

Prot. n.65435

Frosinone, 31/07/2018

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - II Numero Speciale Luglio 2018

INDICATORI DI APPROPRIATEZZA FARMACEUTICA REGIONALI: DCA 285/2018

1

La Regione Lazio, con DCA 285 del 13 luglio 2018, ha individuato nuovi indicatori ed obiettivi specifici di appropriatezza farmaceutica per alcune classi di farmaci per le quali si registrano elevati consumi. L'intento è quello di migliorare l'appropriatezza prescrittiva, pervenendo così ad una razionalizzazione della spesa, nell'ottica di una garanzia di sostenibilità del sistema pur assicurando ogni opportunità terapeutica ai pazienti.

Indicatore	Classe Terapeutica	Obiettivo
1	Inibitori di Pompa Protonica (ATC A02BC)	UP*/Assistibili Pesati = 27
2	ACE inibitori (ATC C09AA) e Antagonisti dell'Angiotensina II non associati (ATC C09CA)	Assistiti trattati con Principi Attivi a costo/DDD più basso
3	Olmesartan e Amlodipina in associazione fissa (ATC C09DB02) o in associazione estemporanea	Best practice regionale: spesa procapite 1,21 €
4	Colecalciferolo uso orale (ATC A11CC05)	Utilizzo confezionamento con costo/DDD più basso Spesa procapite 3,15 €
5	Aderenza e uso occasionale al trattamento con Statine (ATC C10AA)	Aderenza al trattamento = 80%
6	Eparine a Basso Peso Molecolare (ATC B01AB)	Riduzione trattamenti superiori a 45 gg. su totale trattati
7	Fattori di crescita granulocitari (ATC L03AA)	Utilizzo farmaco short acting 90% (80% Filgrastim e 10% Lenograstim) e 10% farmaco long acting (forme pegilate)
8	Fattori di crescita eritrocitari (ATC B03XA)	Valutazione costo/terapia

*Unità Posologiche

Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

1

Target n. 1: Inibitori di Pompa Protonica (ATC A02BC)

In continuità con quanto previsto nel DCA 245/2017, secondo quanto previsto nelle Note AIFA 1 e 48, viene confermato come obiettivo la prescrizione in appropriatezza di 27 Unità Posologiche per Assistibile pesato nell'anno.

NOTA AIFA 1	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Esomeprazolo (A02BC05) ✚ Lansoprazolo (A02BC03) ✚ Omeprazolo (A02BC01) ✚ Pantoprazolo (A02BC02)* 	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB); • in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi; <p>purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; • concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici; • età avanzata
NOTA AIFA 48	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Esomeprazolo (A02BC05) ✚ Lansoprazolo (A02BC03) ✚ Omeprazolo (A02BC01) ✚ Pantoprazolo (A02BC02) ✚ Rabeprazolo (A02BC04) 	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): <ul style="list-style-type: none"> - ulcera duodenale o gastrica positive per <i>Helicobacter pylori</i> (Hp); - per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; - ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio); - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio). • Durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno: <ul style="list-style-type: none"> - sindrome di Zollinger-Ellison; - ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante; - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

*In Nota 1 è prescrivibile Pantoprazolo 20 mg

Nei trattamenti superiori a 14 giorni, sarebbe preferibile utilizzare il confezionamento da 28 unità che, rispetto a due confezioni da 14 unità, ha un costo inferiore del 25%, come riportato nella tabella seguente:

Inibitore di pompa	Unità per confezione	Prezzo di riferimento regionale	Costo terapia 28 unità
Basso dosaggio	14 cpr	3,09	6,18
Basso dosaggio	28 cpr	4,64	4,64
Alto dosaggio	14 cpr	5,63	11,26
Alto dosaggio	28 cpr	8,45	8,45

Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

OBIETTIVO 2018 IPP

UP/Assistibile pesato = 27

Esempio di calcolo delle UP prescrivibili

27 UP x 1000 (assistibili pesati) = 27.000 UP (unità posologiche) in un anno

27.000 UP = ~1.900 confezioni da 14 cpr/anno o ~950 confezioni da 28 cpr/anno

1.900/12 mesi = 158 confezioni da 14 cpr/mese

950/12 mesi = 79 confezioni da 28 cpr/mese

	500 Assistibili pesati	500-1000 Assistibili pesati	1000-1500 Assistibili pesati
n. Confezioni mese	< 80	80-160	160-240

3

Per quel che concerne i dati relativi al I Trimestre 2018 sugli Inibitori di Pompa, è evidente che si è ancora lontani dal target fissato dalla Regione Lazio. I dati mostrano, inoltre, una certa variabilità territoriale con il Distretto C che presenta il minor scostamento dall'obiettivo posto pari, a 6,75 UP/Ass.pes calcolato nel periodo. Al contrario, il più alto scostamento è presente nel Distretto D:

Obiettivo target 1	Inibitori di Pompa Protonica (A02BC)						
	Anno di spedizione:	2018	Trimestre:	1			
ASL FROSINONE							
Descrizione	Spesa Netta *	Unit posologiche	DDD Consumate	Assistiti pesati	UP/Assistiti pesati	Differenza target obiettivo 27	Prolazione per periodo selezionato Target 6.75
NON PRESENTE**	5.738	20.524	15.216				
FR A	178.727	658.672	469.447	87.548	7,52	-19,48	0,77
FR B	378.409	1.463.434	1.025.672	186.282	7,86	-19,14	1,11
FR C	202.441	762.832	541.426	106.288	7,18	-19,82	0,43
FR D	265.758	1.012.970	689.966	117.017	8,66	-18,34	1,91
Totale ASL	1.031.073	3.918.432	2.741.727	497.134	7,88	-19,12	1,13

* Valore ottenuto elaborando l'importo netto della ricetta presente sul flusso DEM/art.50

** Il distretto "NON PRESENTE" comprende gli specialisti e tutti i ricettari in carico alla ASL ma non assegnati ai medici.

