

RAPPORTO SULL'USO DI FARMACI IN TOSCANA

Documenti dell'Agenzia Regionale
di Sanità della Toscana

Introduzione
metodologica



Consumo
di farmaci



Appropriatezza
d'uso
dei farmaci



Approfondimenti

87

Maggio
2016

Rapporto sull'uso di farmaci in Toscana

Introduzione metodologica

Consumo di farmaci

**Appropriatezza d'uso
dei farmaci**

Approfondimenti

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Francesco Cipriani

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498
del 19/06/2006

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

Rapporto sull'uso di farmaci in Toscana

Coordinamento

Francesco Cipriani

Direttore

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Premessa

a cura di Fabio Voller

f. f. Coordinatore Osservatorio di Epidemiologia

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Il Documento in sintesi

a cura di Rosa Gini

Responsabile PO Informatica medica e farmacoepidemiologia

Osservatorio di Epidemiologia

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Autori (in ordine alfabetico)

Filippo Bardelli

Dirigente UO Farmaceutica

Azienda USL Toscana Centro (Pistoia)

Rosa Gini

Responsabile PO Informatica medica e farmacoepidemiologia

Osservatorio di Epidemiologia

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Milena Martigli Jiang

Università degli Studi di Firenze

Francesco Lapi

PO Informatica medica e farmacoepidemiologia

Osservatorio di Epidemiologia

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Giuseppe Roberto

PO Informatica medica e farmacoepidemiologia

Osservatorio di Epidemiologia

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Ringraziamenti

Tiberio Corona e Carla Rizzuti (Direzione Diritti di cittadinanza e coesione sociale - Regione Toscana), Carlo Cirinei (Azienda USL Nord-ovest - Livorno), Emanuela Dreassi (Università di Firenze), Ylenia Ingrassiotta e Gianluca Trifirò (Università di Messina), Fabio Baccetti (Azienda USL Toscana Nord-ovest - Massa e Carrara).

Editing e impaginazione

Elena Marchini

PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica
Agenzia regionale di sanità della Toscana

Indice

Premessa	pag. 7
Il Documento in sintesi	9
Introduzione metodologica	11
1. Consumo di farmaci	15
1.1 Trend regionale nel periodo 2009-2014	17
1.2 Analisi dei consumi per ASL nel 2014	22
2. Appropriatezza d'uso dei farmaci	25
2.1 Aderenza al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	28
2.2 Aderenza al trattamento con farmaci antiosteoporotici	31
2.3 Persistenza al trattamento con farmaci antidepressivi	35
2.4 Aderenza al trattamento con farmaci per la bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva e l'asma	44
3. Approfondimenti	49
3.1 Genericazione dei farmaci: l'esempio degli Inibitori di pompa protonica	51
3.2 Farmacoutilizzazione dei farmaci incretinici	56
3.3 Utilizzo di epoetine biosimilari	62
Bibliografia e sitografia	71

Premessa

Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi. Ed è per questo importante continuare la valutazione del profilo di utilizzo dei farmaci nella pratica clinica corrente. È inoltre cruciale proseguire la valutazione del profilo rischio/beneficio nella popolazione realmente esposta, quando le condizioni di utilizzo sono diverse da quelle sperimentate negli studi precedenti all'immissione in commercio. Per questa tipologia di studi osservazionali l'Agenzia regionale di sanità della Toscana ha maturato al suo interno esperienze specifiche, sviluppando e coordinando studi metodologici, descrittivi ed eziologici a livello nazionale e internazionale. L'ARS Toscana è diventata così parte di un'ampia rete di collaborazioni scientifiche che conducono sia studi per gli enti regolatori (Agenzia italiana del farmaco e/o Agenzia europea per i medicinali) che studi metodologici.

Con questo primo rapporto sull'utilizzo di farmaci, scritto in collaborazione con il settore Politiche del farmaco e appropriatezza della Regione Toscana, l'ARS cerca di fornire i primi strumenti di lettura sull'uso dei farmaci nella popolazione toscana, al fine di generare informazioni che possono essere utilizzate come riferimento per i processi decisionali in sanità pubblica, sia in termini di aderenza a linee guida terapeutiche sia in termini di sostenibilità dei costi.

Fabio Voller

f.f. coordinatore Osservatorio di Epidemiologia
Agenzia regionale di sanità della Toscana

Il Documento in sintesi

In questo rapporto analizziamo l'uso dei farmaci a carico del sistema sanitario in Toscana e somministrati al di fuori del ricovero ospedaliero. L'obiettivo del rapporto non è di esaminare in modo esaustivo l'uso di ciascun farmaco: abbiamo scelto di dare un semplice quadro generale, per poi soffermarci su alcuni aspetti specifici. Abbiamo infatti preferito produrre un documento di facile lettura, sperando di stimolare la discussione e di poter accogliere nuovi approfondimenti in future edizioni.

Nel **Capitolo 1** inquadriamo quindi la prevalenza e il volume di uso di tutti i farmaci somministrati al di fuori del ricovero: **mediamente ogni assistito toscano assume un po' più di una dose di farmaco ogni giorno**, anche se questo volume è concentrato soprattutto tra i soggetti anziani e i bambini. È interessante notare che tra le fasce d'età degli adulti giovani e maturi le donne sono le utilizzatrici più frequenti; invece tra le fasce anziane, dove la prevalenza d'uso coincide con quella dei maschi, le donne mediamente assumono un numero segnatamente minore di dosi di farmaco. I farmaci più utilizzati sono quelli per l'apparato cardiocircolatorio, con quasi mezza dose al giorno ciascuno, seguiti dai farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (per esempio i gastroprotettori e gli antidiabetici) e dai farmaci utilizzati per il sangue e il sistema ematopoietico (per esempio gli antiaggreganti), con, rispettivamente, un po' più e un po' meno di un quinto di dose al giorno: queste osservazioni sono in linea con i dati nazionali. Nel confronto tra le realtà aziendali esistenti fino al 2014 (ultimo anno di analisi) l'Azienda di Prato spicca per un utilizzo intenso della modalità diretta di distribuzione dei farmaci, che consente notevoli risparmi.

Nel **Capitolo 2** indaghiamo l'appropriatezza d'uso di quattro categorie di farmaci per malattie croniche: farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, farmaci per l'osteoporosi, farmaci antidepressivi e farmaci per le patologie respiratorie. L'appropriatezza viene catturata tramite semplici misure di regolarità nell'assunzione del farmaco: ciascuno dei farmaci indagati, infatti, non è efficace se non è assunto con continuità o con dosaggio sufficiente. Il messaggio fondamentale di questo capitolo è che **l'aderenza alle terapie croniche è insoddisfacente**: inferiore al 60% nei farmaci ipertensivi, al 40% nei farmaci contro l'osteoporosi, al 25% nei farmaci antidepressivi, al 20% nei farmaci respiratori. Il dato è ancora più basso quando ci si restringe agli utilizzatori che hanno appena cominciato la terapia. Si tratta di un dato non dissimile da quello registrato in altre regioni italiane, tranne nel caso degli antidepressivi, dove il dato toscano sembra lievemente migliore. Scopriamo infine che l'utilizzo delle donne è meno appropriato in tutte le categorie, tranne che nel caso dell'osteoporosi: possiamo avanzare l'ipotesi che la (fuorviante) percezione di un minor rischio cardiovascolare e un maggior rischio di fratture siano alla base di questa differenza.

Nel **Capitolo 3** riportiamo infine tre approfondimenti sull'utilizzo di tre classi specifiche di farmaci. Sugli **inibitori di pompa protonica**, farmaci utilizzati per prevenire le lesioni gastriche in pazienti a rischio, abbiamo ripercorso la storia dell'introduzione dei farmaci generici: abbiamo osservato come, man mano che scadevano i brevetti, l'uso dei farmaci complessivamente aumentasse, a favore delle molecole a brevetto scaduto. Abbiamo poi approfondito l'introduzione in Toscana dei **farmaci incretinici**, antidiabetici orali di costo considerevole e promessa alta efficacia, per scoprire che il loro uso è rapidamente cresciuto dal 2009 per stabilizzarsi nel 2014. Abbiamo inoltre osservato che la percentuale di anziani tra gli utilizzatori è passata dal 30 al 61%, e che sempre più spesso questi farmaci sono stati utilizzati come "secondo trattamento", mentre inizialmente prevalevano i pazienti più gravi (già in duplice terapia o addirittura in terapia insulinica). Abbiamo infine studiato, in un progetto sovregionale guidato dai ricercatori dell'Università di Messina, l'introduzione dei biosimilari delle epoetine. Le **epoetine** sono farmaci biologici usati per curare l'anemia grave, specialmente in pazienti con insufficienza renale cronica o in terapia antitumorale. Si tratta dei primi farmaci biologici il cui brevetto è scaduto, e la comparazione tra diverse regioni nel modo in cui il biosimilare è stato introdotto presenta degli elementi di grande interesse. Nello specifico, si è osservato dal 2009 un aumento dei nuovi utilizzatori che ricevevano un biosimilare come prima prescrizione in tutte le quattro aree geografiche considerate, ma più marcatamente a Treviso (0-45%) e in Toscana (0,7-37,6%).

Introduzione metodologica

Contesto e definizioni

La Regione Toscana con la legge regionale 24 febbraio 2005, n. 40 (Disciplina del Servizio Sanitario Regionale), ha attribuito alle Aziende sanitarie locali (ASL) anche il compito di provvedere al monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche.

Inoltre ogni ASL stabilisce una lista di farmaci che non sono acquistati dalle farmacie convenzionate, bensì direttamente presso i produttori dalle ASL e distribuiti o attraverso i propri presidi (distribuzione diretta propriamente detta) o attraverso le farmacie convenzionate mediante la stipula di specifici accordi (Distribuzione per conto - DPC).

In secondo luogo, il contenimento della spesa si può ottenere promuovendo la dispensazione di farmaci equivalenti. Questi ultimi sono copie di medicinali non più coperti da brevetto, e possiedono un prezzo d'acquisto inferiore rispetto agli originali. Per questi medicinali il Servizio sanitario nazionale (SSN) garantisce un rimborso pari al prezzo d'acquisto più basso fra i prodotti corrispondenti disponibili nel ciclo distributivo, secondo quanto riportato sia nella lista di trasparenza dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) sia nella lista di trasparenza della Regione Toscana, entrambe aggiornate con cadenza mensile.

Le strategie di contenimento della spesa farmaceutica non sono soltanto legate al costo d'acquisto dei farmaci, ma dipendono anche dall'appropriatezza d'utilizzo degli stessi. L'utilizzo di un farmaco può essere considerato appropriato se effettuato all'interno delle indicazioni cliniche per le quali ne sia stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza, nel rispetto delle modalità d'uso raccomandate (dose e durata del trattamento) (OsMed, 2014). È chiaro, infatti, che impiegare i farmaci in modo appropriato significa utilizzarli solo quando servono, e sempre quando servono: utilizzandoli sempre quando necessari si contribuisce a migliorare aspettativa e qualità della vita dei pazienti, riducendo a volte i costi di ulteriore assistenza; utilizzandoli solo quando servono si elimina il costo associato a terapie inutili.

Risorse dati

Le fonti utilizzate per produrre le analisi contenute in questo capitolo sono le seguenti:

1. per i dati relativi alle regioni italiane sono stati ripresi i risultati del rapporto OsMed 2014 prodotto dall'AIFA (OsMed, 2014);
2. per i dati relativi alle ASL toscane
 - il flusso amministrativo della prescrizione farmaceutica convenzionata (flusso Schede di prestazione farmaceutica - SPF), che comprende i farmaci sottoposti a rimborso (Fascia A) da parte dell'SSN nel 2014 in Toscana. Tali informazioni vengono acquisite dall'ASL di competenza per tutte le farmacie ubicate sul proprio territorio,

- il flusso informatico della distribuzione diretta (flusso Farmaci erogati direttamente - FED) che contiene anche la distribuzione per conto.

Sono pertanto esclusi dall'analisi i consumi di farmaci di classe C (con l'eccezione di quelli prescritti agli invalidi di guerra e categorie assimilate) a carico del cittadino, nonché i farmaci di "classe A acquisto privato", acquistati dai cittadini ma potenzialmente rimborsabili con l'applicazione delle Note AIFA, oltre ai farmaci da banco.

Sistemi di classificazione

Le analisi sono state condotte in termini di consumo sommando la distribuzione convenzionata e quella diretta. Nell'analisi sul consumo si fa riferimento alla Defined Daily Dose (DDD - Dose definita giornaliera), che rappresenta la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, per l'indicazione terapeutica principale della sostanza. Il numero di DDD è di norma espresso come "DDD per 1.000 abitanti pro die", ovvero il numero medio di dosi giornaliere di farmaco consumate giornalmente da 1.000 abitanti. Per esempio: se un farmaco presenta un utilizzo di 300 DDD per 1.000 abitanti pro die, questo significa che, su 1.000 persone, mediamente 300 prendono ogni giorno una dose di quel farmaco. Tale misura consente di confrontare i pattern di utilizzazione tra differenti aree geografiche e/o ambiti sanitari differenti. I dati di consumo, in termini di DDD complessive, sono stati poi utilizzati per calcolare la proporzione di dosi dispensate tramite la distribuzione diretta. Per approfondire l'analisi, i farmaci sono stati ripartiti in 14 gruppi, in base all'apparato anatomico sul quale agiscono principalmente. È stata adottata a questo fine la classificazione Anatomica terapeutica e chimica (ATC) prodotta dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS – WHO CC, 2015). Riportiamo di seguito la classificazione, ordinando le categorie in base alla frequenza di uso in Italia e riportando i farmaci più usati della categoria:

A – digestivo e metabolico (es.: antiulcera ed antidiabetici)

B – emopoietico (es.: antitrombotici)

C – cardiocircolatorio (es.: antipertensivi, farmaci per lo scompenso cardiaco, ipolipidizzanti)

D – dermatologico

G – genito-urinario ed ormoni sessuali (es.: contraccettivi orali)

H – preparati ormonali sistemici, ad esclusione degli ormoni sessuali (es.: farmaci per la tiroide)

J – antimicrobici per uso sistemico (es.: antibiotici, antivirali)

L – antineoplastici ed immunomodulatori (es.: farmaci per l'artrite reumatoide)

M – muscolo-scheletrico (es.: antiinfiammatori non steroidei, antiosteoporotici)

N – nervoso (es.: antidepressivi, anticonvulsivanti, antipsicotici)

P – antiparassitari

R – respiratorio (es.: farmaci per l'asma)

S – organi di senso

V – vari

Misure utilizzate

Per quantificare l'aderenza è stata dapprima calcolata la Proportion of Days Covered (PDC - Proporzione di giorni coperti) (Choundhry et al, 2009): questa viene calcolata sommando le durate di tutte le prescrizioni e dividendo per la durata del follow-up (normalmente, 365 o 180 giorni). L'aderenza è poi definita come alta nei soggetti con $PDC \geq 80\%$, e come moderata-bassa negli altri ($PDC < 80\%$).

La persistenza, che invece individua la continuità nel trattamento, è stata definita come la proporzione di pazienti che durante il periodo di osservazione non riportano mai un gap temporale (normalmente di 60 giorni) tra due cicli prescrittivi.

Un'ulteriore misura adottata per lo studio delle modalità d'utilizzo dei farmaci è stata lo *switching* (Wieceket al, 2010), vale a dire il passaggio da un farmaco ad un altro durante il periodo di osservazione. Operativamente lo *switching* viene definito come la presenza di due prescrizioni di tipo diverso in un determinato periodo temporale. Sulla base del fenomeno oggetto di studio, lo *switching* può misurare, ad esempio, il passaggio da una molecola ad un'altra all'interno della stessa classe terapeutica o da un farmaco *branded* (di marca) ad uno equivalente.

Dato che le definizioni degli indicatori differiscono in base alla specifica classe farmacoterapeutica considerata (ad esempio il follow-up può essere di 365 o 180 giorni), ulteriori dettagli della loro definizione sono riportati nel capitolo specifico relativo all'appropriatezza prescrittiva.

Standardizzazione delle popolazioni per il confronto territoriale

La variabilità della prescrizione farmaceutica è per buona parte attribuibile, oltre che al differente comportamento terapeutico dei medici che operano in ciascun territorio e alle politiche adottate dalla regione/azienda, anche alle caratteristiche demografiche delle popolazioni sottostanti: in un territorio con una popolazione più anziana è naturalmente presente un consumo di farmaci maggiore. Per mettere in evidenza la variabilità dei comportamenti e degli effetti delle politiche, minimizzando gli effetti dell'età, viene comunemente utilizzato un sistema di pesatura della popolazione: il numero di dosi giornalieri viene diviso, invece che per la popolazione reale, per una popolazione pesata.

Nel rapporto OsMed è stato utilizzato un sistema di pesi nazionale funzionale al confronto tra le diverse regioni (OsMed, 2014). Nelle analisi a livello di ASL abbiamo invece utilizzato il sistema dei pesi adottato dalla Regione Toscana per la ripartizione della quota capitaria del Fondo sanitario regionale (FSR) riguardante l'assistenza farmaceutica (Tabella A).

Tabella A**Pesi attribuiti alle classi di età per livello di assistenza territoriale farmaceutica - Anno 2012**

0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
0,230	0,227	0,192	0,192	0,228	0,308	0,359	0,468	0,555
45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
0,642	0,837	1,190	1,470	1,960	2,345	2,657	3,075	2,423

In entrambi i casi la procedura è stata la seguente: la popolazione ISTAT di ogni regione/ASL è stata raggruppata in classi di età quinquennali corrispondenti a quelle elencate nella tabella. Il numero di individui di ciascuna classe è stato moltiplicato per il peso corrispondente. La somma dei pesi degli individui ottenuti in tutte le regioni/ASL è stata riportata proporzionalmente alla popolazione nazionale (60.782.668 secondo il dato ISTAT al 1 gennaio 2014)/regionale (3.750.511 secondo il dato ISTAT al 1 gennaio 2014). Infine la somma dei pesi degli individui di ciascuna regione/ASL è stata moltiplicata per lo stesso fattore di conversione. Attraverso questo calcolo, una regione/ASL con una quota maggiore di soggetti anziani avrà una popolazione pesata superiore e, di conseguenza, una stima di consumo pesato più bassa.

