ministeriale del 8 maggio 2003: Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
23. 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
24. Decreto Ministeriale 17 Dicembre 2004: Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria
25. Decreto Ministeriale 12 Maggio 2006 Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali
26. Decreto Legislativo n. 200 del 6 Novembre 2007 Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali
27. Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007 Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico
28. Determinazione AIFA 20 Marzo 2008 Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci
29. Decreto Ministeriale 7 Novembre 2008 Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 Marzo 1998, recante «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali»; 8 Maggio 2003, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 Maggio 2006, recante «Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali»

30. Determinazione AIFA 23 Dicembre 2008 Autocertificazione dei requisiti minimi delle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'articolo 7, commi 5 e 6, e dell'articolo 8 del Decreto Ministeriale 31 Marzo 2008
31. Decreto Ministeriale 14 Luglio 2009 Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali
32. Decreto Ministeriale 15 Novembre 2011 Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
33. Decreto Ministeriale 12 Aprile 2012 (Titolo II - Capo I art.8) Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (art.8 Importazione di medicinali sperimentali)
34. Determinazione AIFA 20 Settembre 2012 Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica. (Determinazione n.9/2012)
35. Legge 8 Novembre 2012, n.189 Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n.158 recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. Testo del decreto-legge 13 settembre 2012, n.158, coordinato con la legge di conversione 8 novembre 2012, n.189 recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute".
36. Determina AIFA 1/2013 del 7.01.13 Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità Competente all'Agenzia italiana del farmaco
37. Decreto Ministeriale 8 Febbraio 2013 Criteri per la composizione e il funzionamento e di comitati etici.
38. Regolamento n. 536/2014 del 16 Aprile 2014 REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE
39. Decreto del Ministero della Salute del 16 gennaio 2015 Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva
40. Decreto del Ministero della Salute del 27 aprile 2015 Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco
41. Determina n.809 del 2015 Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determina n. 809/2015)
42. Determinazione n. 1709 del 28 dicembre 2015 Aggiornamenti al decreto del Ministero della salute 21 dicembre 2007 recante: «Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico».

43. Determina n. 451 del 2016 Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015. (Determina n. 451).
44. LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3 Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (18G00019) (GU n.25 del 31-1-2018)

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.);
- b. Controllo di gestione della spesa farmaceutica
- c. Rilevare, mediante studi casi-controllo, eventuali correlazioni tra esposizione a farmaci ed eventi avversi;
- d. 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.)
- b. Comprendere, mediante una “fotografia” della realtà, i comportamenti dei MMG nell’affrontare temi di interesse sanitario e sociale prioritario.
- c. 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
- d. Analizzare il profilo e l’incidenza di reazioni avverse ad un farmaco mediante rilevazione attiva strutturata.
- e. Farmacovigilanza attiva
- f. 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 malattia, 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 **prospettici**, condotti mediante rete collaborativa di medici collegati via telematica o secondo metodi di raccolta dati tradizionale, possono avere come obiettivo quello di:

- c. 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.
 - d. Ottenere informazioni indispensabili per usare con appropriatezza i medicinali nelle diverse tipologie di pazienti.
 - e. 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.)
 - f. 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
- b. Valutare il grado di *compliance* del paziente e ottenere informazioni utili per migliorarla.
 - c. 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 guida¹

“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..)²

Possono essere aggiunte informazioni sull’aspetto della forma farmaceutica (esempio: la linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne 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

5. Indicazioni terapeutiche

5.1 Posologia e modo di somministrazione

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

5.2 Controindicazioni

Il paragrafo deve iniziare obbligatoriamente con la seguente frase standard:

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

5.3 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze sugli eccipienti secondo la linea guida¹

5.4 Interazioni con altri medicinali e 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)⁴.

5.5 Gravidanza e allattamento

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

5.6 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)⁴

5.7 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.

5.8 Sovradosaggio

Se opportuno:

“Non sono stati riportati casi di sovradosaggio”

6. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

6.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: codice ATC:

6.2 Proprietà farmacocinetiche

“Assorbimento Distribuzione Metabolismo Eliminazione”

6.3 Dati preclinici di sicurezza

Esempi di frasi previste dalla linea guida²

- *“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”.*

7. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

7.1 Elenco degli eccipienti

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

7.2 Incompatibilità

Esempi di frasi standard previste dalla linea guida²

- *“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”.*

7.3 Periodo di validità

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

7.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Vedere appendice III della linea guida³

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

7.5 Natura e contenuto del contenitore

“È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate”.

7.6 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”.

8. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indirizzo e recapito telefonico

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

10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

11. 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)					
(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>			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: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti			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: specificare In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(S) SOSPETTO (il nome nella nomenclatura internazionale)					
A) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
B) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
C) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
<small>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</small>					
16. 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 RICOMPARSI 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		