Fonte Dati: LazioCrea

3

Target n. 2: ACE Inibitori (C09AA) e Antagonisti dell'Angiotensina II non associati (C09CA)

A livello nazionale (2017), i farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresentano la seconda categoria a maggior spesa pubblica (costo/procapite = 53,63 €), seppur in leggera diminuzione rispetto al 2016 (3,1%) probabilmente dovuto ad una diminuzione dei prezzi. (Rapporto Osmed 2017).

Sia nella categoria terapeutica degli ACE inibitori che in quella degli Antagonisti dell'Angiotensina II, la maggior parte dei principi attivi hanno perso la copertura brevettuale e a livello regionale la spesa netta media per assistito trattato nel 2017 per le due categorie di farmaci è stata la seguente:

Classe terapeutica	Spesa/assistito
ACE inibitori (C09AA)	€ 42,74
Antagonisti dell'Angiotensina II (C09CA)	€ 68,46

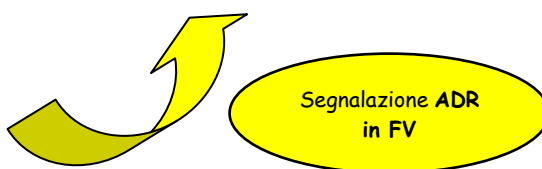
Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

La Regione Lazio ha inserito nel nuovo DCA un obiettivo specifico per tali farmaci, riprendendo ed aggiornando quanto già esposto nel DCA 24/2010.

Il trattamento dell'ipertensione nei pazienti naive dovrebbe essere iniziato con un ACE inibitore e la prescrizione, in base alle indicazioni terapeutiche autorizzate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), effettuata prediligendo il principio attivo con il miglior rapporto costo/DDD, che risulta essere il Ramipril, secondo quanto esposto nella tabella seguente:

L'eventuale cambio di terapia a favore di un Antagonista dell'Angiotensina, va riservato ai pazienti che non rispondono dopo un periodo congruo di trattamento con un ACE inibitore o che manifestino una intolleranza o eventuali reazioni avverse (ADR), anche già note, le quali dovranno essere comunemente opportunamente segnalate al Responsabile di Farmacovigilanza nei modi di legge. Anche nel caso della scelta del Sartano, si dovrebbe tener conto dei farmaci a minor costo/DDD, ovvero Telmisartan e Candesartan:

ACE inibitori C09AA	Spesa netta/DDD		Antagonisti Angiotensina II C09CA	Spesa netta/DDD	
Ramipril	€ 0,07	Naive	Telmisartan	€ 0,11	60%
Enalapril	€ 0,11		Candesartan	€ 0,12	
Quinapril	€ 0,12		Valsartan	€ 0,14	
Lisinopril	€ 0,13		Irbesartan	€ 0,17	
Benazepril	€ 0,16		Losartan	€ 0,24	
Perindopril	€ 0,16		Olmesartan	€ 0,26	
Captopril	€ 0,17		Eprosartan	€ 0,61	
Fosinopril	€ 0,22				
Trandolapril	€ 0,27				
Zofenopril	€ 0,32				
Cilazapril	€ 0,33				
Delapril	€ 0,34				



Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

I consumi espressi in DDD per i due Sartani a minor costo/DDD risulta essere inferiore al 32%, mentre l'obiettivo posto nel DCA 285/2018 fissa un consumo di questi due principi attivi pari ad **almeno il 60% sul totale dei Sartani**.

Target n. 3: Olmesartan e Amlodipina trattamenti in associazione fissa (ATC C09DB02) o in associazione estemporanea

Già nel DCA 245/2017 era presente un obiettivo specifico relativo all'utilizzo dell'associazione fissa Olmesartan+Amlodipina. Essendosi verificato un progressivo aumento degli assistiti trattati e della relativa spesa per questa categoria di farmaci, l'obiettivo è riproposto anche per il 2018.

Da quanto evidente nella tabella seguente, qualora fosse necessaria la prescrizione di Olmesartan ed Amlodipina in associazione, **andrebbe considerata l'associazione estemporanea, per la quale la spesa netta per 28 giorni di terapia è inferiore di oltre 10 € rispetto all'associazione preconstituita.** Questo, ovviamente, pur non comportando una variazione della terapia per i pazienti, porterebbe ad una riduzione della spesa (tab.pg.successiva).

Si ricorda, inoltre, che potendo rappresentare, l'associazione fissa, una strategia per una migliore aderenza terapeutica in alcune categorie di pazienti, sono disponibili alternative come ad esempio, l'associazione fissa Valsartan+Amlodipina (ATC C09DB01), il cui costo risulta essere sovrapponibile a quello dei singoli principi attivi in associazione estemporanea.