**Trend regionale
nel periodo 2009-2014**

**Analisi dei consumi per ASL
nel 2014**

Capitolo 1

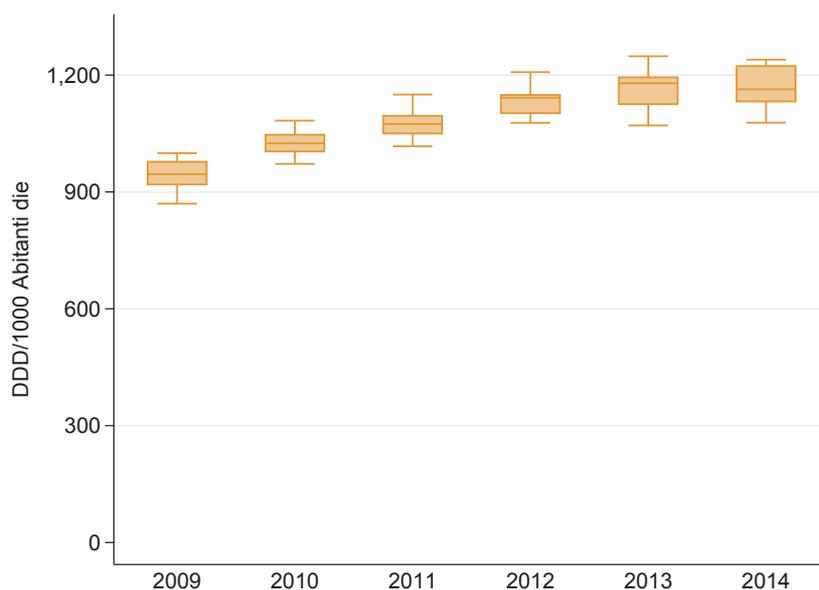
Consumo di farmaci

1. Consumo di farmaci

1.1 Trend regionale nel periodo 2009-2014

In generale, il consumo di farmaci a erogazione convenzionata, per conto e diretta nel periodo 2009-2013 (**Figura 1.1**) presenta un trend crescente che rimane stabile negli anni 2013-2014. Il valore mediano dei consumi indica comunque un lieve calo dal 2013 al 2014.

Figura 1.1
Trend sul consumo complessivo in Toscana, per ASL - Periodo 2009-2014



Considerando i due diversi canali di distribuzione dei farmaci, la distribuzione del consumo dei farmaci a distribuzione convenzionata (**Figura 1.2**) presenta un trend di aumento negli anni 2009-2013 che si stabilizza, seppure con un lieve calo, nel 2014.

Per quanto riguarda l'andamento del consumo farmaceutico ad erogazione diretta e per conto (**Figura 1.3**), questo presenta un trend in crescita per tutti gli anni in analisi, compreso il 2014.

In particolare, l'ASL di Prato (outlier in Figura 1.3) presenta valori di consumo dei farmaci ad erogazione diretta e per conto significativamente più alti rispetto alle altre ASL in tutti gli anni del periodo di osservazione.

Figura 1.2
Trend sul consumo a erogazione convenzionata in Toscana, per ASL
Periodo 2009-2014

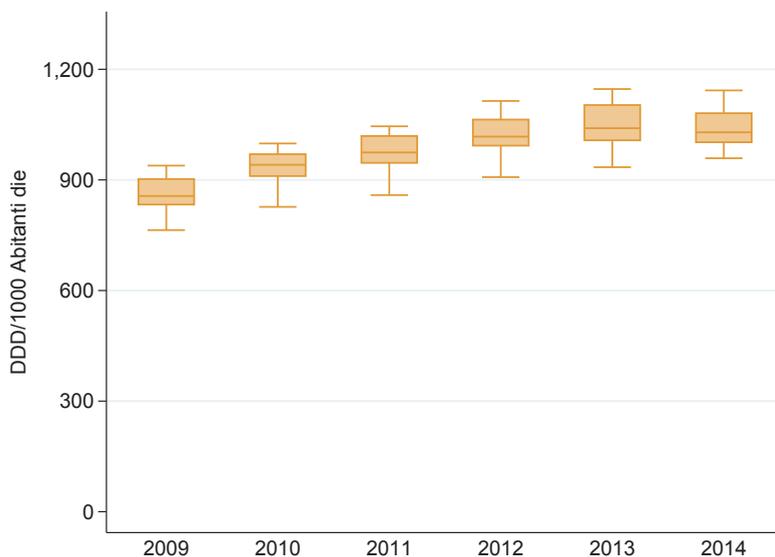
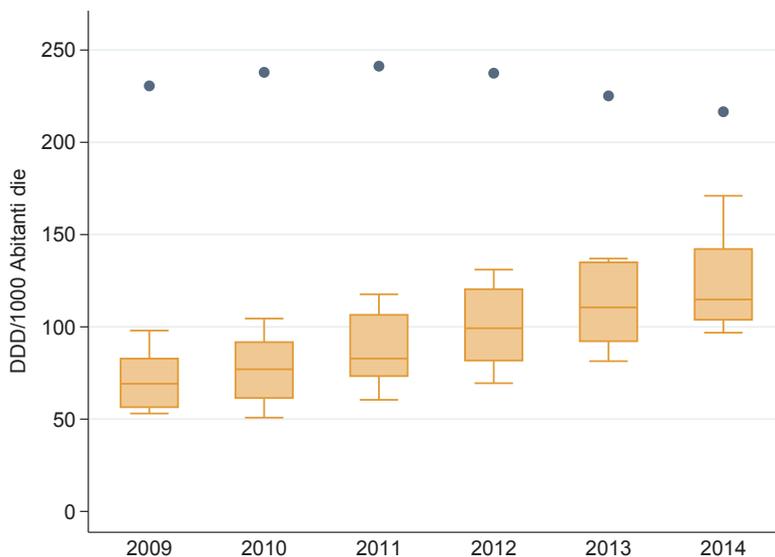


Figura 1.3
Trend sul consumo a erogazione diretta e per conto in Toscana, per ASL
Periodo 2009-2014

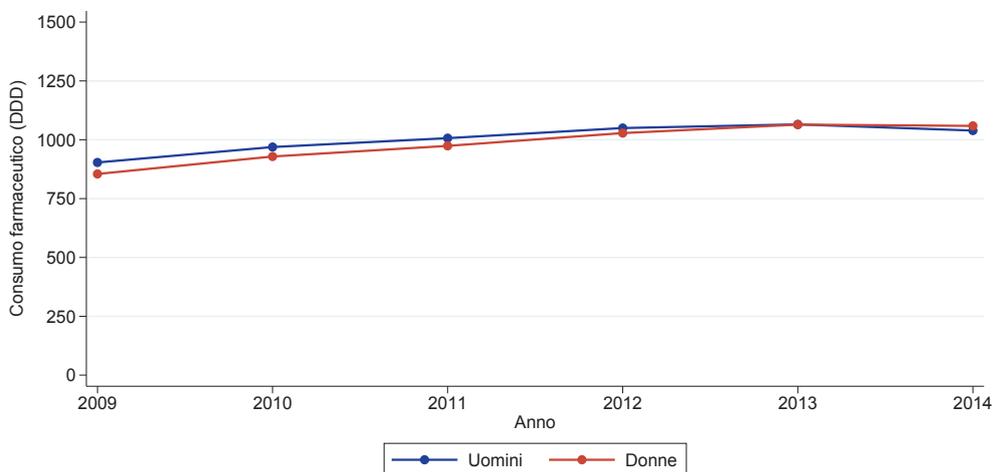


La leggera flessione osservata nel 2014 riguardo al consumo di farmaci ad erogazione convenzionata potrebbe essere legata all'attuazione di politiche regionali conseguenti

ai tagli della spesa sanitaria effettuati a livello nazionale. Infatti, molte Regioni, tra cui la Toscana, al fine di compensare la ridotta disponibilità dei fondi per l'acquisto dei farmaci, hanno deciso di aumentare, a volte in maniera anche sensibile, i costi a carico dei cittadini relativi ai ticket per la dispensazione dei farmaci rimborsati dall'SSN (Regione Toscana, 2016). Di conseguenza, nei casi in cui il costo del ticket risultava essere pari o superiore al costo del farmaco stesso, i pazienti potrebbero aver preferito acquistare direttamente il farmaco di fascia A, sfuggendo, pertanto, ai flussi amministrativi correnti utilizzati per la presente analisi.

Allo stesso modo, l'aumento dei consumi osservati per quanto riguarda la distribuzione diretta appare in linea con la stessa logica di controllo e riduzione della spesa sanitaria.

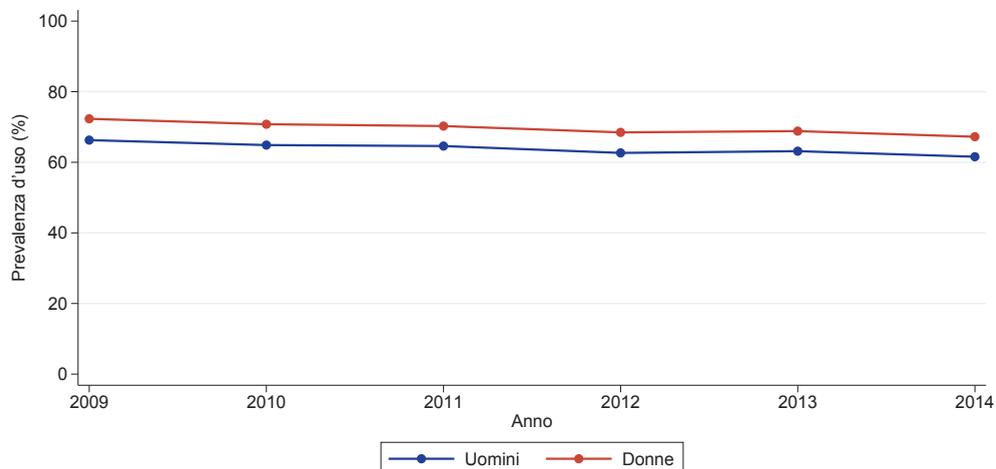
Figura 1.4
Trend del consumo farmaceutico a erogazione convenzionata, analisi per genere
Periodo 2009-2014



Per quanto riguarda l'andamento del consumo farmaceutico ad erogazione convenzionata per genere (Figura 1.4), si evidenzia un consumo pressoché sovrapponibile tra maschi e femmine, lievemente superiore nella popolazione maschile all'inizio del periodo di osservazione e con una inversione di tendenza nel 2014.

Al contrario, il trend della prevalenza d'uso dei farmaci ad erogazione convenzionata (Figura 1.5) mostra un andamento in leggero calo nel periodo d'osservazione considerato. La differenza tra i due generi si mantiene all'incirca costante nel tempo mostrando una prevalenza d'uso maggiore per la popolazione femminile di quasi il 10% rispetto a quella maschile.

Figura 1.5
Trend della prevalenza d'uso dei farmaci a erogazione convenzionata, analisi per genere
- Periodo 2009-2014



La differenza tra prevalenza d'uso ed i volumi di consumo riferiti al 2014 è dettagliata in **Figura 1.6**, per fasce d'età e genere. Mentre le prevalenze d'uso mostrano valori superiori per la popolazione neonatale/pediatrica (0-4 anni) e quella più anziana (superiore ai 55 anni) rispetto alle altre fasce d'età, l'andamento dei volumi di consumo in termini di DDD per 1.000 abitanti pro die risulta stabilmente crescente al crescere dell'età. Nello specifico, nella popolazione pediatrica si osserva una prevalenza maggiore di utilizzatori tra i soggetti di genere maschile, mentre si osserva una sensibile inversione di tendenza a partire dal sottogruppo dei soggetti tra i 15 e i 24 anni. La maggiore prevalenza tra le donne si mantiene in tutte le fasce d'età sino al sottogruppo dei 55-64enni. Per quanto riguarda i volumi di consumo, a partire dal sottogruppo 55-64 anni in poi, i valori osservati per gli uomini divengono progressivamente più elevati rispetto a quelli osservati nella popolazione femminile.

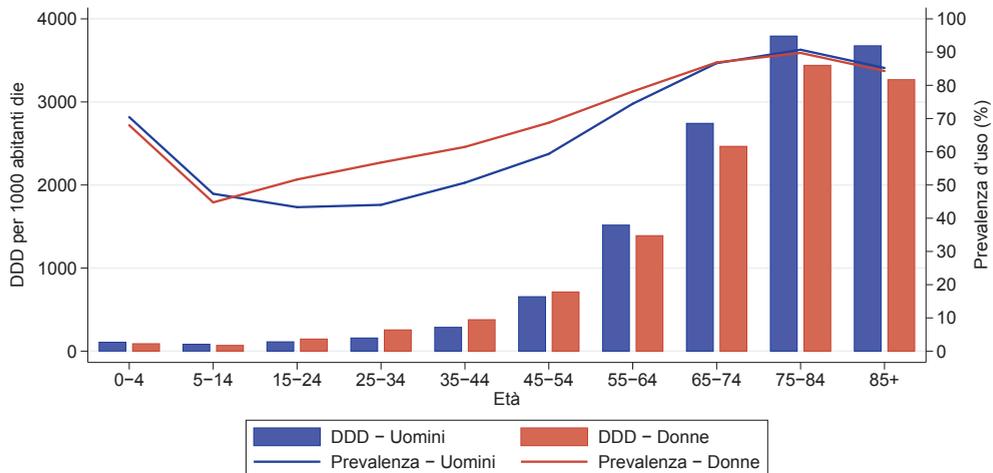
Questi risultati sono in linea con quanto osservato a livello nazionale (OsMed 2014). Le differenze osservate tra uomini e donne dipendono sia dalla minore o maggiore prevalenza di alcune patologie nei due generi, che da differenze di genere, come la maggiore attenzione delle donne alla propria salute e quindi un maggiore ricorso alla prescrizione medica (Ding et al, 2007).

Alla luce di ciò, assieme alla più alta aspettativa di vita delle donne, sarebbe atteso osservare una stabile superiorità sia in termini di prevalenza d'uso che di volumi prescritti anche nelle donne anziane. Anche in questo caso, pur essendovi una differenza

non particolarmente rilevante in termini di DDD, il maggior ricorso ai farmaci negli uomini potrebbe essere spiegato da differenze di genere che coinvolgono aspetti clinici, ad esempio la maggiore frequenza di reazioni avverse a farmaci (OsMed, 2014; Franconi et al, 2007), e socio-economici. È nota, ad esempio, la minore aderenza delle donne al trattamento farmacologico per numerose malattie croniche, come anche risulta dalla presente pubblicazione (v. capitolo “Appropriatezza d’uso dei farmaci”). Le donne, inoltre, anche in età avanzata, svolgono più frequentemente il ruolo di caregiver, e questo può portarle a trascurare il proprio stato di salute.

La differenza osservata tra prevalenza d’uso e volumi dispensati, osservata per le differenti fasce d’età, si riconduce, essenzialmente, alle modalità di impiego dei farmaci per malattie di tipo acuto o cronico. Nella popolazione pediatrica, infatti, il ricorso ad antibiotici e/o antipiretici può essere molto frequente, e da qui discende l’alta prevalenza d’uso osservata. L’impiego di questi farmaci è tuttavia episodico, e quindi non conduce a un innalzamento significativo dei volumi di utilizzo. Al contrario, i farmaci antiipertensivi, i farmaci ipolipidemizzanti o i farmaci antidiabetici richiedono un trattamento a lungo termine; la prevalenza delle condizioni da trattare con questi farmaci cresce con il progredire dell’età, ed è questa la ragione per cui si osserva l’aumento del volume d’uso di farmaci all’aumentare dell’età.

Figura 1.6
Prevalenza d’uso e DDD per 1.000 abitanti pro die, analisi per genere e per classi d’età, distribuzione convenzionata e diretta - Anno 2014



1.2 Analisi dei consumi per ASL nel 2014

Per quanto concerne il confronto tra le ASL, l'utilizzo dei farmaci per ATC di primo livello risulta pressoché sovrapponibile (**Tabella 1.1**). Come atteso, i farmaci del sistema cardiovascolare (gruppo C) sono quelli maggiormente dispensati e si mantengono lievemente al di sopra o al di sotto delle 500 DDD per 1.000 abitanti pro die. Per quanto concerne la distribuzione diretta, ad eccezione delle ASL di Massa (1,2%) ed Arezzo (1,7%), tutte le altre ASL contribuiscono con una percentuale compresa tra il 2,3% (Empoli) e il 9,9% (Prato).

In termini di volumi dispensati, il gruppo C è seguito dai farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (gruppo A) e dai farmaci utilizzati per il sangue e il sistema ematopoietico (gruppo B). Questo andamento, congiuntamente all'ordine di grandezza delle dosi dispensate, risulta in linea con quanto riportato nel rapporto OsMed 2014.

Per quanto concerne il ricorso delle ASL alla distribuzione diretta, la differenza più interessante riguarda i farmaci dell'apparato respiratorio (gruppo R), per i quali la proporzione di volumi prescritti è nettamente superiore per l'ASL di Prato, con il 32,1%, rispetto alle altre che oscillano tra l'1,4 (Massa) ed il 18,8% (Viareggio). Ciò evidenzia la maggiore volontà dell'ASL di Prato di ricorrere a questo canale distributivo: questa categoria di farmaci è normalmente distribuita dalle farmacie territoriali in modalità convenzionata. Per i farmaci appartenenti ai gruppi L o V, invece, i livelli di distribuzione diretta presentano valori percentuali elevati per tutte le ASL. Per alcune specifiche classi di farmaci, le variazioni osservate tra le diverse ASL riguardo al ricorso al canale della distribuzione diretta sono talvolta da ricondursi alla presenza di centri specializzati.

La valutazione delle categorie farmacologiche suddivise per classi terapeutiche principali (**Tabella 1.2**) presenta risultati generalmente coerenti con l'analisi condotta per classe ATC di primo livello, ma fornisce ulteriori dettagli nel confronto tra le varie ASL. In particolare l'eterogeneità del ricorso alla distribuzione diretta è maggiormente evidente per numerose categorie farmacoterapeutiche. Ancor più evidente è il ricorso dell'ASL di Prato alla distribuzione diretta, come si evince, in particolare, dai consumi degli antidepressivi (16,3% contro un valore massimo osservato nelle altre ASL di 7,4%, a Pisa e Livorno), i farmaci per l'apparato respiratorio (26,5% contro un valore massimo del 17,3% osservato ad Arezzo), e gli antiosteoporotici (15,1% contro un massimo di 7,6% nell'ASL di Livorno).

Certamente queste differenze sono da ricondursi, sì, alle diverse strategie di management dei canali di distribuzione dei farmaci nelle rispettive ASL, ma anche al fatto che la distribuzione diretta può prestarsi a migliorare l'appropriatezza prescrittiva e d'uso. Queste informazioni devono quindi essere tenute in considerazione nel commentare il successivo capitolo, che affronta il tema dell'appropriatezza d'uso di alcune di queste categorie farmacoterapeutiche.

Tabella 1.1
Consumo in DDD per 1.000 abitanti pro die dei farmaci per classi terapeutiche (ATC1) e ASL di residenza
Totale e % di diretta - Anno 2014

ATC 1 Livello	Misura	Toscana	Massa	Lucca	Pistoia	Prato	Pisa	Livorno	Siena	Arezzo	Grosseto	Firenze	Empoli	Viareggio
A	DDD	212,8	243,5	222,5	242,3	214,3	217,1	205,7	194,7	209,0	204,2	211,8	179,7	215,8
	%	9,2	5,7	8,2	7,6	15,0	9,8	12,5	9,4	6,2	14,1	7,7	7,6	10,2
B	DDD	176,7	168,7	153,6	166,0	193,3	137,3	170,7	172,2	148,4	190,5	226,7	145,9	142,8
	%	21,5	24,0	25,4	20,3	27,9	25,2	20,0	20,6	20,9	21,8	18,2	22,3	25,4
C	DDD	460,0	506,5	453,3	494,3	456,2	408,2	453,8	440,7	423,4	496,2	467,6	478,7	466,5
	%	4,0	1,2	3,3	3,0	9,9	3,0	5,9	5,0	1,7	7,5	2,5	2,3	7,4
D	DDD	4,5	6,5	4,2	4,9	5,1	4,6	5,9	3,6	3,5	3,9	4,1	4,0	5,2
	%	4,9	2,0	4,2	2,3	8,3	2,7	11,8	2,3	3,0	13,9	3,0	2,8	3,3
G	DDD	42,4	33,3	34,6	45,7	42,6	39,1	48,9	46,2	39,4	39,0	43,8	49,3	38,7
	%	3,7	3,3	2,9	3,2	6,2	3,3	4,4	3,6	1,9	5,2	3,4	2,7	6,5
H	DDD	42,3	41,9	45,2	45,6	45,7	41,0	47,9	37,3	40,6	42,1	38,1	45,5	48,1
	%	8,0	5,6	7,3	5,8	13,5	8,3	8,1	6,7	6,5	9,1	8,7	6,6	8,5
J	DDD	23,6	22,8	23,4	23,3	25,0	24,1	23,8	20,9	23,8	25,1	23,4	24,8	23,8
	%	16,0	16,2	14,7	13,7	21,0	16,5	12,4	11,6	12,3	18,9	17,7	15,8	23,0
L	DDD	12,0	10,5	13,2	11,6	12,0	11,5	12,7	12,6	10,0	15,1	11,8	13,3	10,7
	%	93,5	97,8	98,8	88,3	89,7	96,9	96,4	92,9	96,2	99,0	87,8	92,5	98,2
M	DDD	37,1	40,0	29,3	34,9	35,8	35,7	42,7	44,2	37,4	41,6	34,4	33,4	39,9
	%	3,7	1,3	4,0	3,1	9,9	3,0	3,2	3,3	2,7	4,2	3,9	2,3	3,8
N	DDD	95,9	105,1	101,5	107,0	96,8	87,7	93,5	85,0	96,6	84,1	97,8	95,9	102,3
	%	21,7	16,5	18,1	16,0	31,8	23,9	25,3	18,8	25,6	24,0	21,1	20,6	16,6
P	DDD	1,0	1,2	0,8	1,1	0,8	1,1	0,9	0,9	0,6	0,7	1,3	0,9	1,2
	%	2,8	1,0	3,3	1,7	10,0	2,1	1,9	1,8	0,3	3,4	3,0	1,5	4,8
R	DDD	42,6	42,2	36,7	43,4	51,9	43,5	42,2	36,7	41,3	48,6	41,9	46,8	37,7
	%	11,1	1,4	4,8	4,5	32,1	17,5	16,1	2,8	14,1	17,2	4,5	6,1	18,8
S	DDD	23,5	17,2	22,5	16,5	22,6	26,4	25,2	27,8	19,8	26,2	25,5	25,5	19,8
	%	6,1	2,6	6,4	2,2	37,7	2,7	2,5	1,6	0,3	26,3	1,2	2,3	7,7
V	DDD	0,4	0,2	0,4	0,3	0,3	0,5	0,5	0,6	0,3	0,4	0,6	0,5	0,3
	%	93,5	87,2	93,4	95,2	97,6	97,3	86,6	94,2	79,6	96,2	96,2	96,4	93,7
Totale	DDD	1174,8	1239,6	1141,1	1236,9	1202,4	1077,8	1174,2	1123,5	1094,2	1217,6	1228,6	1144,2	1152,7
	%	10,6	7,8	10,2	8,5	18,0	11,0	12,0	10,1	9,1	14,0	9,2	8,9	12,4

Tabella 1.2
Consumo in DDD per 1.000 abitanti pro die dei farmaci a erogazione convenzionata e diretta per principali classi farmacoterapeutiche e ASL di residenza - Totale e % di diretta - Anno 2014

Categorie	Misura	Toscana	Massa	Lucca	Pistoia	Prato	Pisa	Livorno	Siena	Arezzo	Grosseto	Firenze	Empoli	Viareggio
Ipertensione e scompenso cardiaco (C01A*, C02*, C03*, C07*, C08*, C09A*, C09B*, C09C*, C09D*)	DDD	365,4	401,8	370,2	393,3	359,3	324,1	356,3	343,8	343,4	392,2	366,7	385,9	384,5
	%	3,4	0,8	2,8	2,4	8,5	2,5	5,3	4,5	1,2	6,2	2,1	1,9	6,4
Antidiabetici (A10A*, A10B*)	DDD	53,9	58,1	52,3	53,3	55,4	53,0	59,8	47,3	47,7	65,8	52,2	56,1	52,2
	%	24,7	18,9	25,4	24,7	31,3	27,2	26,4	31,1	23,1	31,5	22,0	15,9	20,3
Antitrombotici (B01A*)	DDD	100,2	105,6	102,2	99,9	108,6	91,1	98,2	103,5	102,4	113,1	97,0	100,2	90,9
	%	30,0	32,1	33,6	27,5	39,2	31,0	29,4	26,8	28,0	32,1	28,3	25,9	32,7
Antipressivi (N06AA*, N06AB*, N06AX*)	DDD	58,7	64,5	64,5	72,2	61,2	51,6	52,6	50,7	55,0	50,3	61,1	57,2	65,8
	%	5,6	0,8	4,4	3,9	16,3	7,4	7,4	4,8	6,1	7,3	4,1	4,1	4,0
Ipolipemizzanti (C10*)	DDD	70,5	81,7	62,9	73,6	70,6	58,9	76,8	66,1	63,9	74,1	76,0	68,8	60,9
	%	4,2	0,9	3,1	2,5	11,5	3,4	6,6	3,6	3,6	1,4	11,6	1,9	11,0
Respiratori (R03A*, R03BB*, R03BA*, R03DC*, R03DA*, R03DB*, R03AK*, R03BC*)	DDD	32,5	34,2	29,3	33,3	33,3	33,7	33,5	29,3	32,0	41,4	29,4	36,2	31,1
	%	6,6	0,8	3,3	3,9	26,5	4,1	3,8	2,1	17,3	7,7	2,7	5,9	6,6
Antinfiammatori non steroidei (M01A*)	DDD	17,0	22,7	12,8	15,7	15,6	16,8	24,0	16,0	15,7	21,4	13,5	16,0	21,4
	%	0,7	0,2	0,5	1,0	2,5	0,8	0,4	0,3	0,3	1,2	0,7	0,8	0,2
Antiposteoporotici (M05BA*, M05BB*, M05BX*, G03XC*)	DDD	9,2	7,7	6,0	8,5	10,0	10,6	9,0	11,9	9,8	9,1	9,3	8,0	9,1
	%	6,5	2,3	5,8	4,9	15,1	5,0	7,6	4,0	6,2	6,0	7,5	3,1	7,2
Corticosteroidi sistemici (H02*)	DDD	19,6	18,9	20,9	21,6	20,7	19,0	21,3	17,1	20,4	20,1	17,7	23,0	18,6
	%	9,9	5,8	10,0	7,0	16,7	11,0	11,8	8,0	7,3	10,7	10,1	8,3	12,2
Antibattentici per uso sistemico (J01*)	DDD	20,0	18,7	20,4	20,0	20,5	20,5	21,4	18,8	20,5	20,8	19,3	20,8	18,4
	%	5,0	2,5	5,9	3,3	7,3	6,7	6,8	6,0	2,7	6,8	3,8	3,8	6,0
Totale	DDD	747,0	813,9	741,5	791,5	755,3	679,3	753,0	704,5	710,8	808,3	742,3	772,1	753,0
	%	9,1	6,3	9,1	7,4	16,4	9,1	10,4	9,4	7,9	12,5	7,4	6,6	10,7

Capitolo 2

Appropriatezza d'uso dei farmaci

Aderenza al trattamento
con farmaci per l'ipertensione
e lo scompenso cardiaco

Aderenza al trattamento con
farmaci antiosteoporotici

Persistenza al trattamento
con farmaci antidepressivi

Aderenza al trattamento
con farmaci
per la broncopneumopatia
cronico-ostruttiva

2. Appropriatelyzza d'uso dei farmaci

La valutazione dell'appropriatelyzza d'uso dei farmaci costituisce una fonte d'informazioni particolarmente importante ai fini della programmazione economico-sanitaria. Essa, infatti, ha una valenza maggiormente clinica rispetto alle analisi sulla prevalenza d'uso e i volumi di consumo dei farmaci che, invece, risultano in sé principalmente utili in ambito di monitoraggio e analisi della spesa. Attraverso l'appropriatelyzza d'uso dei farmaci è possibile valutare l'efficacia dell'investimento in termini di spesa farmaceutica rispetto ai benefici attesi nel medio-lungo periodo sia sulla salute della popolazione sia sui relativi costi sanitari (per esempio in termini di riduzione delle ospedalizzazioni). Ad esempio, se da un lato un consumo più basso di farmaci antiipertensivi corrisponde a una spesa farmaceutica inferiore, dall'altro potrebbe indicare un uso meno appropriato degli stessi per cui l'obiettivo terapeutico del trattamento farmacologico potrebbe non essere raggiunto. Infatti, perché la terapia di una malattia cronica come l'ipertensione arteriosa risulti efficace, il raggiungimento di un determinato livello di aderenza al trattamento è fondamentale (Mazzaglia et al, 2009) e, pertanto, volumi di consumo maggiori potrebbero essere necessari. Per questi motivi, è di assoluto interesse combinare i dati di consumo dei farmaci con valutazioni quali-quantitative di appropriatelyzza d'uso, particolarmente quando l'obiettivo è quello di mettere a confronto le politiche sanitarie adottate nelle diverse ASL di una regione.

Con il termine "appropriatelyzza", in generale, ci riferiamo alle modalità di impiego dei farmaci. Esse dipendono sia dal comportamento prescrittivo del medico, sia da fattori legati alla dispensazione del farmaco da parte del farmacista, sia da caratteristiche strettamente legate al paziente (per esempio il livello socioeconomico). Certamente la valutazione dell'appropriatelyzza attraverso l'analisi delle banche dati elettroniche presenta delle limitazioni relative alle misure per quantificare, per esempio, i livelli di aderenza alla terapia. Inoltre, in alcune situazioni, definire un trattamento non o poco appropriato può essere particolarmente difficile. Ad esempio, un paziente potrebbe risultare non aderente alla terapia a causa di una interruzione "appropriata" del trattamento successiva allo sviluppo di controindicazioni o di reazioni avverse al farmaco. Pertanto, in questo capitolo, il cui obiettivo è valutare l'appropriatelyzza d'uso dei farmaci nella Regione Toscana e nelle singole ASL, gli indicatori considerati per l'analisi sono stati selezionati sulla base dei seguenti tre criteri: I) presenza di solide evidenze scientifiche evinte dalla letteratura medica più recente; II) alto livello basale di inappropriatelyzza d'uso della terapia farmacologica; III) consenso clinico sulla rilevanza in termini di salute pubblica, riportato dalle Linee Guida per il trattamento delle condizioni corrispondenti.

2.1 Aderenza al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco

Premessa

L'ipertensione arteriosa e lo scompenso cardiaco rientrano tra le patologie croniche cardiovascolari di maggiore impatto sanitario sia per quanto concerne la loro influenza sulla qualità ed aspettativa di vita dei pazienti che ne sono affetti sia relativamente ai costi assistenziali a queste associati. L'ipertensione costituisce infatti il più importante fattore di rischio modificabile per malattie coronariche, ictus cerebrale, scompenso cardiaco e insufficienza renale (Nichols et al, 2012). Lo scompenso cardiaco, d'altro canto, è responsabile di 250.000 decessi annui in Europa e di 300.000 negli Stati Uniti, oltre a coprire tra l'1 ed il 2% dell'intera spesa sanitaria in numerosi paesi europei (Zhang et al, 2013). In Italia, l'onere finanziario per il Sistema sanitario nazionale connesso con le patologie cardiovascolari è stato di circa 17 miliardi di euro nel 2003, dovuti per il 69% ai costi sanitari (circa 12 miliardi, di cui 4,5 associati ai farmaci), per il 14% alla produttività persa e per il 17% alle cure informali. Ciò equivale a un costo pro capite di 293 euro l'anno, pari a circa il 15% della spesa sanitaria complessiva italiana (SIMG, 2012).

Sebbene vi siano numerosi studi clinici che hanno evidenziato nella pratica clinica un adeguato profilo di efficacia dei farmaci antiipertensivi sia per il trattamento dell'ipertensione che dello scompenso cardiaco, l'aderenza a queste terapie non è ancora soddisfacente. In particolare, la mancata aderenza alla terapia pare essere ancora più rilevante nelle popolazione ad alto rischio cardiovascolare (Kotseva et al, 2010). Infatti, lo studio osservazionale EUROASPIRE III ha mostrato che soltanto il 26% dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in trattamento antiipertensivo raggiungeva il target pressorio, mentre il 30% dei pazienti ipertesi riceveva una terapia inadeguata o addirittura nessun trattamento farmacologico. Per quanto concerne lo scompenso cardiaco, la percentuale di pazienti con livelli di aderenza alla terapia antiipertensiva da considerarsi accettabili oscilla tra il 30 ed il 70% nel primo anno di trattamento (Zhang et al, 2013; Viana et al, 2014; Knäfl, Riegel, 2014).

Metodi

Per studiare l'aderenza alla terapia antiipertensiva tra il 2009 e il 2014 in Toscana, sono stati identificati i pazienti in trattamento con almeno un farmaco d'interesse (ATC: C01A*, C02*, C03*, C07*, C08*, C09A*, C09B*, C09C*, C09D*) nel periodo tra il 1 gennaio 2009 ed il 31 dicembre 2014. Sono stati quindi selezionati i pazienti con almeno un anno di follow-up. Il calcolo dell'aderenza, che viene riportato per ogni singolo anno, è stato effettuato sia per gli utilizzatori prevalenti (pazienti con almeno una prescrizione nell'anno di riferimento) sia per i pazienti con trattamento antiipertensivo incidente (pazienti privi di una prescrizione di antiipertensivo nei 365 giorni precedenti la prima

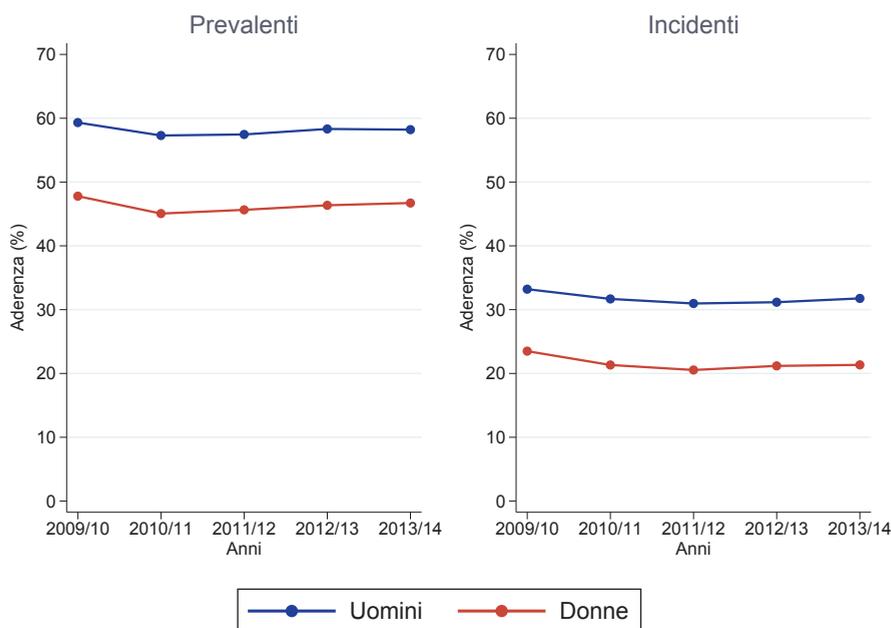
prescrizione dell'anno), stratificando anche per genere. I livelli di aderenza sono stati definiti tramite il calcolo del PDC (v. Introduzione metodologica per maggiori dettagli).

Risultati

La percentuale di utilizzatori prevalenti considerati aderenti alla terapia antiipertensiva è rimasta pressoché stabile intorno al 57-58% per gli uomini e al 45-46% per le donne (**Figura 2.1**). Analogamente, questa percentuale nei pazienti in trattamento antiipertensivo incidente è rimasta stabile, ma su valori inferiori: intorno al 31% per gli uomini e al 21% per le donne.

In generale, gli uomini hanno mostrato una maggiore aderenza al trattamento antiipertensivo, sia tra gli utilizzatori prevalenti sia incidenti. Tale tendenza, osservata a livello regionale, è stata confermata anche dall'analisi per ASL relativa all'ultimo anno di osservazione (soggetti reclutati nel corso del 2013 e seguiti fino al termine del 2014).

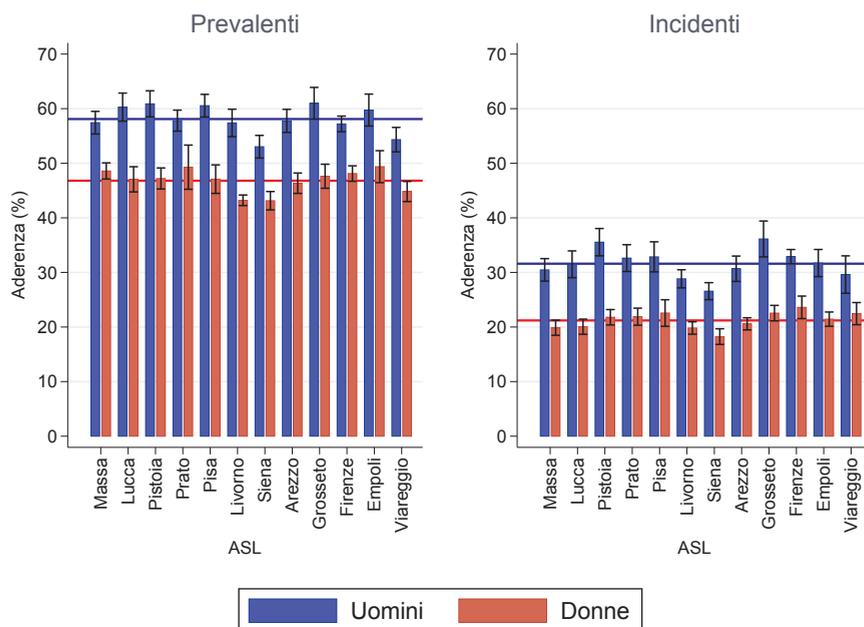
Figura 2.1
Trend della percentuale di utilizzatori considerati aderenti alla terapia antiipertensiva per anno di reclutamento - Periodo 2009-2013



Per quanto riguarda i pazienti in trattamento antiipertensivo incidente nel 2013, i valori più bassi di aderenza per gli uomini sono stati osservati a Siena (26,6%) e Livorno (28,8%), mentre quelli più alti a Pistoia (35,6%) e Grosseto (36,1%). Per le donne, invece, il valore minimo di aderenza è stato osservato a Siena (18,2%) e quello massimo a Firenze (23,6%) (**Figura 2.2**).