Principi attivi	Dosaggio	Prezzo Pubblico - Prezzo rimborso SSN €	
Olmesartan medoxomil	10 mg	5,83	
	20 mg	8,17	
	40 mg	8,17	
Amlodipina besilato	5 mg*	3,74	
	10 mg**	3,26	
ASSOCIAZIONI			
Principi attivi	Dosaggio	Prezzo associazione preconstituita***	Prezzo associazione estemporanea
Olmesartan + Amlodipina	20 mg + 5 mg	24,03	11,91
	40 mg + 5 mg	24,03	11,91
	40 mg + 10 mg	26,32	14,69

* Confezione da 28 cpr

** Confezione da 14 cpr

*** Brevetto non scaduto; Prezzo al pubblico estrapolato dalla banca dati

Per il calcolo dei costi dei singoli principi attivi e delle associazioni estemporanee sono stati utilizzati i prezzi di riferimento presenti nella Lista di trasparenza AIFA del 16/07/2018

Qualora fosse ravvisata da parte dei clinici la necessità di prescrizione dell'associazione preconstituita per Olmesartan ed Amlodipina, questa potrà essere effettuata attraverso la compilazione da parte di Specialisti, contestualmente alla ricetta SSR, della "Scheda Regionale per la Prescrizione di Olmesartan + Amlodipina (associazione fissa)" all'atto di dimissione ospedaliera o in seguito a prestazione ambulatoriale, con conseguenziale distribuzione diretta ASL per il primo ciclo di terapia, in caso di dimissione.

Andando ad analizzare l'andamento della spesa per l'associazione fissa nelle diverse ASL territoriali della Regione Lazio nell'anno 2017, si evidenzia una differenza prescrittiva tra le diverse realtà regionali, da cui emerge un ricorso superiore alla media regionale dell'associazione preconstituita nel territorio della ASL di Frosinone:

ASL	Spesa procapite €	Obiettivo 2018
ASL Viterbo	1,32	SPESA PROCAPITE 1,21 €
ASL Rieti	1,31	
ASL Latina	1,81	
ASL Frosinone	1,87	
ASL Roma 1	<u>1,21</u>	
ASL Roma 2	1,39	
ASL Roma 3	1,23	
ASL Roma 4	1,39	
ASL Roma 5	1,95	
ASL Roma 6	1,58	
Regione Lazio	1,48	

Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

Pertanto, la Regione Lazio nel DCA 285/2018, tenendo conto dei dati sopra menzionati, si pone **per l'associazione fissa Olmesartan + Amlodipina come obiettivo, il raggiungimento del Target prescrittivo pari a 1,21 € procapite assistibile** (best practice regionale - anno 2017).

Nel 2017 la ASL di Frosinone ha registrato uno dei valori più elevati per la spesa procapite (1,87 €) per tali fattispecie. Dall'analisi dei dati di consumo nel I Trimestre 2018 è evidente che si è ancora lontani, in presenza di un incremento dei consumi, rispetto all'obiettivo atteso di riduzione degli stessi rispetto all'anno precedente:

Olmesartan e Amlodipina in associazione fissa (C09DB02)						
Anno di spedizione: 2018		Trimestre: 1				
Descrizione	Spesa Netta *	DDD Totali	Quantit erogata	Quantit erogata 2016	% Variazione 2016	Differenza target obiettivo -90%
ASL VITERBO	116.281	149.128	5.326	3.597	48,1%	138,1%
ASL RIETI	54.773	68.040	2.430	2.093	16,1%	106,1%
ASL LATINA	267.799	348.544	12.448	9.284	34,1%	124,1%
ASL FROSINONE	208.538	270.480	9.660	9.342	3,4%	93,4%
ASL RM 1	352.551	467.964	16.713	13.945	19,8%	109,8%
ASL RM 2	490.321	640.332	22.869	17.101	33,7%	123,7%
ASL RM 3	198.290	257.460	9.195	7.088	29,7%	119,7%
ASL RM 4	106.437	135.100	4.825	3.921	23,1%	113,1%
ASL RM 5	236.573	303.744	10.848	8.651	25,4%	115,4%
ASL RM 6	225.346	295.820	10.565	8.053	31,2%	121,2%
Totale Regione **	2.256.908	2.936.612	104.879	83.075	26,25%	116,2%

* Valore ottenuto elaborando l'importo netto della ricetta presente sul flusso DEMar.60

** Il prospetto non considera i valori delle Aziende non territoriali. I valori riferiti alla voce "Totale Regione" sono quindi la somma di quelli delle sole ASL

Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

Target n. 4: Colecalciferolo uso orale (ATC A11CC05)

La prescrizione di Colecalciferolo (già obiettivo DCA 245/2017), ha mostrato negli ultimi anni un progressivo aumento per quel che riguarda i consumi.

L'Azienda ASL di Frosinone ha già da tempo iniziato un percorso di informazione per un'appropriata prescrizione della Vitamina D, attraverso la pubblicazione di un Farmainforma Numero Speciale "Vitamina D, stati carenziali, in gravidanza, nell'osteoporosi (Nota AIFA 79)" dell'Aprile 2017, la redazione di due note aziendali (Prot. n. 58670 del 07/07/2017 - Prot. n. 68803 del 09/08/2017) e la trattazione del tema specifico nell'Evento ECM nel Dicembre 2017 rivolto a MMG, Specialisti e Farmacisti.