Circa gli utilizzatori prevalenti di farmaci antiipertensivi nel 2013, i valori di aderenza negli uomini oscillavano tra il 53% nell'ASL di Siena, ed il 61% in quella di Grosseto, mentre per quanto riguarda le donne la percentuale più elevata di pazienti aderenti è stata osservata nell'ASL di Empoli (49,4%) e quella più bassa a Siena (43,1%).

Figura 2.2
Percentuale di utilizzatori considerati aderenti alla terapia antiipertensiva, analisi per ASL - Anno 2014*



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Commento

Nel contesto italiano, gli studi precedentemente condotti per descrivere i livelli di aderenza al trattamento con farmaci antiipertensivi hanno mostrato una certa variabilità dei risultati ottenuti, principalmente riconducibile ai diversi approcci metodologici impiegati. Infatti, differenze relative sia ai metodi di selezione della coorte (es.: soggetti incidenti o prevalenti al trattamento con antiipertensivi e/o in prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria) sia al tipo di fonte di dati utilizzata (amministrativo o clinico di medicina generale) spiegherebbero queste differenze. Mazzaglia e collaboratori hanno riportato che soltanto l'8% dei pazienti con ipertensione arteriosa registrati nel database italiano di medicina generale Health Search risultavano aderenti (PDC $\geq 80\%$) al trattamento con antiipertensivi durante primi sei mesi di terapia (Mazzaglia et al, 2009); Corrao e collaboratori hanno riportato invece che il 24,3% dei soggetti residenti in Regione Lombardia ed in trattamento con antiipertensivi risultava adeguatamente aderente

(PDC $\geq 75\%$) alla terapia (Corrao et al, 2011). Poluzzi e collaboratori hanno riportato valori di aderenza tra il 41 ed il 52%, qualora in monoterapia o in terapia combinata con antiipertensivi, ad un anno dall'inizio del trattamento (Poluzzi et al, 2005). Di Martino e collaboratori hanno invece osservato, in una coorte di soggetti con ipertensione in trattamento incidente con antiipertensivi, valori pari al 25% di pazienti non aderenti (Di Martino et al, 2008). Infine, i livelli di aderenza sulla popolazione registrata in Health Search con ipertensione ed in trattamento prevalente con antiipertensivi risultano superiori al 60%, considerando tutti i soggetti con differente grado di comorbidità (OsMed, 2014).

Anche nel contesto internazionale le percentuali di pazienti in trattamento con antiipertensivi considerati aderenti alla terapia oscillano tra il 34 ed il 78% (Fitz-Simon et al, 2005).

I valori osservati per la Regione Toscana risultano in linea sia con i dati del rapporto di Health Search, che è caratterizzato da un approccio analitico simile, sia, per quanto riguarda le analisi sugli utilizzatori incidenti, con gran parte degli altri lavori italiani già pubblicati (SIMG, 2014; Poluzzi et al, 2005; Di Martino et al, 2008). Tuttavia, alcune differenze dei risultati ottenuti in questa analisi rispetto a quelli riportati dagli studi citati sono da ascrivere all'impossibilità di distinguere nel database ARS sia le diverse indicazioni d'uso dei farmaci antiipertensivi (ipertensione o scompenso cardiaco) sia i soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria o con diversa gravità della malattia: questi potrebbero avere una percezione differente della patologia e dei rischi ad essa associati e conseguentemente una diversa aderenza al trattamento.

Come osservato per le altre categorie di farmaci, i livelli inferiori di aderenza stimati nelle donne rispetto agli uomini sono dovuti alle ragioni già discusse nel capitolo precedente e legate sia al sesso sia al genere femminile (Franconi et al, 2007).

Certamente, assumendo una prevalenza e una distribuzione della gravità della patologia simile tra le realtà locali, le differenze osservate tra le ASL riflettono una modesta variabilità dell'appropriatezza nella prescrizione, dispensazione ed utilizzo dei farmaci antiipertensivi. Inoltre, a livello regionale sono stati osservati livelli di aderenza pressoché costanti negli anni in analisi (Figura 2.1). Infine, per quanto riguarda la popolazione in trattamento incidente, i livelli di aderenza osservati sono stati spesso inferiori al 30%, soprattutto nella popolazione femminile. Valori di aderenza alla terapia antiipertensiva inferiori a tale soglia sono da considerarsi insoddisfacenti e suggeriscono la necessità di investire in interventi formativi finalizzati ad aumentare l'appropriatezza (Mazzaglia et al, 2009).

2.2 Aderenza al trattamento con farmaci antiosteoporotici

Premessa

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da una aumentata fragilità cui si associa un maggior rischio di fratture, principalmente a carico delle ossa del polso, delle vertebre e del femore prossimale. Lo "Studio epidemiologico

sulla prevalenza di osteoporosi” ha stimato che, in Italia, il 23% delle donne oltre i 40 anni e il 14% degli uomini oltre i 60 è affetto da osteoporosi. Il 50% delle donne e il 12,5% degli uomini di età superiore a 50 anni ha riportato almeno una frattura da fragilità ossea nel corso della propria vita (Adami et al, 2004). Pertanto, la malattia osteoporotica costituisce un problema di sanità pubblica rilevante poiché, a seguito del progressivo invecchiamento della popolazione, le fratture osteoporotiche sono diventate una delle maggiori cause di disabilità, con un conseguente aumento della spesa sanitaria a esse associata.

Numerosi trial clinici hanno confermato l'efficacia del trattamento con farmaci antiosteoporotici, principalmente i bisfosfonati, nel ridurre il rischio di fratture (Brown et al, 2014). Tuttavia, come dimostrato da diversi studi osservazionali pubblicati nel corso degli ultimi 10 anni, la scarsa aderenza alla terapia farmacologica rimane un problema rilevante, dato che la proporzione dei soggetti non aderenti permane tra il 35 ed il 65% ad un anno dall'inizio del trattamento. Inoltre, i soggetti non aderenti hanno mostrato un aumento del rischio di fratture del 30-45% rispetto agli aderenti a partire dal sesto mese di terapia (Siris et al, 2006; Solomon et al, 2005; Pennin-van Beest et al, 2008).

Metodi

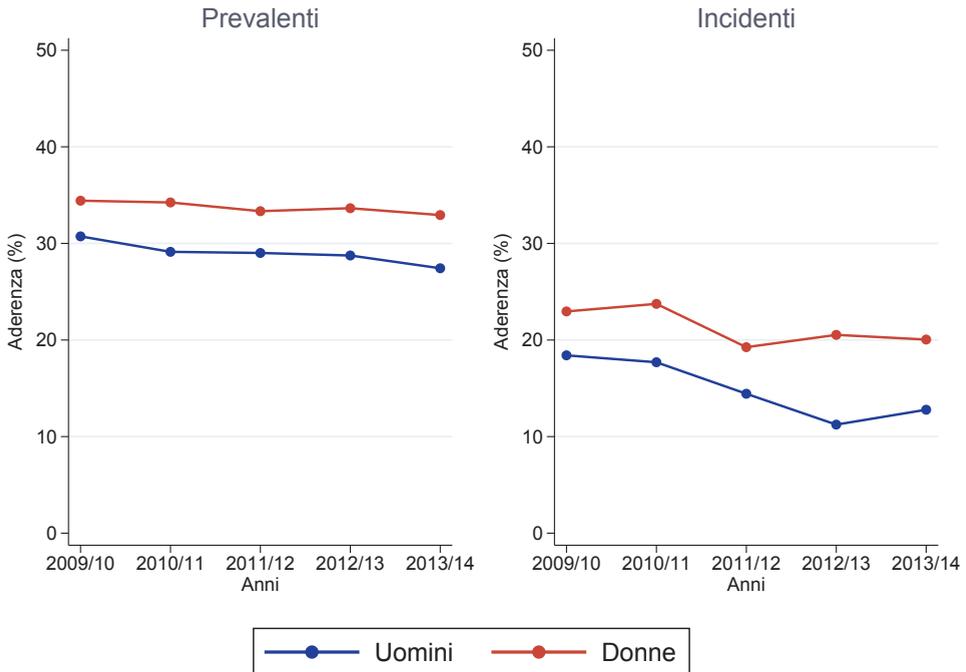
Per studiare l'aderenza alla terapia antiosteoporotica tra il 2009 e il 2014, sono stati identificati i pazienti in trattamento con almeno un farmaco d'interesse (ATC: M05BA*, M05BB*, M05BX*, G03XC*) nel periodo tra l'1 gennaio 2009 e il 31 Dicembre 2014. Sono stati quindi selezionati i pazienti con almeno un anno di follow-up. Il calcolo dell'aderenza, che viene riportato per ogni singolo anno, è stato effettuato, stratificando per genere, sia per i pazienti con trattamento antiosteoporotico prevalente (pazienti con almeno una prescrizione nell'anno di riferimento) che per i pazienti con trattamento incidente (pazienti privi di una prescrizione di antiosteoporotico nei 365 giorni precedenti alla prima prescrizione dell'anno di riferimento). I livelli di aderenza sono stati definiti tramite il calcolo del PDC (per maggiori dettagli v. Introduzione metodologica).

Risultati

La percentuale di pazienti aderenti alla terapia antiosteoporotica fra il 2009 e il 2013 mostra un trend temporale simile fra gli utilizzatori incidenti sia fra i prevalenti. In particolare, fra i pazienti in trattamento antiosteoporotico incidente, la percentuale più elevata di aderenti alla terapia si è osservata nel 2009 (18,4%) per gli uomini e nel 2010 (23,7%) per le donne, per poi calare fino al 2013 di circa 5 punti percentuali in entrambi i generi (**Figura 2.3**). Nella popolazione di utilizzatori prevalenti la percentuale più elevata di pazienti aderenti alla terapia antiosteoporotica è stata osservata, per entrambi i generi, nel 2009 (uomini 30,7%, donne 34,4%). Successivamente si è osservata una riduzione dei livelli di aderenza in entrambi i

generi sebbene poco marcata e pari a circa 2 punti percentuali (Figura 2.3). Inoltre, in entrambe le popolazioni di utilizzatori considerate per questa analisi, le donne risultavano avere una maggiore aderenza al trattamento per tutta la durata del periodo di osservazione.

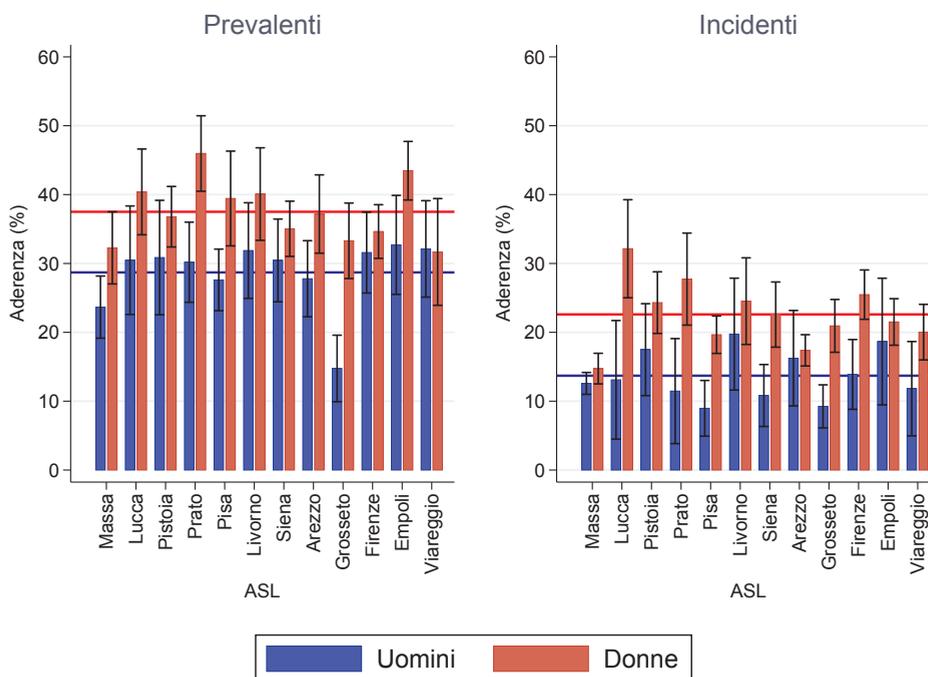
Figura 2.3
Trend della percentuale di utilizzatori considerati aderenti alla terapia antiosteoporosi per anno di reclutamento – Periodo 2009-2013



Stratificando l'analisi per ASL, si conferma che i valori di aderenza osservati nell'anno 2013 fra i pazienti in trattamento antiosteoporotico incidente sono stati in tutti i casi maggiori nelle donne. Le percentuali di pazienti aderenti al trattamento più basse per gli uomini si sono osservate a Pisa (9%) e per le donne a Massa (14,7%), mentre quelle più alte a Livorno per gli uomini (19,7%) e a Lucca per le donne (32,1%) (**Figura 2.4**).

Anche fra gli utilizzatori prevalenti in tutte le ASL regionali, l'aderenza al trattamento è risultata essere maggiore nella popolazione femminile, ad esclusione dell'ASL di Viareggio (32,1% per gli uomini e 31,7% per le donne) dove si è osservato il valore più basso di aderenza per le donne. Per gli uomini la percentuale più bassa di aderenti al trattamento è stata stimata a Grosseto (14,8%). Nelle ASL di Prato ed Empoli, invece, si sono osservati i valori più elevati di aderenza fra le donne (46%) e gli uomini (32,7%), rispettivamente (Figura 2.4).

Figura 2.4
Percentuale di utilizzatori considerati aderenti alla terapia antiostoporosi, analisi per ASL* - Anno 2014



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali

Commento

L'aderenza al trattamento con farmaci antiosteoporotici in Toscana risulta in linea con quanto riportato sia da precedenti studi italiani che nella letteratura medica internazionale. Per Casula e collaboratori, utilizzando dati provenienti dai flussi amministrativi di 10 ASL italiane, il 75,1% dei pazienti in terapia con farmaci antiosteoporotici risultava non adeguatamente aderente al trattamento (Casula et al, 2014). Nella regione Lombardia soltanto il 33% dei pazienti in trattamento con bisfosfonati, i farmaci antiosteoporotici maggiormente prescritti, presentava un accettabile livello di aderenza al trattamento farmacologico (Scotti et al, 2014). Tarantino e collaboratori, sempre tramite l'impiego di database amministrativi, hanno riportato che soltanto il 21,1% delle donne in trattamento con bisfosfonati a seguito della frattura dell'anca risultava aderente alla terapia (Tarantino et al, 2011). Risultati analoghi, come precedentemente indicato nella premessa, sono stati ottenuti a livello internazionale (Rebenda et al, 2009).

Le differenze osservate tra i nostri risultati e quelli ottenuti dagli studi precedenti, come anche tra gli stessi studi precedenti, sono attribuibili alle diverse metodologie di selezione della popolazione (pazienti in prevenzione primaria e secondaria del

rischio di frattura da fragilità ossea, utilizzatori incidenti o prevalenti del trattamento farmacologico). Anche in questa analisi è stata osservata una maggiore aderenza nei casi in trattamento prevalente: il fenomeno è da ricondursi alla tendenza già acquisita di alcuni soggetti a mantenere la terapia nel corso del tempo. Possiamo presumere che si tratti di soggetti clinicamente monitorati in modo più adeguato e con una minore tendenza ad avere effetti collaterali.

La più alta aderenza alla terapia osteoporotica osservata per il genere femminile è da ricondurre alla maggiore prevalenza e, conseguentemente, alla maggiore percezione della malattia osteoporotica tra donne. La maggiore prevalenza nelle donne è dovuta alle alterazioni ormonali legate alla menopausa e alla terapia farmacologica di altre condizioni cliniche femminili, quali il tumore della mammella.

La variabilità della proporzione dei pazienti aderenti tra le diverse ASL, particolarmente elevata nei pazienti in trattamento incidente, fornisce interessanti elementi di riflessione. Certamente, assumendo che l'impatto dell'osteoporosi nelle diverse ASL toscane sia sovrapponibile, è probabile che alcune ASL abbiano intrapreso delle iniziative di promozione dell'aderenza del trattamento ai farmaci antiosteoporotici, in particolare per le donne. In tal senso, in realtà come quella dell'ASL di Prato, il maggior investimento nella distribuzione diretta dei farmaci antiosteoporotici (v. anche Capitolo 1), favorendo la continuità ospedale-territorio, potrebbe aver contribuito anche ad un miglioramento dell'appropriatezza d'uso della terapia.

Nonostante alcune realtà locali mostrino livelli più elevati di aderenza alla terapia antiosteoporotica, il fenomeno della scarsa aderenza continua a essere importante a livello regionale, sì da suggerire la necessità di iniziative volte ad incrementare l'appropriatezza d'uso di questi farmaci e ridurre la variabilità osservata per le diverse ASL.

2.3 Persistenza al trattamento con farmaci antidepressivi

Premessa

La depressione colpisce il 6,9% della popolazione generale (Wittchen et al, 2011) e rientra quindi tra i disturbi dell'umore a più alta prevalenza in Europa.

L'efficacia dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento della depressione si basa su meccanismi d'azione differenti e specifici per ciascuna molecola o classe di molecole. In generale, l'azione antidepressiva di questi farmaci si fonda sulla modulazione dell'azione dei neurotrasmettitori serotonina, norepinefrina e dopamina. Negli ultimi decenni i farmaci antidepressivi hanno subito uno sviluppo importante dal punto di vista farmacologico: dai primi cosiddetti "antidepressivi triciclici" (TCA), dal meccanismo d'azione meno specifico e generalmente meno tollerati, si è giunti agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e ad altre molecole come gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRIs). Gli SSRI, in particolare, a

partire dagli anni '80, hanno sostanzialmente modificato il trattamento farmacologico della depressione, soprattutto grazie ad un profilo di sicurezza più favorevole rispetto alle precedenti alternative terapeutiche (Adams et al, 2008).

Secondo il dati del Rapporto OsMed 2014, in Italia, nel periodo 2013-2014, il volume di antidepressivi prescritti ha subito un incremento dello 0,4% (OsMed, 2014). Tra le differenti regioni, la Toscana, ha mostrato un trend di aumento dei consumi (+1%) superiore alla media nazionale nello stesso periodo, e risulta essere la regione con il maggior numero di dosi prescritte nel 2014, con 59,5 DDD per 1.000 abitanti pro die rispetto alle 39,3 dell'intero contesto italiano (la lieve differenza tra i dato OsMed e il 58,7 riportato da noi nel capitolo sul consumo dei farmaci è dovuta alla diversa pesatura adottata nel rapporto OsMed, come spiegato nella sezione introduttiva sui metodi). Soltanto la provincia autonoma di Bolzano, e la Liguria superano le 50 DDD per 1.000 abitanti.

Il maggior consumo di antidepressivi registrato in Toscana è stato più volte oggetto di discussione. Da un lato potrebbe sussistere una maggiore attenzione diagnostica e/o di trattamento alla patologia. Dall'altro, assumendo che non vi siano delle differenze sostanziali tra Toscana e le altre regioni italiane per quanto concerne la prevalenza delle indicazioni d'uso di questi farmaci, non si può escludere che essi siano impiegati in modo eccessivo.

In questo capitolo, l'analisi dell'appropriatezza d'utilizzo dei farmaci antidepressivi in Toscana sarà incentrata sulla persistenza d'uso che, relativamente a questa categoria terapeutica, risulta essere una misura di appropriatezza di maggiore interesse clinico e farmacologico, dato che l'interruzione del trattamento farmacologico della depressione può risultare in una più facile recidiva della patologia, indipendentemente dalla riassunzione successiva del farmaco. Ciononostante, Sultana e collaboratori hanno suggerito che nella popolazione generale italiana sopra i 65 anni d'età vi sia una scarsa persistenza d'uso per cui il 58% della popolazione di studio risultava interrompere il trattamento con antidepressivi nel primo anno di terapia (Sultana et al, 2104).

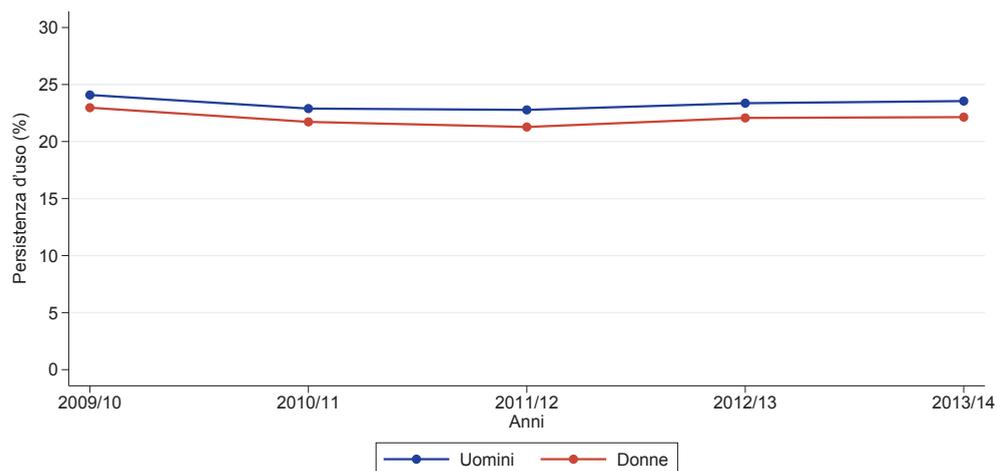
Metodi

Per questa analisi sono stati quindi individuati i pazienti in trattamento con antidepressivi (ATC: SSRI: N06AB*; Triciclici: N06AA*; Altri: N06AX*) nel periodo tra il 1 gennaio 2009 e il 31 dicembre 2014. Sono stati quindi selezionati i pazienti con almeno sei mesi di follow-up. La persistenza è stata definita da un'interruzione del trattamento per almeno 60 giorni tra due cicli prescrittivi (per i dettagli v. Introduzione metodologica). Il dato della persistenza, riportato per ogni singolo anno, è stato calcolato per i pazienti incidenti (pazienti privi di una prescrizione di antidepressivo nei 365 giorni precedenti la prima prescrizione dell'anno) dal 2009 al 2013, stratificando anche per genere. L'analisi sugli utilizzatori incidenti è stata condotta anche per singola categoria terapeutica.

Risultati

Tra il 2009 e il 2013, in Toscana, la percentuale stimata di utilizzatori incidenti di farmaci antidepressivi persistenti alla terapia è rimasta all'incirca stabile tra il 22 e il 24% circa (**Figura 2.5**). In particolare nell'intero periodo di osservazione non sono state osservate differenze particolarmente rilevanti tra i due generi.

Figura 2.5
Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia antidepressiva per anno di reclutamento in Toscana – Periodo 2009-2013



Per quanto riguarda la classe dei farmaci antidepressivi triciclici (**Figura 2.6**), la percentuale di donne persistenti al trattamento è rimasta all'incirca costante tra il 2009 e il 2013, su valori compresi tra l'8 e il 10%. Circa gli uomini, invece, l'andamento è stato meno regolare nel tempo, con un minimo pari a 7,5% circa nel 2009 ed un massimo del 14% (2010). In generale, gli uomini sono risultati essere maggiormente aderenti alla terapia con antidepressivi triciclici rispetto alle donne.

Circa il trattamento con SSRI (**Figura 2.7**), sono stati osservati dei valori di persistenza simili nei due generi con un andamento di lieve crescita tra il 2009 e il 2013 per cui si è passati dal 22% al 24,5% circa.

Anche nel caso del trattamento antidepressivo con farmaci qui classificati come “altri antidepressivi” (**Figura 2.8**), sono stati osservati dei valori di persistenza al trattamento stabili intorno al 22-23% per entrambi i generi, tranne che nel 2009 in cui gli uomini risultavano avere persistenza maggiore (25% circa) rispetto alle donne (22,4%).

Figura 2.6
Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con antidepressivi triciclici per anno di reclutamento in Toscana – Periodo 2009-2013

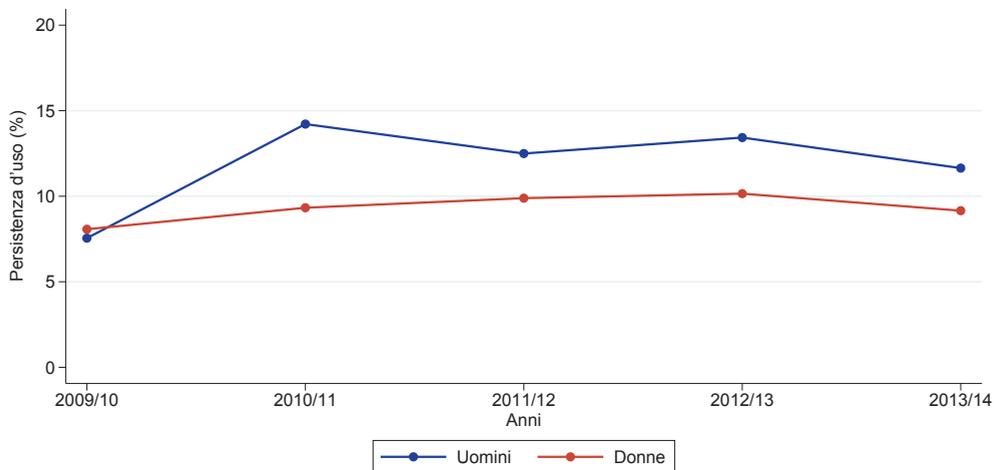


Figura 2.7
Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con antidepressivi SSRI per anno di reclutamento in Toscana – Periodo 2009-2013

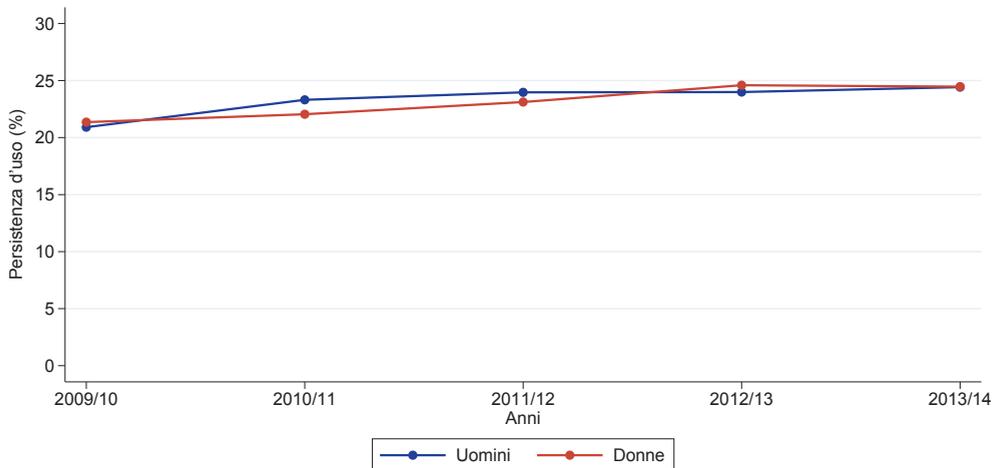
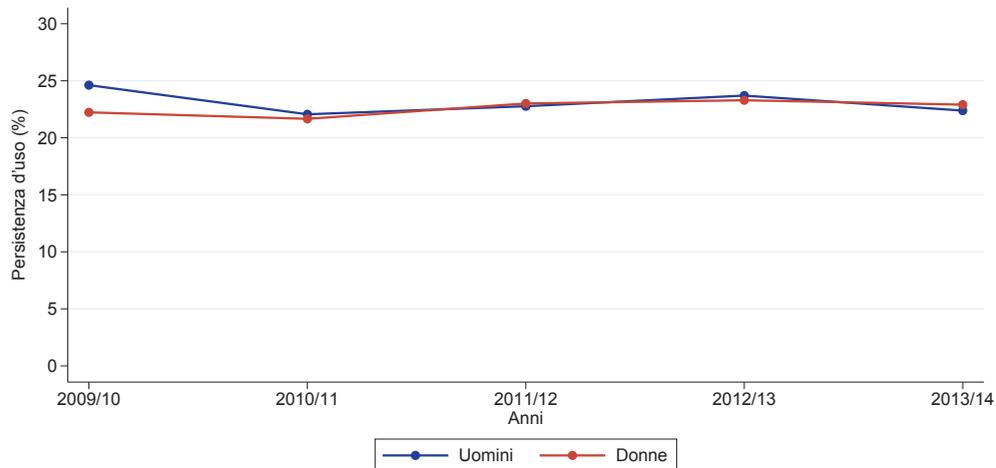


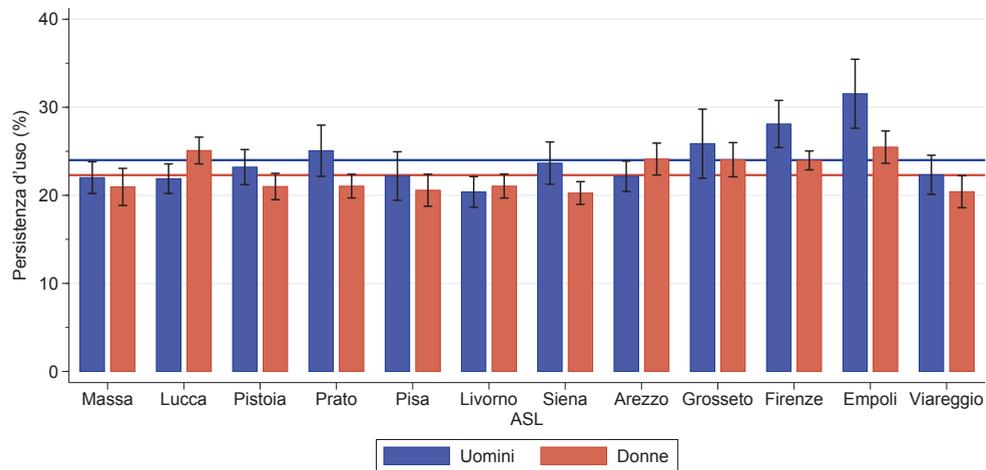
Figura 2.8
Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con “altri antidepressivi” per anno di reclutamento – Periodo 2009-2013



La persistenza al trattamento con farmaci antidepressivi osservata nell'anno 2013 ha mostrato delle variazioni sensibili tra le diverse ASL della regione Toscana. I valori più elevati sono stati raggiunti nell'ASL di Empoli (31,5% per gli uomini e 25,5% per le donne), mentre quelli più bassi a Siena, per le donne (20,3%), e Livorno, per gli uomini (20,4%) (**Figura 2.9**). In particolare, tra le diverse classi di farmaci antidepressivi (**Figura 2.10**), in tutte le ASL la persistenza al trattamento con antidepressivi triciclici è stata nettamente inferiore rispetto a quanto osservato per le altre due classi di farmaci, SSRI e altri antidepressivi.

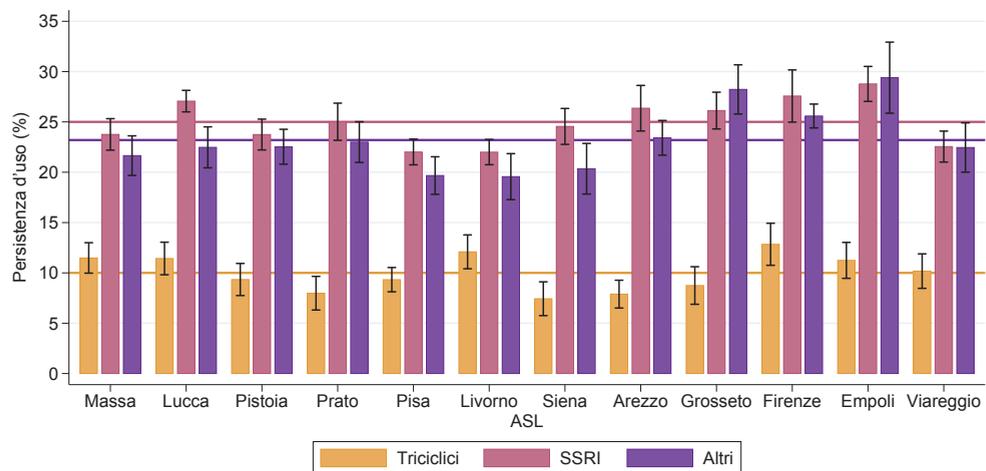
Fuorché a Prato, in tutte le ASL regionali si è osservata una maggiore persistenza agli antidepressivi triciclici negli uomini rispetto alle donne, sebbene in nessuna ASL tale differenza risultasse significativa dal punto di vista statistico. Per quanto riguarda il genere femminile, i valori più bassi di persistenza nel 2013 sono stati osservati nell'ASL di Siena (6,5%) mentre quelli più alti a Firenze (11,8%). Per gli uomini, invece, la persistenza è stata minima a Prato (7,6%) e massima ad Empoli (16,1%) (**Figura 2.11**).

Figura 2.9
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia antidepressiva analisi per genere e ASL – Anno 2013*



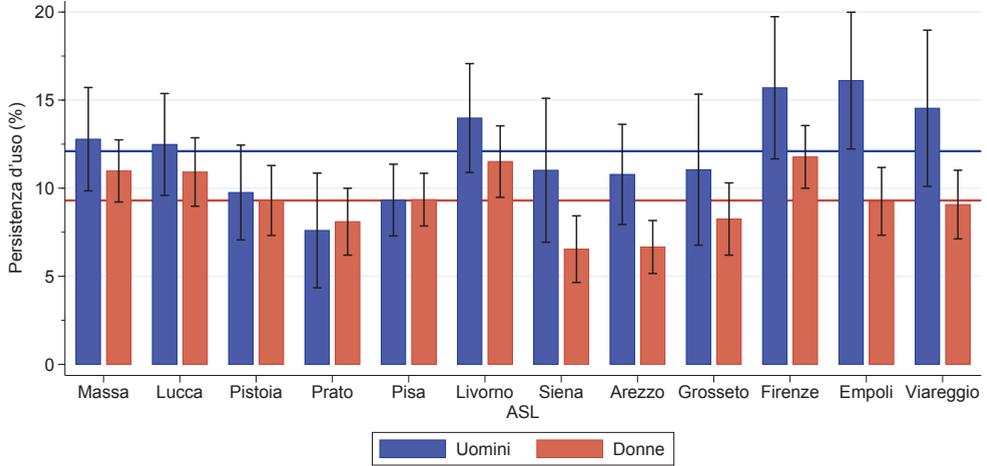
*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Figura 2.10
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia antidepressiva, analisi per tipologia farmacologica e ASL – Anno 2013*



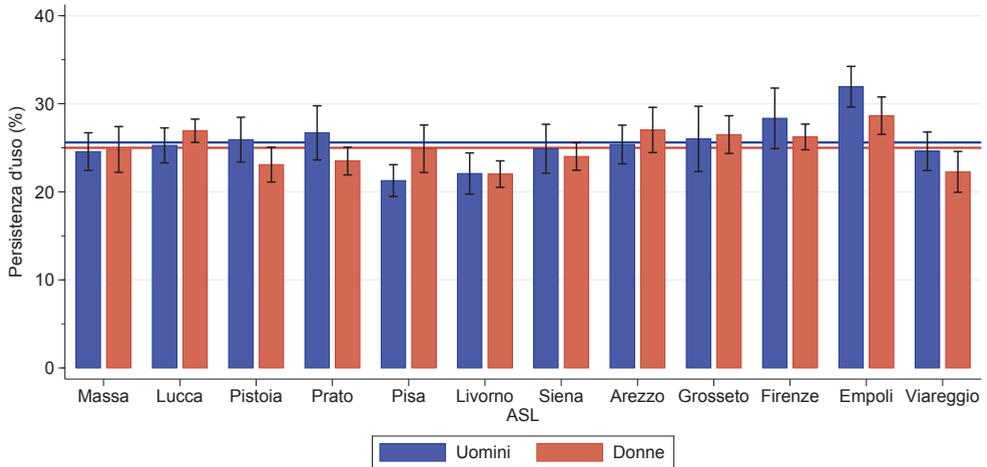
*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali

Figura 2.11
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con antidepressivi triciclici nel 2013, analisi per genere e ASL – Anno 2013*



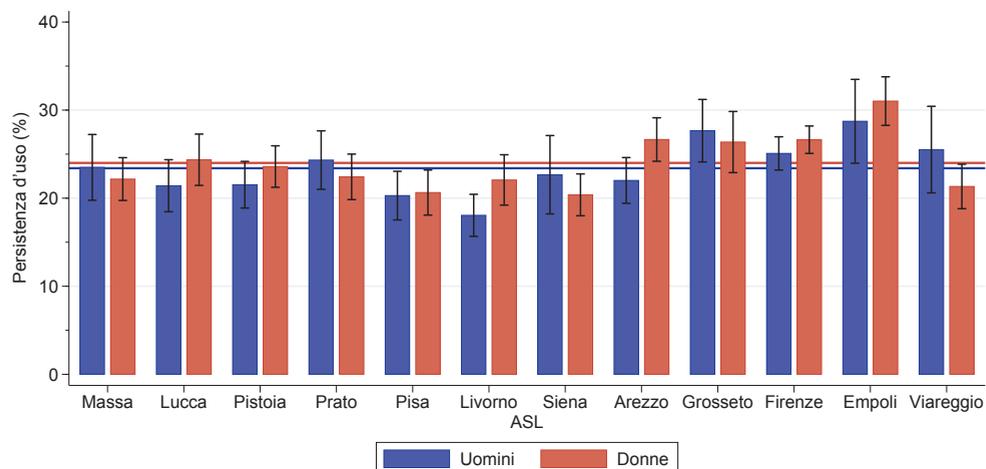
*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali

Figura 2.12
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con SSRI, analisi per genere e ASL – Anno 2013



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Figura 2.13
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con altri antidepressivi, analisi per genere e ASL – Anno 2013



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Diversamente dai triciclici, per gli SSRI e gli altri antidepressivi non vi era una tendenza chiara rispetto alle differenze osservate tra i due generi rispetto ai valori di persistenza. Circa gli SSRI, la percentuale di pazienti persistenti al trattamento è stata minima a Pisa per gli uomini (21,3%) e a Livorno per le donne (22,1%), mentre i valori massimi sono stati osservati per entrambi i generi nell'ASL di Empoli (31,9% per il genere maschile e 28,6% per quello femminile) (**Figura 2.12**).