Per una corretta prescrizione della Vitamina D in Prevenzione e Trattamento si riportano di seguito le Indicazioni Autorizzate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto:

7

PREVENZIONE DELLA CARENZA DI VITAMINA D
<p>La somministrazione preventiva di Vitamina D è consigliata in tutte le condizioni caratterizzate da maggior rischio di carenza o da aumentato fabbisogno. In particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ in maniera sistematica nel neonato (in particolare nel prematuro, nel lattante, nella donna in gravidanza (ultimo trimestre) e nella donna che allatta alla fine dell'inverno e in primavera, nel soggetto anziano, eventualmente nel bambino e nell'adolescente se l'esposizione solare è insufficiente; ➤ nelle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • scarsa esposizione solare o intensa pigmentazione cutanea, regime alimentare squilibrato (povero di calcio, vegetariano, ecc.), patologie dermatologiche estese o malattie granulomatose (tubercolosi, lebbra, ecc.); • soggetti in trattamento con anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, primidone);* • soggetti in trattamento con terapie corticosteroidi a lungo termine; • patologie digestive (malassorbimento intestinale, mucoviscidosi o fibrosi cistica); • insufficienza epatica.
TRATTAMENTO DELLA CARENZA DI VITAMINA D
<p>La carenza di Vitamina D deve essere accertata clinicamente e/o con indagini di laboratorio. Il trattamento è teso a ripristinare i depositi di vitamina D e sarà seguito da una terapia di mantenimento se persiste il rischio di carenza, ad un dosaggio di Vitamina D idoneo alla prevenzione (vedi sopra "Prevenzione della carenza di vitamina D"). Nella maggior parte dei casi è consigliabile non superare, in fase di trattamento, una dose cumulativa di 600.000 U.I. all'anno, salvo diverso parere del medico.</p>

*Per aumento del catabolismo della Vitamina D

A livello nazionale, il Colecalciferolo è stato uno tra i principi attivi a maggiore variazione di spesa convenzionata rispetto al 2016 (+22%) con una spesa procapite pari a 3,15 €. A livello regionale, l'incremento di spesa verificatosi è stato più consistente, con una variazione rispetto al 2016 del 32% ed una spesa procapite di 3,83 €. Anche nella Provincia di Frosinone la spesa procapite non è in linea con il valore nazionale (3,56 €), anche se risulta essere comunque inferiore rispetto al valore medio regionale. Pertanto, nel DCA 285/2018 il Colecalciferolo rappresenta, in continuità con il DCA 245/2017, uno degli Indicatori di appropriatezza farmaceutica fissati dalla Regione. Rispetto al precedente DCA, dove si riteneva raggiunto il Target se almeno il 70% delle DDD totali veniva garantito con la formulazione a costo/DDD più basso, **nel nuovo Decreto l'obiettivo proposto è il riallineamento a livello regionale alla spesa procapite nazionale pari a 3,15 €**. Nel caso in cui il trattamento preveda la somministrazione di bassi dosaggi, per quanto riguarda le formulazioni orali, sarebbe preferibile utilizzare il flacone multidose con contagocce da 100.000 UI/10 ml (durata dopo la prima apertura di 5 mesi ed irrilevanti quantità di farmaco inutilizzabile), il quale presenta un costo/DDD medio inferiore rispetto ai flaconcini monodose da 25.000 e 50.000 UI. La Regione Lazio ha, inoltre, previsto una **"Scheda Regionale per la Prescrizione di Colecalciferolo uso orale in pazienti adulti"** che

7

dovrà essere compilata dagli Specialisti all'atto della dimissione ospedaliera o in seguito a prestazione ambulatoriale, al fine della successiva prescrizione da parte del MMG, con conseguenziale distribuzione diretta ASL per il primo ciclo di terapia, in caso di dimissioni.

Da quanto sopra esposto, si evince che la Regione Lazio non prevede una riduzione assoluta nella prescrizione del Colecalciferolo, bensì una migliore appropriatezza prescrittiva e un impiego di risorse, attraverso il ricorso alle formulazioni che presentino un costo/DDD inferiore, nonché nel rispetto dei limiti posologici indicati nel RCP.

A tal fine, per facilitare una prescrizione appropriata del Colecalciferolo, si riporta la Tabella seguente, nella quale sono riportati i dosaggi massimi previsti nella Prevenzione e nel Trattamento della carenza di Vitamina D ed i relativi costi:

Costo	100.000 UI gocce/os									
5,42 €	Prevenzione	Gocce die	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno	Trattamento	Gocce die	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno
B	1.000 UI/die	4	180	2	10,84	4.000 UI/die	16	150	6	32,52
DG	1.000 UI/die	4	90	1	5,42	1.000 UI/die	4	90	1	5,42
A	2.000 UI/die	8	180	4	21,68	10.000 UI/die	40	60	6	32,52

Costo	25.000 UI 2 flaconi/os									
8,10 €	Prevenzione	Flaconi mese	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno	Trattamento	Flaconi mese	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno
B	25.000 UI/mese	1	180	6	24,0	25.000 UI/settim	4	180	24	97,2
DG	25.000 UI/mese	1	90	3	16,2	25.000 UI/mese	1	90	3	16,2
A	50.000 UI/mese	2	180	12	48,0	50.000 UI/settim	8	90	24	97,2