Per gli altri antidepressivi, le percentuali più basse di pazienti persistenti al trattamento sono state osservate nell'ASL di Livorno per il genere maschile (18,1%) e nell'ASL di Siena per quello femminile (20,4%). I valori massimi, invece, sono stati osservati, anche in questo caso, nell'ASL di Empoli per entrambi i generi (donne 28,7%, uomini 31%) (**Figura 2.13**).

Commento

Prima di commentare correttamente i risultati di questo capitolo in termini di confronto tra Toscana e altri contesti nazionali, nonché tra le singole ASL della regione, è importante assumere che la prevalenza delle indicazioni d'uso degli antidepressivi alternative alla patologia depressiva (ad esempio cefalea e dolore neuropatico) sia considerata la medesima in Toscana e nelle altre regioni italiane, nonché tra le diverse ASL. A sostegno di questo, osserviamo che SSRI ed SNRI (ad esempio la venlafaxina, che in questa analisi rientra negli "Altri antidepressivi"), i farmaci di maggior uso, costituiscono le molecole più specifiche per il trattamento della depressione (Aguglia

et al, 2012): questo conferma che il peso delle indicazioni alternative alla depressione sui risultati ottenuti non sia stato particolarmente rilevante.

Per quanto riguarda la persistenza al trattamento antidepressivo, a differenza delle classi terapeutiche analizzate nei precedenti capitoli, non sono state osservate delle chiare differenze di genere a livello regionale, sebbene livelli di persistenza significativamente più elevati negli uomini rispetto alle donne siano stati osservati limitatamente alle ASL di Empoli e Firenze.

La prevalenza d'uso osservata in Toscana tra le donne in età fertile risulta in linea con quella di altri contesti europei (Charlton et al, 2015).

La quantità di dosi prescritte in Toscana risulta nettamente più elevata rispetto ad altre regioni italiane (OsMed, 2014). Il consumo di maggiori antidepressivi osservato in Toscana potrebbe essere giustificato, a priori, sia da una maggiore attenzione alla diagnosi di depressione, sia da un fenomeno di eccessiva prescrizione: infatti, alcuni studi hanno suggerito (Petty et al, 2006) che i pazienti con un livello inferiore di gravità della patologia e che necessitano di periodi di trattamento non superiori ai 6 mesi potrebbero non venire monitorati in modo del tutto accurato e quindi continuare ad assumere farmaci non più necessari. Quest'ultima spiegazione sembra tuttavia non adattarsi al caso toscano. Infatti, pur trattandosi, in tutte le ASL, di livelli di persistenza da ritenersi non soddisfacenti per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, questi ultimi possono essere considerati tendenzialmente superiori rispetto ad altri contesti italiani. In Emilia-Romagna, ad esempio, Poluzzi e collaboratori hanno riportato dei livelli di aderenza a SSRI ed SRNI (comprensiva anche dell'assenza di interruzione della terapia di almeno 90 giorni tra due cicli prescrittivi) del 24,3% nel 2011 (Poluzzi et al, 2013). Ancor più interessante è il confronto di questi risultati con quelli relativi all'uso di SSRI ed SRNI nella popolazione generale italiana (Aguglia et al 2012), dove la percentuale di utilizzatori incidenti di SSRI ed SNRI che risultavano persistenti era rispettivamente del 15,1 e del 13%. Quest'ultimo confronto supporta anche la maggiore omogeneità dei livelli di persistenza osservati nella presente analisi per quanto concerne gli SSRI ed gli "Altri antidepressivi".

La minore persistenza e discontinuità della stessa osservata per i triciclici nel corso degli anni è infatti ascrivibile ad un loro impiego sempre più orientato verso altre indicazioni e/o di breve durata rispetto a quello del trattamento a lungo termine per la depressione. Nel contesto anglosassone è stato osservato che l'aumento di prescrizioni di farmaci antidepressivi è essenzialmente dovuto ai trattamenti a lungo termine, oppure ai pazienti con ricorrenti episodi di depressione (Moore et al, 2009). Ciò è coerente con le linee guida ufficiali, le quali suggeriscono di prolungare il trattamento anche nei soggetti con episodi depressivi ricorrenti caratterizzati da ricadute (Leydon et al, 2007). Certamente, tenendo conto che la depressione è la principale indicazione d'uso di questi farmaci (Trifirò et al, 2007) e che necessita di un trattamento a lungo termine, la ragione per cui la persistenza è così ridotta deve essere indagata.

2.4 Aderenza al trattamento con farmaci per la bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva e l'asma

Premessa

La bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria caratterizzata da un decorso irreversibile, per cui le cure attualmente disponibili mirano a migliorarne i sintomi ma in nessun caso portano a guarigione. A livello meccanico, la patologia provoca un'ostruzione del flusso dell'aria nell'albero respiratorio per cui il polmone si riempie con difficoltà ma con ancora maggiore difficoltà si svuota, tanto che all'esame autoptico, non collassa ma si presenta pieno di aria e di muco. A livello tissutale, il polmone del paziente affetto da BPCO è colpito da un'inflammatione cronica che progressivamente ne compromette le caratteristiche, risultando in un riduzione dell'elasticità, un'eccessiva produzione di muco e un restringimento delle vie respiratorie. Il paziente affetto da BPCO mostra dispnea, tosse e catarro, sintomi che, in assenza di trattamento, peggiorano progressivamente. La causa di tale affezione, a parte i fattori ereditari che sono noti incidere sull'insorgenza, è l'esposizione a fattori irritanti per i polmoni, primo fra tutti il fumo, sia diretto che passivo. Tuttavia, i meccanismi alla base dello sviluppo della patologia risultano in gran parte ignoti. La BPCO colpisce un elevato numero di soggetti nel mondo, probabilmente in correlazione all'estesa esposizione al fumo di sigaretta, con una differenza fra i generi, contesti temporali e sociali, che ricalca la prevalenza di tale esposizione. La BPCO è stata riconosciuta al quarto posto fra le cause di morte nel mondo, insorge raramente prima dei 40 anni di età, colpisce più frequentemente le aree con più basso sviluppo socio-economico: nei paesi sviluppati colpisce mediamente circa 4 pazienti su 100 nella popolazione anziana. Data l'importanza e l'impatto economico della BPCO è stato avviato nel 2001 uno specifico programma sanitario intitolato Global Initiative on Obstructive Lung Diseases (GOLD – Progetto mondiale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO), che ha prodotto linee-guida approvate dalle più importanti società scientifiche e una notevole mole di documentazione da cui sono state tratte queste brevi note di premessa (www.goldcopd.org).

Il trattamento della BPCO consiste in primo luogo nell'eradicare i fattori di rischio che l'hanno provocata, primo su tutti il fumo e altre forme di esposizione, dovute, ad esempio, a ragioni professionali. I trattamenti farmacologici disponibili, generalmente somministrati per via inalatoria, sono essenzialmente legati alla possibilità di intervento sui meccanismi fisiopatologici: a) broncodilatatori, sia a breve che lunga durata d'azione, che possono essere attivi sui recettori Beta2 adrenergici oppure inibitori dei recettori colinergici, b) corticosteroidi, per la loro azione di contrasto al processo infiammatorio, c) ossigeno in trattamento a lungo termine, quando la capacità di scambio gassoso è gravemente compromessa.

Per quanto riguarda l'asma, la principale differenza rispetto alla BPCO è l'ostruzione molto spesso completamente reversibile delle vie respiratorie che può avvenire sia spontaneamente sia in seguito al trattamento farmacologico. L'asma è spesso causata da una risposta infiammatoria su base allergica mediata da mastociti e linfociti. Dato che i sintomi sono apparentemente simili a quelli della BPCO è necessario fare una diagnosi differenziale. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, in parte è sovrapponibile a quello per la BPCO, essendo alcuni broncodilatatori e steroidi autorizzati per entrambe le patologie. A questi si aggiungono i farmaci antagonisti dei recettori dei leucotrieni, come il montelukast (ATC=R03DC03), che sono approvati solo per l'asma.

I broncodilatatori a breve durata d'azione sono generalmente approvati sia per l'asma che per la BPCO e sono destinati ai pazienti con sintomi lievi, curabili con una terapia "al bisogno", come ad esempio il salbutamolo (ATC R03CC02; *short acting beta agonists* - SABA) e ipratropio (R03BB01; *short acting muscarinic antagonists* - SAMA). Alcuni broncodilatatori a lunga durata (*long acting beta agonists* - LABA), come il salmeterolo (R03AC12), sono indicati sia per la BPCO che per l'asma, altri invece, più recentemente introdotti, come l'indacaterolo (R03AC18) o l'olodaterolo (R03AC19), sono registrati unicamente per la BPCO. Lo stesso vale per gli anticolinergici a lunga durata d'azione (*long acting muscarinic antagonists* - LAMA), come il tiotropio (R03BB04), glicopirronio (R03BB06), aclidinio (R03BB05).

I corticosteroidi da soli, ad esempio il budesonide (R03BA02), il flunisolide (R03BA03) e il fluticasone (R03BA05), sono indicati solamente per il trattamento dell'asma.

Vi sono poi numerosissime associazioni fra i broncodilatatori e corticosteroidi, che sono raccomandate nei pazienti che non sono sufficientemente controllati con il solo broncodilatatore, sia per l'asma che per la BPCO. Vi sono anche associazioni fra beta2 adrenergici e anticolinergici: ad esempio fenoterolo e ipratropio bromuro (R03AL01) o salbutamolo e ipratropio bromuro (R03AL02) a breve durata, registrati per l'asma e la BPCO. Invece quelli a lunga durata registrati solo per la BPCO sono vilanterol e umeclidinio bromuro (R03AL03), indacaterolo e glicopirronio bromuro (R03AL04).

Metodi

Per questa analisi sono stati individuati i pazienti in trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma (ATC: R03* ad esclusione del salbutamolo, ATC R03AC02, essendo questo il farmaco di gran lunga più utilizzato fra quelli "al bisogno") nel periodo tra il 1 gennaio 2009 ed il 31 Dicembre 2014. Sono stati quindi selezionati i pazienti con almeno sei mesi di follow-up. Il calcolo dell'aderenza, che è stato riportato per ogni singolo anno, è stato effettuato sia per i pazienti con trattamento prevalente (almeno una prescrizione nell'anno di riferimento) che incidente (nessuna prescrizione di farmaci per la BPCO e asma nei 365 giorni precedenti alla prima prescrizione dell'anno di riferimento), stratificando anche per genere. I livelli di

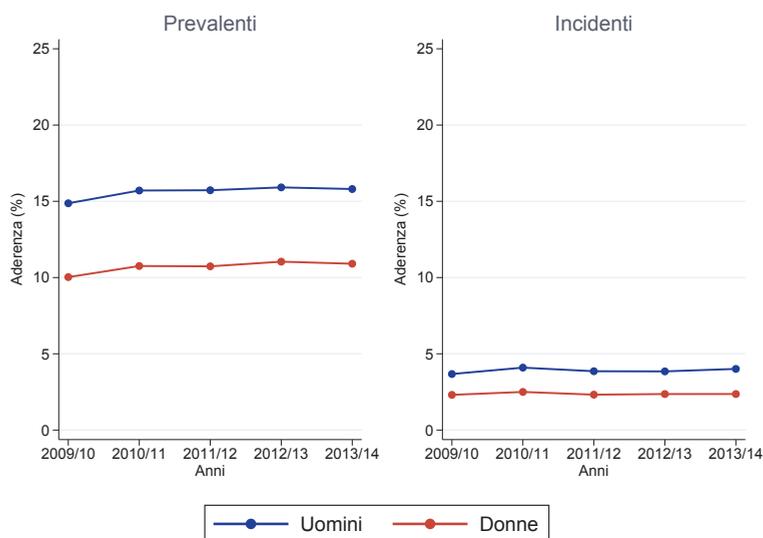
aderenza sono stati definiti tramite il calcolo del PDC (v. Introduzione metodologica per i dettagli).

Risultati

Per quanto riguarda la percentuale di pazienti considerati aderenti al trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma, sia nella popolazione di utilizzatori incidenti sia in quella di utilizzatori prevalenti, sono stati osservati valori pressoché stabili in tutto il periodo di osservazione ed una aderenza al trattamento superiore negli uomini rispetto alle donne. In particolare, all'interno della popolazione di utilizzatori incidenti, i pazienti considerati aderenti erano circa il 2,5% fra le donne e il 4% tra gli uomini (**Figura 2.14**), mentre fra gli utilizzatori prevalenti i livelli di aderenza variavano tra il 10% e l'11% circa nelle donne e tra il 15 e il 16% circa negli uomini.

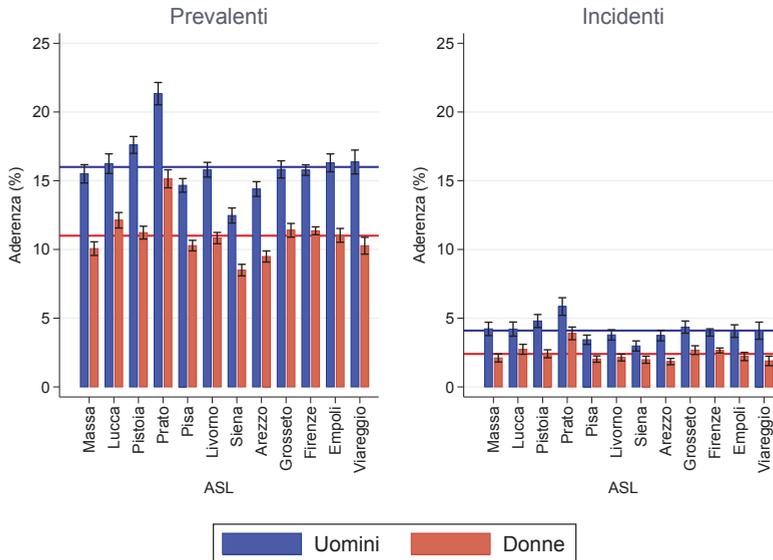
Circa le diverse ASL della Toscana, la percentuale di pazienti in trattamento incidente per BPCO e asma nel 2013, e considerati aderenti, è stata minima ad Arezzo per le donne (1,8%) e a Siena per gli uomini (3%). I valori più elevati, invece, si sono osservati a Prato per entrambi i generi (5,9% per gli uomini e 3,9% per le donne rispettivamente) (**Figura 2.15**).

Figura 2.14
Trend della percentuale di utilizzatori considerati aderenti al trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma in Toscana - Periodo 2009-2013



Circa l'aderenza stimata nella popolazione di utilizzatori prevalenti, le percentuali più basse per entrambi i generi sono state registrate nell'ASL di Siena (8,5% per le donne e 12,5% per gli uomini), mentre quelle più alte nell'ASL di Prato (15,1% per le donne e 21,3% per gli uomini).

Figura 2.15
Percentuale di utilizzatori considerati aderenti al trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma, analisi per genere e ASL - Anno 2013



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Commento

Una recente valutazione del database amministrativo della Regione Lazio, condotta da Di Martino e collaboratori su una popolazione ricoverata per BPCO, riporta come soltanto il 19,6% dei pazienti nei primi 6 mesi di trattamento risultasse aderente alla terapia farmacologica (Di Martino et al, 2014). Per quanto concerne altri contesti internazionali, uno studio danese riportava un'aderenza nei pazienti con BPCO che variava a seconda del livello di gravità della malattia tra il 29 ed il 56% (Ingebrigtsen et al, 2015). A differenza dello studio di Di Martino, quest'ultimo considerava un periodo di follow-up di un anno per il calcolo dei livelli di aderenza.

Per quanto riguarda l'asma, gli studi condotti in Italia sono praticamente assenti. In altri contesti internazionali la proporzione di pazienti non aderenti alla terapia, sebbene calcolata sulla base di diversi approcci metodologici, risultava essere elevata, talvolta superiore al 70% (Gamble et al, 2009; Schlender et al, 2012).

Certamente le differenze quantitative che si osservano tra le stime ottenute nella presente analisi rispetto agli studi precedenti, sono da ricondurre alle caratteristiche della popolazione selezionata, alla definizione dei livelli di aderenza considerati adeguati (75 o 80% dei giorni di follow-up coperti), alla lunghezza del follow-up considerato per il calcolo dell'aderenza stessa (ad esempio 1 anno o sei 6 mesi). Nel caso della presente analisi, infatti, l'indicatore è stato applicato ad una coorte di soggetti che possono

presentare o asma o BPCO o entrambe. Ciò incide sui livelli di aderenza che per i pazienti con BPCO, a causa della cronicità ed impatto clinico della malattia, tendono ad essere più elevati. Nello studio di Di Martino e collaboratori, invece, la selezione dei pazienti avveniva in base al ricovero per BPCO, includendo, perciò, una popolazione con grado di patologia particolarmente severo (Di Martino et al, 2014) per cui venivano consideranti adeguati livelli di aderenza pari o superiori al 75% dei giorni coperti. Nello studio danese di Ingebrigtsen e collaboratori (Ingebrigtsen et al, 2015), il più lungo periodo di follow-up adottato garantiva una maggiore probabilità di assumere il farmaco e quindi livelli di aderenza più importanti.

La minore aderenza osservata per la patologia asmatica rispetto alla BPCO, come riportato dal rapporto OsMed 2014, è anche da ascrivere all'età media inferiore dei pazienti affetti da questa malattia che, generalmente, hanno un livello di ingravescenza ed ospedalizzazione inferiore rispetto alla BPCO, da cui dipende una più frequente interruzione della terapia farmacologica, o inappropriata d'uso (OsMed, 2014).

È indubbio che i trend annuali dei livelli di aderenza, assieme alle differenze tra le singole ASL, forniscano spunti di riflessione importanti. In primo luogo sembra che l'aderenza non abbia subito importanti miglioramenti nel corso del tempo. Inoltre sussistono dei livelli estremamente sfavorevoli per il genere femminile. È interessante notare il risultato ottenuto dall'ASL 4 di Prato, dove, seppure con livelli di aderenza ancora non soddisfacenti, si osserva, soprattutto per gli uomini, una netta superiorità dell'aderenza alla terapia per asma/BPCO rispetto alle altre realtà locali. Ciò potrebbe essere dovuto, ad esempio, al maggiore ricorso alla distribuzione diretta che, come risulta dalla parte generale del rapporto, nell'ASL di Prato è particolarmente importante per questa categoria farmacoterapeutica.

Capitolo 3

Approfondimenti

**Genericazione dei farmaci:
l'esempio
degli Inibitori di pompa protonica**

**Farmacoutilizzazione
dei farmaci incretinici**

Utilizzo di epoetine biosimilari

3. Approfondimenti

3.1 Genericazione dei farmaci: l'esempio degli Inibitori di pompa protonica

Premessa

Gli Inibitori di pompa protonica (IPP) sono farmaci utilizzati per il controllo dell'acidità gastrica e il trattamento o la prevenzione di patologie ad essa correlate. Le Note AIFA 1-48 regolano il rimborso di questi farmaci da parte dell'SSN. La Nota 1 limita il rimborso alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto digestivo superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei o aspirina a basse dosi in presenza di particolari condizioni cliniche che aumentano il rischio di lesioni gastrointestinali. La Nota 48, invece, prevede la rimborsabilità degli IPP in presenza di malattie dell'apparato digerente, quali l'ulcera gastrica o duodenale positive o negative ad *Helicobacter pylori*, la malattia da reflusso gastroesofageo, la sindrome di Zollinger-Ellison. Gli IPP comprendono cinque molecole diverse tra loro, pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo e rabeprazolo, che per le indicazioni terapeutiche e le modalità d'uso previste dalle Note AIFA 1-48 possono essere considerate clinicamente sovrapponibili e intercambiabili fra di loro quando somministrate a dosi equivalenti (Vergara et al, 2003; FCR, 2013).

A partire dal 2006 (ASL Brescia 2011), con la genericazione dell'IPP omeprazolo, i brevetti degli IPP sono scaduti in sequenza. Nel 2012 tutte queste molecole sono diventate "genericabili": un farmaco equivalente poteva essere commercializzato. Pertanto, il farmaco prodotto dall'industria farmaceutica precedentemente detentrica del brevetto poteva essere sostituito da un farmaco equivalente, una "copia" prodotta da un'altra azienda e commercializzata con un costo approssimativamente inferiore del 20% rispetto all'*originator*.

Alla luce degli elevati consumi associati all'uso degli IPP (v. anche OsMed, 2014) la scelta da parte del medico e del farmacista di prescrivere/dispensare una molecola di cui è disponibile il farmaco equivalente, nonché del paziente di accettarla o richiederla, influenza una componente rilevante della spesa farmaceutica, sia pubblica sia privata.

Infatti, per tutti i farmaci a brevetto scaduto, l'SSN concede il rimborso di un prezzo fisso corrispondente al farmaco equivalente con il prezzo più basso fra quelli presenti sul mercato (legge 16 novembre 2001, n. 405). Inoltre, ai fini della rimborsabilità, al momento di iniziare una nuova terapia con un farmaco a brevetto scaduto, è attualmente previsto l'obbligo per il medico prescrittore di indicare sulla ricetta il principio attivo del farmaco prescritto (decreti-legge del 24 gennaio 2012, n. 1 e del 6 luglio 2012, n. 95). Il farmacista, a sua volta, è tenuto a consegnare al paziente il farmaco dal prezzo più basso contenente quel principio attivo. Tuttavia, il medico prescrittore può stabilire

la non sostituibilità dello specifico farmaco prescritto, sia esso branded o equivalente, specificandone il nome commerciale sulla ricetta e riportando una adeguata motivazione. Al paziente rimane comunque il diritto di richiedere al farmacista il farmaco branded, o comunque uno equivalente a maggior costo, facendosi carico della differenza rispetto al prezzo rimborsato dall'SSN che in ogni caso rimane lo stesso.

Relativamente ai pazienti già in trattamento al momento della genericazione vi è l'invito a passare al farmaco equivalente, ma la valutazione dell'opportunità di questo cambiamento può essere più complessa, in quanto più strettamente legata alle caratteristiche cliniche del paziente ed alle peculiarità farmacologiche della molecola (SIF, 2010).

In generale, le analisi sul rapporto costo-efficacia di questa scelta mostrano risultati favorevoli all'uso dei farmaci equivalenti rispetto ai farmaci branded (Remak et al, 2005; Gawron et al, 2014). Questo vale anche per gli IPP (Motola, De Ponti, 2006).

A confortare ulteriormente questa affermazione, recenti valutazioni nel contesto della medicina generale italiana non hanno riportato differenze sostanziali nei livelli di aderenza al trattamento con le due tipologie di IPP (SIMG, 2014): questa osservazione supporta la tesi che i pazienti non subiscano maggiori effetti collaterali, né sperimentino una minore efficacia.

L'obbiettivo dell'analisi di questo approfondimento è quello di valutare l'utilizzo dei singoli IPP in Toscana prima e dopo la scadenza dei relativi brevetti.

Metodi

Considerando i cinque IPP attualmente in commercio in Italia come farmaci equivalenti (pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo e rabeprazolo), sono state calcolate la prevalenza d'uso ed i volumi di consumo (DDD per 1.000 abitanti/die) trimestrali tra il 2004 e il 2014, mettendo in evidenza il trimestre corrispondente alla scadenza brevettuale di ciascuna molecola. Il numero di abitanti (denominatore) è la popolazione registrata nell'anagrafe assistibili al primo gennaio del relativo anno.

Inoltre, i soggetti utilizzatori di IPP in ciascun anno dal 2006 al 2014 sono stati suddivisi a seconda della prima molecola utilizzata nell'anno e sono state rappresentate le percentuali di ciascuna categoria. I pazienti sono stati suddivisi tra "nuovi utilizzatori", cioè senza dispensazione di IPP nei 365 giorni precedenti alla prima prescrizione nell'anno in studio, e "soggetti già in trattamento", cioè già in terapia nell'anno precedente.

È stato infine valutato, seguendo i pazienti per 365 giorni dalla prima prescrizione dell'anno (escludendo quindi l'anno 2014), il numero di utilizzatori

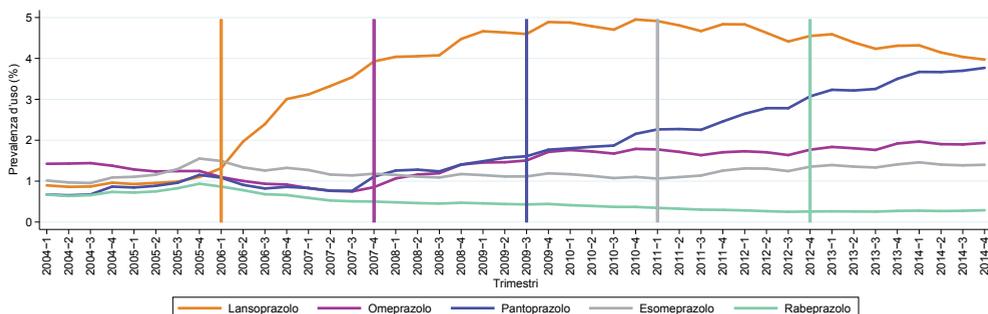
- di soli IPP ancora coperti da brevetto
- di soli IPP privi di brevetto
- switcher da IPP coperto a libero da brevetto, ossia soggetti che, nel corso del medesimo anno, hanno una prescrizione di IPP coperto da brevetto e, successivamente, di un IPP senza brevetto
- switcher da IPP senza a IPP con brevetto

Anche qui i pazienti sono stati divisi in nuovi utilizzatori e soggetti già in trattamento.

Risultati

In **Figura 3.1** è riportata la prevalenza d'uso in Toscana dei diversi IPP in commercio in Italia in funzione della data di scadenza brevettuale (linee verticali) del rispettivo farmaco branded di riferimento. Nel corso dei primi semestri in analisi le prevalenze d'uso dei diversi IPP non mostrano differenze particolari, oscillando tra lo 0,5 e l'1,5%, con un lieve picco dell'esomeprazolo. Per contro, con la scadenza brevettuale del lansoprazolo (febbraio 2006) e quindi la disponibilità del farmaco equivalente per questa molecola, si osserva un sensibile aumento degli utilizzatori prevalenti di lansoprazolo che resta superiore agli altri IPP, le cui prevalenze d'uso mostrano invece un andamento decrescente nei trimestri successivi. Al momento della scadenza del brevetto di pantoprazolo e omeprazolo (ottobre e novembre 2007, rispettivamente), anche gli utilizzatori di queste due molecole mostrano un incremento, anche se meno repentino e intenso rispetto al lansoprazolo. Anche alla scadenza della quarta molecola, l'esomeprazolo (aprile 2011) si osserva un incremento dei suoi utilizzatori, sebbene molto modesto. Gli utilizzatori dell'ultima molecola a scadere, il rabeprazolo, continuano a decrescere anche dopo la genericazione.

Figura 3.1
Prevalenza d'uso delle cinque molecole di IPP – Periodo 2004-2014*



*I diversi periodi di scadenza dei brevetti sono indicati dalle linee verticali del colore corrispondente.

Questi risultati sono confermati valutando i volumi di prescrizioni, espressi come DDD per 1.000 abitanti/die come riportato in **Figura 3.2**.

Abbiamo poi considerato i nuovi utilizzatori (soggetti senza prescrizione di IPP nell'anno precedente) e i soggetti già in trattamento di IPP dal 2006 al 2014. Si osserva per quasi tutte le molecole, ad eccezione del rabeprazolo, un aumento della percentuale di utilizzo a seguito della genericazione (**Figura 3.3**).

Figura 3.2
Percentuale delle DDD per 1.000 abitanti/die delle cinque molecole di IPP - Periodo 2004-2014*

*I diversi momenti di scadenza dei brevetti sono indicati dalle linee verticali del colore corrispondente.

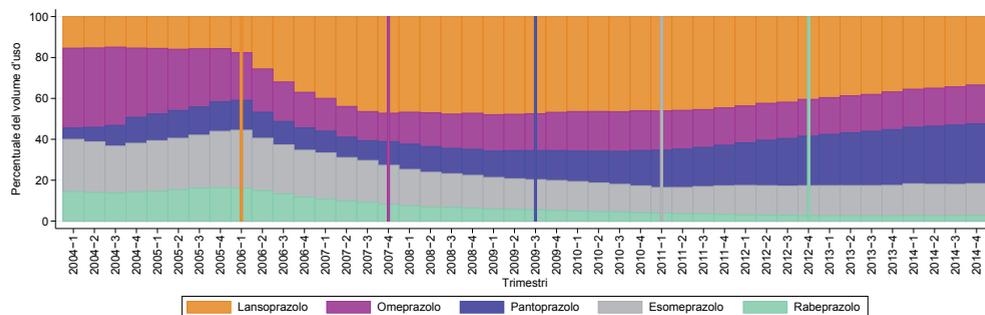
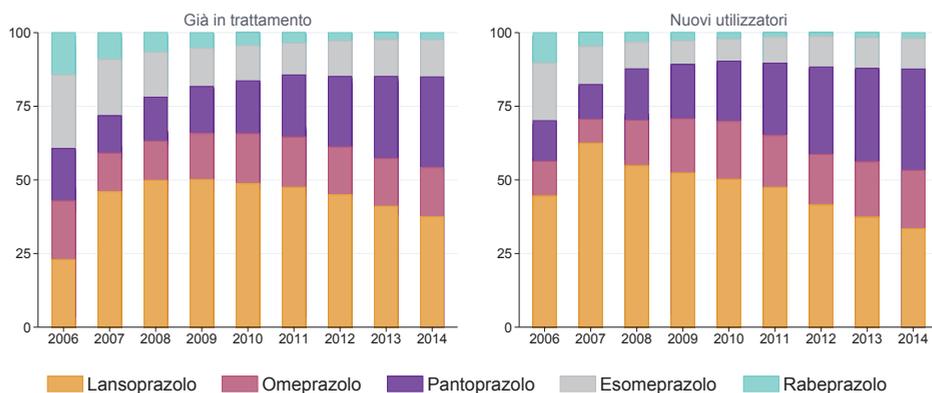


Figura 3.3
Soggetti utilizzatori di IPP in ciascun anno, divisi a seconda di quale farmaco hanno utilizzato per primo nell'anno stesso - Periodo 2006-2014*



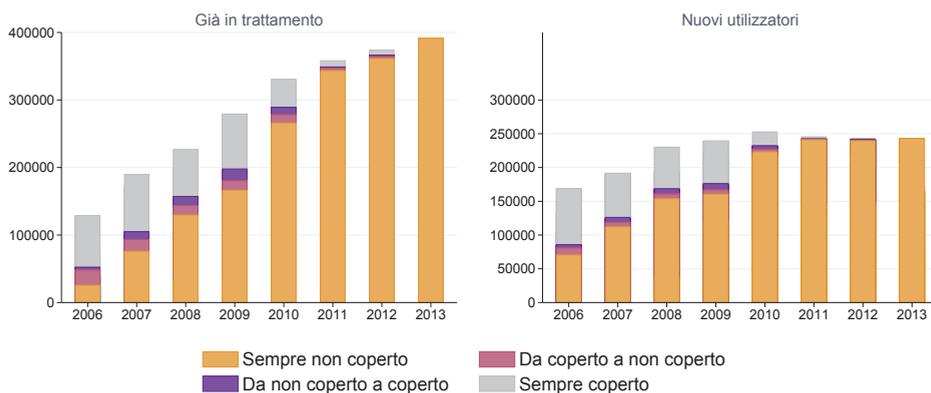
Fonte: SPF - FED e Anagrafe

*A sinistra i soli pazienti che già utilizzavano IPP nell'anno precedente, a destra i soli nuovi utilizzatori.

Interessante è la valutazione dei livelli di switching, del passaggio dal trattamento con un IPP branded a quello con equivalente e viceversa, negli utilizzatori di IPP, già in trattamento o nuovi (**Figura 3.4**). Qui abbiamo seguito gli utilizzatori per 365 giorni a partire dalla prima prescrizione dell'anno, abbiamo classificato le molecole in “branded” o “equivalenti”, a seconda che nel corso dell'anno fossero ancora coperte da brevetto oppure no. Ciò che si osserva per entrambi i sottogruppi è un aumento della prescrizione degli equivalenti nel corso degli anni ed una riduzione dei branded così come degli

switcher da equivalente a branded. Tuttavia anche tra i nuovi utilizzatori persiste fino al 2010 una quantità non trascurabile di soggetti (nell'ordine delle decine di migliaia) che cominciano la terapia con un farmaco branded. Contemporaneamente si osserva una piccola quota di switcher tra le due tipologie, principalmente da branded a equivalente.

Figura 3.4
Numero di soggetti utilizzatori, suddivisi per tipologia di switching – Periodo 2006-2014*



Fonte: SPF – FED e Anagrafe

*Le molecole sono state classificate come “coperte da brevetto” nell'anno se sono rimaste coperte da brevetto almeno per dieci mesi. A sinistra i soli pazienti che già utilizzavano IPP nell'anno precedente, a destra i soli nuovi utilizzatori.

Commento

Questi risultati presentano degli elementi di discussione rilevanti. Come indicato nell'introduzione, non vi sono evidenze che dimostrino un profilo di efficacia significativamente diverso tra gli IPP disponibili sul mercato italiano (Vergara et al, 2003; FCR, 2013). La prescrivibilità, e quindi la dispensazione di questi farmaci, è perciò guidata da fattori che dipendono dall'attenzione del medico nel considerare l'efficacia ed accettabilità del farmaco nei soggetti già trattati, dal ruolo del farmacista nel consigliare un farmaco meno costoso ma equivalente dal punto di vista terapeutico, e dalla tendenza del paziente all'accettare un trattamento con una “nuova” terapia, anche alla luce dell'importo addizionale a suo carico qualora rimanga fedele al farmaco già utilizzato. Ciò è particolarmente evidente nella quantificazione degli switcher. Infatti, presso gli utilizzatori già in trattamento, un'importante presenza di utilizzatori di branded può essere interpretata come riconducibile ad uso consolidato del farmaco da parte del paziente e quindi una maggiore tendenza a mantenere la terapia da parte del medico (come spesso richiesto anche dal paziente). Invece, il fatto che il numero di nuovi utilizzatori di farmaco branded abbia continuato, per alcuni anni, a mantenersi importante, nonostante l'assenza di evidenze di efficacia sfavorevoli per i farmaci

equivalenti, risulta essere un fenomeno più difficile da interpretare come comportamento prescrittivo appropriato.

Un caso particolarmente interessante è rappresentato dall'aumento degli utilizzatori di esomeprazolo, osservato in concomitanza della riduzione degli utilizzatori di omeprazolo nel periodo immediatamente antecedente alla scadenza del brevetto di quest'ultimo. Essendo le due molecole commercializzate dalla stessa azienda farmaceutica, come spiegazione di questi risultati si potrebbe ipotizzare una strategia aziendale per cui la promozione presso i medici dell'omeprazolo, la cui scadenza di brevetto era già prossima, sia stata ridotta in favore dell'esomeprazolo.

In generale, i risultati ottenuti da questo approfondimento possono essere considerati confortanti mostrando come, in Toscana, a seguito della scadenza brevettuale del primo IPP (lansoprazolo), la prevalenza d'uso di questi farmaci abbia subito un sensibile incremento, dapprima trainato dal solo lansoprazolo e successivamente anche dagli altri IPP a brevetto scaduto. Complessivamente i volumi di prescrizione di questi farmaci si sono concentrati sulle molecole a basso costo, garantendo, a parità di efficacia di trattamento, un effetto positivo sulla spesa farmaceutica.

3.2 Farmacoutilizzazione dei farmaci incretinici

Premessa

Il diabete tipo 2 (T2DM) è una malattia metabolica cronica alla quale si associano gravi complicanze micro- e macrovascolari dovute a una condizione d'iperglicemia sostenuta nel tempo (AMD, 2014). Quando le modificazioni della dieta e dello stile di vita non sono sufficienti per il controllo glicemico, il trattamento farmacologico è raccomandato (ADA, 2015). Tuttavia, a causa della natura progressiva della malattia, si rende spesso necessaria una graduale intensificazione della terapia.

A partire dal febbraio 2008 sono stati ammessi alla rimborsabilità da parte dell'SSN i primi farmaci incretinici, una nuova classe di agenti ipoglicemizzanti per il trattamento del T2DM (Montilla et al, 2014). Sulla base del loro meccanismo d'azione, le molecole appartenenti a questa classe farmacologica vengono distinte in analoghi del glucagon like peptide-1 (GLP-1 – peptide-1 glucagone-simile) e inibitori dell'enzima dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4 – dipeptidil peptidasi-4). Numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato come l'utilizzo di questi farmaci nel trattamento del T2DM si associ ad un rapporto beneficio/rischio favorevole (White, 2009).

Ad oggi sono diverse le molecole appartenenti a questa classe farmacologica disponibili in Italia. Tuttavia, data la recente introduzione sul mercato, le evidenze

circa il pattern di utilizzo dei farmaci incretinici nella popolazione generale sono ancora estremamente carenti (Montilla et al, 2014; Rafaniello et al, 2015; Pottergard et al, 2014; Baviera et al, 2014). In particolare, considerando il profilo di sicurezza ancora non del tutto stabilito (Drucker, Nauck, 2006; Azoulay, 2015), l'assenza d'informazioni specifiche circa i soggetti rispettivamente esposti agli analoghi del GLP-1 ed inibitori del DDP-4, come anche alle specifiche molecole appartenenti a questi due gruppi, diviene ancor più rilevante.