Costo	50.000 UI 2 flaconi/os									
15,34 €	Prevenzione	Flaconi	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno	Trattamento	Flaconi mese	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno
B	50.000 UI/mese	1	180	3	30,68	50.000 UI/settim.	4	90	12	92,04
DG	100.000 UI/mese	2	90	2	15,34	100.000 UI/mese	2	90	2	15,34
A	100.000 UI/mese	2	180	6	46,02	50.000 UI/settim	4	90	12	92,04

Costo	100.000 UI 6 fiale im/os									
4,00 €	Prevenzione	Fiale	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno	Trattamento	Fiale mese	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno
B	100.000UI / 4 mesi	1	360	3	4	100.000 UI/mese	1	180	6	4
DG	100.000 UI / mese	1	90	1	4	100.000 UI/mese	1	90	1	4
A	100.000 UI/ 2 mesi	1	360	6	4	100.000 UI/mese	2	90	6	4

Costo	300.000 UI 2 fiale im/os									
3,50 €	Prevenzione	Fiale	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno	Trattamento	Fiale mese	Durata giorni	Totale flaconi	Costo anno
B	300.000 UI	1	360	1	3,5	300.000 UI	1	90	2	3,5
A	300.000 UI	1	360	2	3,5	300.000 UI	1	45	2	3,5

B	Bambini - adolescenti < 18 aa.
DG	Donne gravidanza - 3 trim.
A	Adulti e anziani alto rischio

OBIETTIVO 2018
SPESA PROCAPITE = 3,15 €

Target n. 5: Aderenza ed uso occasionale con Statine

La Nota AIFA 13 stabilisce i criteri per la rimborsabilità dei Farmaci ipolipemizzanti per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. La Nota 13, aggiornata nel 2014, stratificando i pazienti a seconda del rischio, stabilisce il relativo target terapeutico di C-LDL da raggiungere:

- Rischio medio (target di C-LDL < 130 mg/dl)
- Rischio moderato (target di C-LDL < 115 mg/dl)
- Rischio alto (target di C-LDL < 100 mg/dl)
- Rischio molto alto (target di C-LDL < 70 mg/dl e/o riduzione di almeno il 50% del C-LDL).

Identifica, inoltre, il trattamento di prima scelta per la terapia d'ingresso e ribadisce la necessità di assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione una eventuale sostituzione. L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali.

9

Dosi in mg di statina per raggiungere riduzioni C-LDL rispetto al basale											
Riduzione%	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-45%	46-50%	51-55%	56-60%	61-65%	66-70%	70-75%
Pravastatina		20	40								
Fluvastatina	20	40	80								
Lovastatina	10	20	40	80							
Simvastatina		10	20	40	80						
Atorvastatina			10	20	40	80					
Rosuvastatina				5	10	20	40				
Ezetimibe-Simvastatina						10/10	10/20	10/40	10/80		
Ezetimibe-Atorvastatina							10/10	10/20	10/40	10/80	
Ezetimibe-Rosuvastatina								10/5	10/10	10/20	10/40

La Nota 13 ribadisce che l'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale, così come la modifica dello stile di vita (alimentazione, attività fisica, fumo). Da indagini di farmacoutilizzazione risulta invece che la prescrizione delle statine avvenga per un limitato numero di giorni all'anno per paziente. Una strategia di questo tipo comporta solo costi elevati senza vantaggi dimostrati per il paziente. Secondo il Rapporto Osmed, sono definiti aderenti al trattamento con terapie croniche i pazienti che assumono la terapia per almeno l'80 % del periodo di trattamento.

In continuità con il DCA 245/2017, la Regione Lazio conferma il Target relativo all'aderenza e all'uso occasionale con le Statine, considerando raggiunto l'obiettivo se i pazienti non aderenti alla terapia risultano essere al massimo il 20% sul totale dei pazienti con almeno una prescrizione di farmaco.

OBIETTIVO 2018 STATINE	ADERENZA AL TRATTAMENTO = 80%
-------------------------------	--------------------------------------

9

Target n. 6: Eparine a basso peso molecolare - EBPM (ATC B01AB)

In continuità con il DCA 245/2017, è stato confermato **l'Indicatore Target specifico per le Eparine a Basso Peso Molecolare, che prevede la riduzione dell'uso superiore ai 45 giorni consecutivi, non giustificato da Evidenced-Based Medicine, se non in rari casi documentati.**

A Luglio 2018 è stato pubblicato un Numero Speciale di Farmainforma nel quale si affronta il tema dell'appropriatezza prescrittiva delle EBPM, alla luce dell'arrivo del biosimilare dell'Enoxaparina e della pubblicazione del documento "Appropriatezza prescrittiva per le Eparine a Basso Peso Molecolare - EBPM - e Fondaparinux" della Regione Lazio, cui si rimanda per ulteriori approfondimenti. Nelle Linee di indirizzo regionali, per la prescrizione delle EBPM, secondo le indicazioni autorizzate in RCP e la cui erogazione avviene attraverso la Farmaceutica Convenzionata o in Distribuzione Per Conto, risulta evidente che la durata del trattamento non può superare i 45 giorni di terapia. Diverse risultano essere le prescrizioni ai sensi della Legge 648/96 che possono anche superare i 45 giorni consecutivi di terapia, ma che comunque prevedono la prescrizione solo da parte di Specialisti di strutture pubbliche o private accreditate e l'erogazione esclusiva attraverso le ASL di residenza dei pazienti (Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio; Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K per manovre chirurgiche e/o invasive; Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio KHORANA >3).

Rispetto allo scorso anno, a livello aziendale si è assistito ad una riduzione dei trattamenti superiori a 45 giorni delle EBPM. Ciò conferma che tutte le azioni poste in essere, relativamente all'appropriatezza prescrittiva delle EBPM, sta indirizzando nella corretta direzione, anche attraverso la corretta canalizzazione delle prescrizioni.

OBIETTIVO 2018 EBPM

RIDUZIONE TRATTAMENTI > 45 gg

Target n. 7: Fattori di Crescita Granulocitari - G-CSF (ATC L03AA)

In Italia risultano commercializzate 8 specialità medicinali appartenenti alla classe dei fattori di crescita mieloidi (G-CSF). In particolare, esistono 4 diverse formulazioni dei G-CSF:

- 1) il Filgrastim, di cui esistono 4 biosimilari e 1 originator (Granulokine, Nivestim; Accofil, Tevagrastim, Zarzio);
- 2) il Lenograstim, che è la forma glicosilata del filgrastim (Myelostim, Granocyte);
- 3) il Pegfilgrastim, che è la forma pegilata del filgrastim (Neulasta);
- 4) il Lippegfilgrastim, ovvero la forma glicopegilata di filgrastim.

In generale, dall'analisi delle indicazioni autorizzate riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle specialità considerate, emerge che le 5 indicazioni del filgrastim originator sono perfettamente sovrapponibili a quelle dei filgrastim biosimilari e soddisfano la maggior parte delle indicazioni al trattamento, come mostrato nella tabella a pagina seguente:

Indicazioni	Principio attivo (Nome commerciale)								
	Granulokine* ATC L03AA02	Nivestim** ATC L03AA02	Accofil** ATC L03AA02	Tevagrastim** ATC L03AA02	Zarzio** ATC L03AA02	Myelostim* ATC L03AA10	Granocyte* ATC L03AA10	Neulasta* ATC L03AA13	Lonquex* ATC L03AA14
Profilassi della neutropenia febbrile da chemioterapia	X	X	X	X	X	X ^a		X ^b	X ^b
Profilassi della neutropenia in seguito a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo	X	X	X	X	X	X ^a			
Mobilizzazione di cellule staminali periferiche	X	X	X	X	X	X ^a			
Neutropenia congenita	X	X	X	X	X				
Neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali	X	X	X	X	X				

* Originator -

** Biosimilare

a Esclusi bambini 0-2 anni

b Solo popolazione adulta

11

A livello regionale, il 90% dei PT online per i G-CSF riguardano la Profilassi della neutropenia febbrile da chemioterapia. Nel Periodo Ottobre 2017-Marzo 2018, rispetto al 2017, si è assistito ad una diminuzione della spesa per questa classe terapeutica, dovuto ad una riduzione del consumo di Lenograstim ed un aumento dei trattamenti con Filgrastim, come evidente in tabella:

Principio Attivo	% Assistiti 2017	% Assistiti Ottobre 2017-Marzo 2018
Filgrastim	52%	57%
Lenograstim	20%	16%
Pegfilgrastim	18%	19%
Lipefilgrastim	10%	8%

Principio Attivo	Specialità Medicinale	Prezzo Gare Regionali
Filgrastim	Accofil 30 MUI	€ 4,5
	Nivestim 48 MUI	€ 10,9
Lenograstim	Myelostim 34	€ 66
Pegfilgrastim	Neulasta 6 mg	€ 627
Lipefilgrastim	Lonquex 6 mg	€ 623

Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

In considerazione delle notevoli differenze di costo/terapia per questa classe di farmaci, la Regione Lazio pone come obiettivo per questo specifico target la prescrizione del Farmaco Short Acting pari al 90%, di cui l'80% rappresentato dal Filgrastim e il 10% dal Lenograstim. Il restante 10% può essere destinato ai farmaci Long Acting, ovvero alle forme pegilate, come di seguito schematizzato:

OBIETTIVO 2018	Principio Attivo	Assistiti %
	Filgrastim	80%
	Lenograstim	10%
	Pegfilgrastim + Lipefilgrastim	10%

Fonte: DCA Regione Lazio n. 285/2018

11

Ai clinici prescrittori viene affidato il fondamentale compito di effettuare un'appropriatezza valutazione del rapporto costo/terapia, i quali, pur salvaguardando l'opportunità terapeutica dei pazienti e prescrivendo secondo le indicazioni autorizzate in RCP, dovranno valutare il ricorso alla terapia meno costosa, quale opportunità per la sostenibilità del sistema.

Target n. 8: Fattori di Crescita Eritrocitari - ESA (ATC B03XA)

La Regione Lazio ha introdotto come nuovo target ai fini dell'appropriatezza prescrittiva i Fattori di Crescita Eritrocitari, di cui in Italia esistono 6 diverse formulazioni:

1. Epoetina alfa, di cui esistono 1 biosimilare e 1 originator (Eprex, Binocrit);
2. Epoetina zeta, biosimilare dell'originator dell'epoetina alfa (Retacrit);
3. Epoetina beta (Neorecormon);
4. Epoetina teta (Eporatio);
5. Darbepoetina alfa (forma a maggior glicosilazione rispetto all'epoetina alfa) (Aranesp);
6. Metossipolietilenglicole - forma peghilata epoetina beta - (Mircera).

Dall'analisi delle indicazioni autorizzate riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto, emerge che le quattro indicazioni dell'epoetina alfa originator sono perfettamente sovrapponibili a quelle dei biosimilari dell'epoetina alfa (quindi anche di epoetina zeta), come indicato nella tabella a pagina seguente:

Indicazioni	Principio attivo (Nome commerciale)						
	Eprex*	Binocrit**	Retacrit**	Eporatio* 1	Neorecormon*	Aranesp*	Mircera*
Treatmento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) : • in pz. adulti e pediatrici di età compresa tra 1 e 18 anni in emodialisi e in pz. adulti in dialisi peritoneale. • in pz. adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi per il trattamento dell'anemia grave di origine renale, accompagnata da sintomi clinici nei pazienti.	X	X	X	X ^a	X	X	X ^a
Treatmento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pz. adulti in chemioterapia per tumori solidi , linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia)	X	X	X	X ^b	X ^b	X ^b	
Pz. adulti in programma di predonazione per aumentare la quantità di sangue autologo. Il trattamento è indicato solo in pz. con anemia di grado moderato (concentrazioni di Hb tra 10-13 g/dl, nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richiede un elevato quantitativo di sangue	X	X	X		X		
Pz. adulti, che non presentino carenze di ferro, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore , ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione, per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneico. L'uso deve essere limitato a pazienti con anemia di grado moderato, per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata	X	X	X				

* Originator - ** Biosimilare - a Solo Popolazione adulta - b Solo NON MIELOIDI

La possibilità di poter utilizzare il farmaco biosimilare in questa categoria di farmaci rappresenta una interessante opportunità prescrittiva.

Come già approfondito nei Farmainforma Numero Speciale del Maggio 2018 (approvato dalla Commissione del PTOTA nella seduta del 22 maggio 2018) e Numero Speciale del Luglio 2018, i biosimilari sono ormai considerati dall'AIFA come prodotti intercambiabili con i rispettivi originator di riferimento, sia per i pazienti naïve che per i pazienti già in cura.

Come mostrato nella tabella seguente, per questa categoria di farmaci esiste una notevole differenza per quel che concerne i costi:

FARMACO	COSTO*
Darbepoetina (Aranesp)	€ 1,18/mcg
Metossipolietilenglicole-epoetina (Mircera)	€ 1,0/mcg
Epoetina beta (Neorecormon)	€ 0,00235/UI
Epoetina teta	€ 0,00190
Epoetina alfa originator (Eprex)	€ 0,00298/UI
Epoetina zeta (Retacrit)	€ 0,00115/UI
Epoetina alfa biosimilare	€ 0,00123/UI

* Prezzi da aggiudicazione Gare regionali

Pertanto, **la Regione** in considerazione della sostanziale sovrapposibilità tra originator e biosimilari e tenendo conto delle notevoli differenze di costo/terapia per tali farmaci, **affida ai clinici prescrittori, nell'ambito della scelta terapeutica ritenuta più idonea per il paziente, il compito di valutare all'atto della prescrizione il rapporto costo/efficacia prediligendo ove possibile il farmaco con il miglior rapporto costo/terapia.**

Sarebbe attesa una diminuzione della spesa procapite per questa categoria di farmaci, correlata ad una razionale e sostenibile scelta a favore del biosimilare, ove percorribile a giudizio del clinico, in tutte le indicazioni alla prescrizione (Emodialisi - Insufficienza renale in pre-dialisi - Onco-Ematologia).

Si ricorda, infine, che la Commissione PTOTA Aziendale ha approvato un "Modulo di Richiesta ESA" in Emodialisi, nel quale il clinico prescrittore dovrà indicare i valori dei depositi di Ferro ai fini di una migliore eritropoiesi a parità di ESA utilizzato. Difatti, solo in presenza di un appropriato deposito di ferro tali farmaci possono esplicare il loro effetto. Contrariamente, si rischia di aumentare la posologia di EPO senza ottenere il risultato atteso, consolidando così sostanzialmente uno spreco di risorse.

Inoltre, le attuali Linee Guida K-DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) consigliano un target di Hb da 11 a 12 g/dL e di non superare i 13 g/dL, in quanto target più elevati di Hb non presentano un outcome favorevole e potrebbero risultare potenzialmente dannosi.

Si riporta di seguito una Tabella in cui viene effettuata una simulazione dei costi/settimana per il trattamento dell'anemia (Hb <10g/dL) nei pazienti in chemioterapia antitumorale, utile anche per un'appropriata prescrizione degli ESA nelle altre indicazioni autorizzate in RCP e per altre posologie (valutando i costi ad UI o mcg), al fine di un'attenta valutazione del rapporto costo/efficacia:

TABELLA SIMULAZIONE COSTI /SETTIMANA - PESO MEDIO 70 KG

TRATTAMENTO DELL'ANEMIA (Hb < 10 g/dl) nei pazienti con chemioterapia antitumorale
(Fattore conversione Darboepoietina a Vs Epoietina a = 1mcg Darbo = 200 UI Epo a) *

ESA		ARANESP (Darbopoietina) € 1.18/mcg	EPREX (Epoietina a) € 0.00298/UI	NEORECORMON (Epoietina β) € 0.00235/UI	EPORATIO (Epoietina Teta) € 0.0019/ UI	BINOCRIT (Epoietina a) € 0.00123/UI	RETACRIT (Epoietina Z) € 0,00115/UI
Terapia 1 ^a linea	Posologia	150 mcg (2,25 mcg/kg)	30.000 UI (150 UI/kg x 3 o 450 UI/kg)	30.000 UI (450 UI/kg)	20.000 UI	30.000 UI (150 UI/kg X 3 o 450 UI/kg)	30.000 UI (150 UI/kg X 3 o 450 UI/kg)
	Costo/ settimana	€ 177	€ 90	€ 71	€ 38	€ 37	€ 35
Terapia 2 ^a linea	Posologia		60.000 UI	60.000 UI	40.000 UI	60.000 UI	60.000 UI
	Costo/ settimana		€ 169	€ 141	€ 76	€ 74	€ 69
Terapia 3 ^a linea	Posologia				60.000 UI		
	Costo/ settimana				€ 114		

*Analisi delle indicazioni terapeutiche riportate negli RCP degli ESA commercializzati

** Terapia di 2^a linea: se l'incremento di Hb è inferiore a 1 gr/dL, si tratta per 4 settimane a dosaggio doppio.

DCA n. 245/2018:

Linee di indirizzo per i farmaci equivalenti utilizzati nell'ipercolesterolemia

Nel 2018 sono entrate in Lista di Trasparenza AIFA sia la Rosuvastatina (ATC C10AA07) che l'Ezetimibe (ATC C10AX09). L'Ezetimibe è un farmaco ipocolesterolemizzante rimborsabile in monoterapia, esclusivamente in caso di intolleranza alle statine, nelle condizioni in cui l'ipercolesterolemia non sia corretta dalla sola dieta o nell'ipercolesterolemia poligenica e nell'iperlipidemia indotta da farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi. Nel caso in cui il target di colesterolo LDL non venga raggiunto con le statine ad alta potenza ed alla dose massima tollerata, allora la Nota 13 prevede l'aggiunta di Ezetimibe in associazione estemporanea o preconstituita.

Nell'anno corrente è stata autorizzata all'immissione in commercio una nuova associazione preconstituita contenente Rosuvastatina-Ezetimibe, ampliando l'offerta terapeutica laddove necessario il trattamento di una statina associata all'Ezetimibe.

Pertanto, la Regione Lazio con DCA 245/2018 "Linee di indirizzo per i farmaci equivalenti nell'ipercolesterolemia", invita i clinici ad un'attenta valutazione dell'associazione preconstituita/estemporanea che presenti il miglior rapporto costo/terapia mensile, nell'ambito della scelta terapeutica ritenuta più idonea per il paziente.

Al fine di favorire la sostenibilità del spesa farmaceutica, i clinici prescrittori avranno cura di valutare l'associazione preconstituita o estemporanea con il miglior rapporto costo/terapia mensile, attese anche le recenti riduzioni di prezzi ed i correlati prezzi di riferimento.

Inoltre, essendo entrata ormai la Rosuvastatina in Lista di Trasparenza ed essendo commercializzati i corrispondenti farmaci equivalenti, viene abolita la "Scheda Regionale per la prescrizione di Rosuvastatina" di cui al DCA 245/2017.

Bibliografia

- 1- Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari - 27 marzo 2018;
- 2- Determinazione Regione Lazio n. G07206 del 5 giugno 2018 "Appropriatezza prescrittiva per le Eparine a Basso peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux";
- 3- Regione Lazio - Decreto Commissario ad Acta n. 285 del 13/07/2018: "Indicatori di appropriatezza farmaceutica regionali";
- 4- Regione Lazio - Decreto Commissario ad Acta n. 245 del 18/06/2018: "Modifica del Decreto del Commissario ad Acta U00245 del 28.6.2017 - Linee di indirizzo per i Farmaci equivalenti utilizzati nell'ipercolesterolemia";
- 5- Determinazione Regione Lazio n. G09221 del 20/07/2018: "Elenco dei farmaci di cui è scaduta la copertura brevettuale e relativi prezzi di riferimento - Lista di trasparenza del 16 luglio 2018 e aggiornamento dei prezzi di riferimento dei medicinali Inibitori di Pompa Protonica";
- 6- Rivera R.F. et al: "Update sulla gestione dell'anemia nel paziente con malattia renale cronica". GIN Marzo 2017; anno 34, vol. S69: 31.

GENTILE DOTTORE,

SI COGLIE L'OCCASIONE PER RICORDARE L'IMPORTANZA E L'OBBLIGO DELLA SEGNALAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI, QUALE STRUMENTO INDISPENSABILE PER CONFERMARE UN RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO FAVOREVOLE NELLE LORO REALI CONDIZIONI D'IMPIEGO E DELLE INFORMAZIONI FORNITE AL FINE DI TUTELARE LA SALUTE PUBBLICA.

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it> alla sezione farmacovigilanza è disponibile la SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica all'indirizzo:
farmacovigilanza@aslfrosinone.it

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito www.vigifarmaco.it, sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

SITI CONSIGLIATI: <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza>

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmainforma-news

U.O.C. FARMACIA AZIENDA ASL FROSINONE

via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822306 - uocfarmacia@aslfrosinone.it

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa A. Iadecola, Dr.ssa P.F. Venditti, Dr.ssa S. Crescenzi, Dr.ssa C. Bianchi, Dr. A. Cosacco