Lo scopo di questo approfondimento è stato quello di descrivere in maniera dettagliata il pattern di utilizzo dei farmaci incretinici in Toscana.

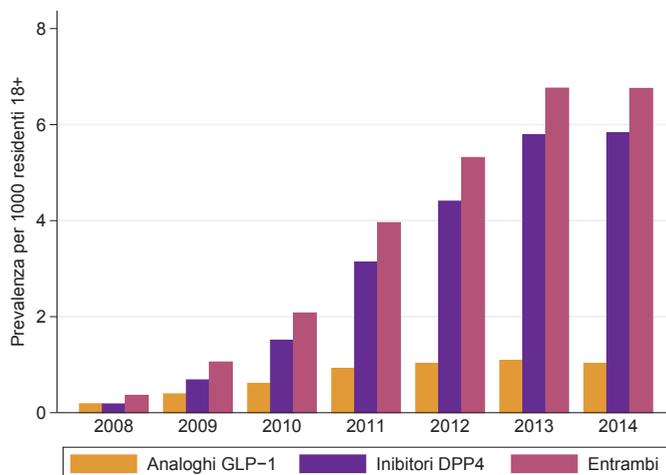
Metodi

Al fine di osservare le variazioni annuali del pattern di utilizzo dei farmaci incretinici in Toscana dal 2008 (ammissione alla rimborsabilità) al 2014, per ciascun anno del periodo di osservazione sono stati selezionati tutti i pazienti assistibili che al 1 gennaio di ciascun anno risultavano avere 18 anni o più, e almeno 365 giorni di osservazione. Sono state quindi descritte la prevalenza e l'incidenza d'uso annuale degli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DDP-4 tra il 2008 e il 2014. Gli utilizzatori prevalenti erano i pazienti con almeno una prescrizione d'interesse nell'anno di riferimento. Gli utilizzatori incidenti erano i pazienti con almeno una prescrizione d'interesse nell'anno di riferimento e nessuna nei 365 giorni precedenti. La prevalenza d'uso annuale di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DDP-4 è stata calcolata anche sul totale degli utilizzatori prevalenti di qualsiasi antidiabetico (A10*) di 18 anni o più. Per ciascun anno del periodo di osservazione sono state osservate le percentuali di utilizzatori di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DDP-4, come anche delle singole molecole appartenenti alle due classi, sul totale di utilizzatori incidenti di farmaci incretinici. Infine, i nuovi utilizzatori di farmaci incretinici sono stati caratterizzati sulla base di genere, età e altri farmaci antidiabetici prescritti nell'anno precedente all'inizio della terapia incretinica.

Risultati

Su una popolazione totale di circa 3,3 milioni di adulti, sono stati individuati 31.750 pazienti con almeno una prescrizione di un farmaco incretinico tra il 2008 e il 2014. La prevalenza d'uso (**Figura 3.5**) annuale nella popolazione generale Toscana di 18 anni o più ha avuto un trend di costante aumento tra il 2008 (0,5‰) e il 2013 (7,0‰), per poi stabilizzarsi nel 2014 sul valore registrato nell'anno precedente. Un andamento simile si è osservato tra i soli utilizzatori rispettivamente per gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DPP-4, sebbene i primi siano passati da una prevalenza d'uso dello 0,2‰ circa nel 2008 all'1,0‰ nel 2014, mentre i secondi dallo 0,2‰ nel 2008 al 5,8‰ nel 2014.

Figura 3.5
Trend della prevalenza d'uso annuale di farmaci incretinici nella popolazione generale adulta - Periodo 2008-2014



L'incidenza d'uso dei farmaci incretinici (**Figura 3.6**) è passata dallo 0,4‰ circa del 2008 al 2,3‰ nel 2011, per poi calare all'1,5‰ nel 2014. Il picco dell'incidenza d'utilizzo si è osservato nel 2013 (2,1‰) per gli inibitori del DDP-4 e nel 2011 per gli analoghi del GLP-1 (0,5‰).

Figura 3.6
Trend dell'incidenza d'uso annuale di farmaci incretinici nella popolazione generale adulta - Periodo 2008-2014

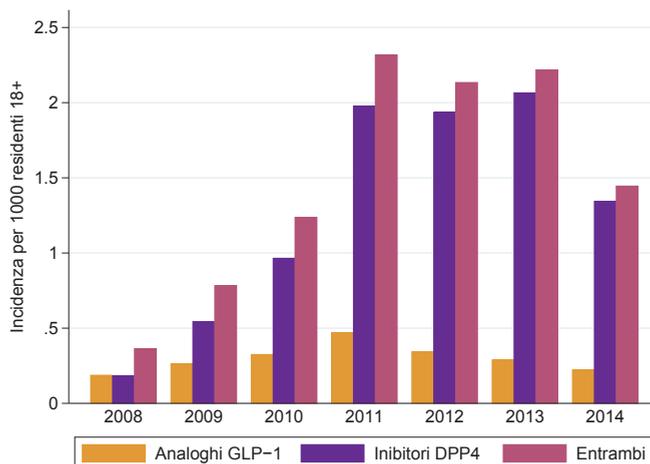
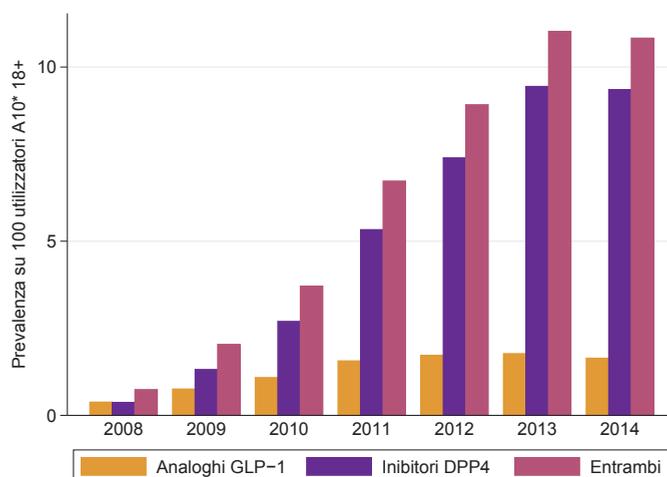


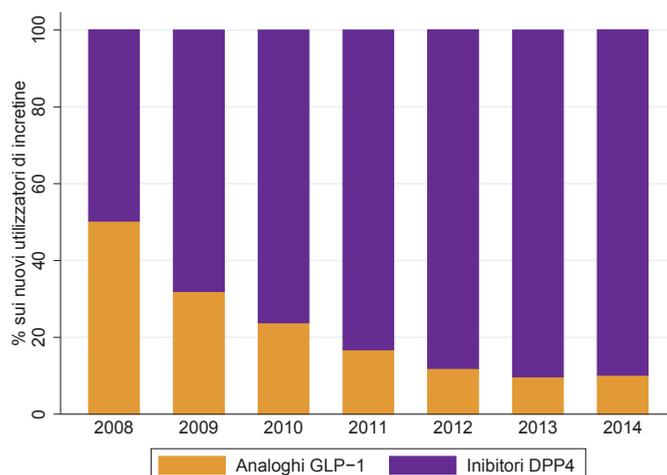
Figura 3.7
Trend della prevalenza d'uso annuale di farmaci incretinici sul totale dei pazienti in trattamento antidiabetico – Periodo 2008-2014



Durante il periodo di osservazione la prevalenza d'uso osservata tra i pazienti in trattamento antidiabetico è passata dallo 0,4 all'1,6% per gli analoghi del GLP-1 e dallo 0,4 al 9,3% per gli inibitori del DPP4 (**Figura 3.7**).

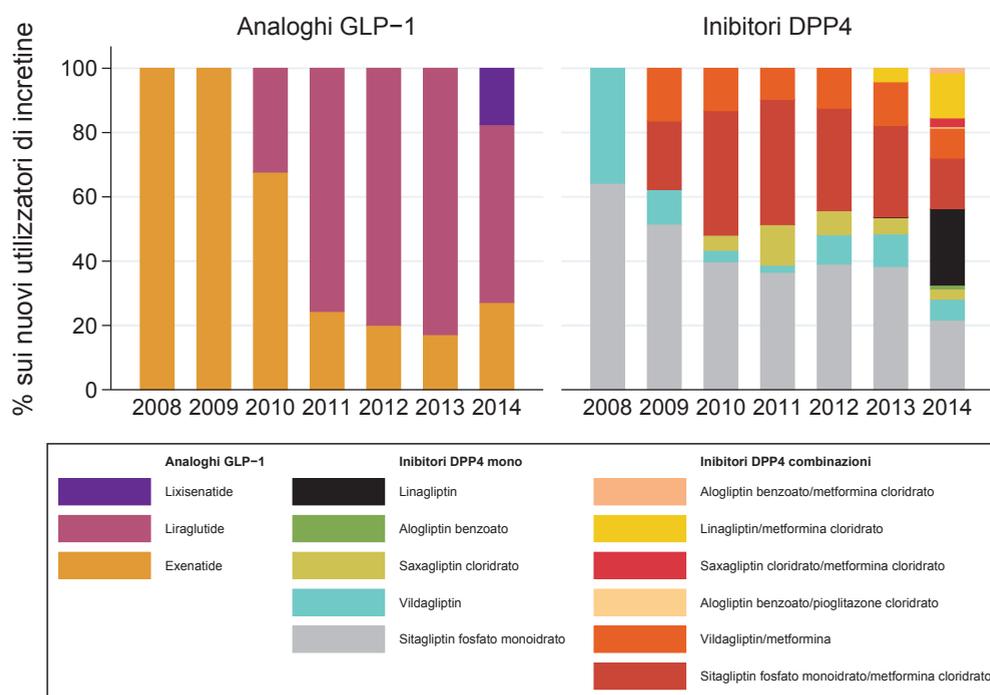
La **Figura 3.8** mostra come corso del periodo di osservazione la percentuale di nuovi utilizzatori di farmaci incretinici che iniziavano con un inibitore del DPP-4 è andata costantemente aumentando fino al 2013 per poi stabilizzarsi nel 2014 su un valore di 90%.

Figura 3.8
Trend delle percentuali annuali di utilizzatori di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DPP-4 sul totale di nuovi utilizzatori di farmaci incretinici – Periodo 2008 - 2014



Tra i singoli principi attivi, l'exenatide, fino al 2010, e la liraglutide, dal 2011 in poi, sono stati quelli maggiormente utilizzati come primo farmaco tra i nuovi utilizzatori di analoghi del GLP-1. Il sitagliptin, da solo o in combinazione con metformina, è stato il principio attivo più frequentemente prescritto tra i nuovi utilizzatori di inibitori del DPP-4 (Figura 3.9), sebbene nel solo 2014 il linagliptin, da solo o in combinazione abbia fatto registrare la percentuale più elevata.

Figura 3.9
Percentuali di nuovi utilizzatori per singola molecola sul totale di nuovi utilizzatori di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DPP-4 – Periodo 2008-2014



Circa le caratteristiche dei nuovi pazienti trattati con farmaci incretinici (Tabella 3.1), quelli di genere femminile sono passati dal 50,9% nel 2008 al 43,5% nel 2014, mentre la percentuale di pazienti con oltre 65 anni di età è andata costantemente crescendo per tutto il periodo di osservazione passando dal 30 al 61,1%. La percentuale di nuovi utilizzatori che erano già in trattamento con soltanto un agente ipoglicemizzante è passata dal 24,4% nel 2008 al 32,9% nel 2014, mentre è diminuita sensibilmente (-20% circa) la percentuale degli utilizzatori incidenti già in politerapia ipoglicemizzante.

Tabella 3.1
Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di incretine - Periodo 2008-2014

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
N	961	2.152	3.542	7.037	6.706	7.107	4.719
% donne	50,9	46,8	47,6	47,9	45,4	46,4	43,5
Classi d'età							
18-44	8,4	6,2	6,5	7,0	4,5	5,9	4,0
45-64	62,5	56,3	52,1	48,6	42,8	35,0	34,9
65-84	28,8	36,9	40,5	42,9	50,1	54,2	55,6
85+	0,2	0,5	0,9	1,5	2,5	4,9	5,5
Trattamenti antidiabetici precedenti*							
Nessun trattamento	3,7	3,9	9,8	9,9	7,1	16,2	11,1
Insulina con o senza ipoglicemizzanti	15,8	13,4	16,2	21,7	25,5	26,1	19,2
Ipoglicemizzanti in monoterapia	23,4	25,8	24,4	26,4	28,6	25,7	32,9
Politerapia ipoglicemizzante	57,0	56,9	49,6	42,0	38,8	31,9	36,8

*Farmaci antidiabetici dispensati nei 365 giorni precedenti alla prima dispensazione di un farmaco incretinico.

Commento

I risultati di questo approfondimento hanno mostrato come l'utilizzo dei farmaci incretinici nella popolazione generale toscana sia andato stabilizzandosi negli ultimi due anni del periodo di osservazione. Il trend osservato per quanto riguarda la prevalenza d'uso dei farmaci incretinici nella popolazione generale si è confermato anche all'interno dei soli utilizzatori di farmaci antidiabetici.

Uno studio danese che ha analizzato l'utilizzo di liraglutide ed exenatide tra il 2008 e il 2012 ha mostrato un picco della prevalenza d'uso nel 2012 corrispondente a 2,5 utilizzatori per 1.000 abitanti (Pottergard et al, 2014), un valore di oltre 2 volte superiore a quello osservato in Toscana nello stesso anno. Tuttavia, oltre che a differenze di tipo metodologico o riguardanti l'approccio terapeutico dei medici prescrittori toscani e danesi, tale differenza potrebbe essere spiegata anche da un concomitante minor utilizzo degli inibitori del DPP-4 in Danimarca, su cui, però lo studio non riporta alcun dato di utilizzo.

Il trend di costante aumento osservato negli anni immediatamente successivi all'ammissione alla rimborsabilità da parte dell'SSN è stato nettamente più marcato per gli inibitori del DPP-4. Certamente, rispetto agli analoghi del GLP-1, questi farmaci hanno il grande vantaggio di poter essere somministrati per via orale (Drucker, Nauck, 2006), oltre ad essere disponibili anche in combinazioni fisse con metformina. Ciò spiegherebbe anche la tendenza dei medici prescrittori ad iniziare la terapia incretinica con inibitori del DPP-4 piuttosto che analoghi del GLP-1. Tale tendenza si è fatta

nel tempo sempre più marcata, tant'è che nel 2014 circa il 90% dei nuovi trattati con farmaci incretinici in Toscana riceveva un inibitore del DPP-4.

La caratterizzazione dei nuovi trattati ha mostrato come nel corso degli anni si sia iniziato a somministrare sempre più frequentemente i farmaci incretinici in pazienti anziani o in coloro già in monoterapia ipoglicemizzante piuttosto che in pazienti che già assumevano più di un farmaco ipoglicemizzante. In generale, questi dati appaiono in linea sia con le modifiche delle raccomandazioni circa la prescrizione di farmaci incretinici sia con le nuove informazioni sul loro utilizzo raccolte durante l'esperienza post-marketing (AMD, 2007; AMD, 2010; AMD, 2014; ADA, 2015).

Le evidenze prodotte da questo approfondimento risultano essere estremamente informative e di elevato interesse scientifico. Infatti, rispetto agli studi ad oggi pubblicati la presente analisi risulta essere molto dettagliata e fornisce informazioni sull'uso dei farmaci incretinici nella popolazione generale attraverso l'analisi di dati particolarmente recenti (Montilla et al, 2014; Rafaniello et al, 2015; Pottergard et al, 2014; Baviera et al, 2014).

3.3 Utilizzo di epoetine biosimilari

Premessa

Negli ultimi dieci anni, a seguito della scadenza del brevetto di alcuni di questi farmaci, lo sviluppo e l'introduzione sul mercato dei biosimilari (farmaci contenenti una versione del principio attivo contenuto in un farmaco biologico a brevetto scaduto, quest'ultimo detto originator) ha introdotto la possibilità di agire sulla spesa farmaceutica in modo rilevante (Blackstone, Joseph, 2013; Ventola, 2013). Infatti, in Italia, dove l'elevato costo dei farmaci biologici ha un forte impatto sulla spesa farmaceutica, l'introduzione sul mercato dei biosimilari ha portato una riduzione della spesa per questa categoria di farmaci di circa il 20-30%.

In base a quanto definito dalla Food and Drug Administration (FDA – Agenzia per gli alimenti e i medicinali) e dalla European Medicines Agency (EMA – Agenzia europea per i medicinali) i prodotti biosimilari devono possedere determinate caratteristiche di purezza, sicurezza e potenza d'azione farmacologica, che, insieme a specifici studi clinici, dimostrino l'equivalenza terapeutica rispetto al farmaco biologico di riferimento per le medesime indicazioni d'uso. Sono tuttavia numerosi i position paper di società scientifiche che hanno sollevato criticità sulle modalità di impiego dei biosimilari, data l'assenza di informazioni sulla loro efficacia e sicurezza nel contesto post-marketing. Ciò ha portato l'AIFA a raccomandare la prescrizione dei biosimilari di epoetina solo nei pazienti naïve al trattamento con questo farmaco o comunque in coloro non esposti al trattamento con l'originator per periodi di tempo sufficientemente prolungati (AIFA, 2013).

In tale contesto, la valutazione della farmacoutilizzazione delle epoetine (EPO), fra i primi medicinali biologici disponibili in Europa anche sotto forma di biosimilari, costituisce uno strumento importante per testare le modalità di penetrazione sul mercato dei biosimilari. In generale, in Italia, la farmacoutilizzazione delle EPO risente certamente sia delle direttive regionali già in essere sia del contributo decisionale del singolo medico prescrittore. Per quanto concerne la direttiva 592 attuata dalla Toscana nel 2010, l'utilizzo delle EPO biosimilari è disciplinato dalla presenza di un piano terapeutico indicato dal medico specialista e periodicamente valutato dall'unità di appropriatezza prescrittiva dell'Azienda sanitaria locale di riferimento. Le indicazioni d'uso delle EPO devono comprendere, come espressamente indicato dallo specialista, le medesime indicazioni degli originators, vale a dire l'insufficienza renale cronica (IRC) nei pazienti adulti/pediatrici, l'anemia indotta dalla chemioterapia nei pazienti adulti con tumore, e la sindrome mielodisplasica (solo per le EPO alfa e beta).

In questo approfondimento sono riportati i contenuti principali di uno studio recentemente pubblicato a cura del Dipartimento di epidemiologia clinica dell'Università di Messina (Ingrasciotta et al, 2015), frutto di un progetto a cui l'ARS ha partecipato e che ha avuto come oggetto la farmacoutilizzazione delle EPO in Toscana e in altre realtà italiane.

Metodi

Il periodo di studio di quest'analisi è compreso tra il 2009 e il 2013. Oltre ai flussi di dati amministrativi della Toscana sono stati utilizzati anche quelli delle ASL di Palermo, Treviso e Palermo. Limitatamente all'ASL di Palermo, i dati a disposizione per l'analisi riguardavano il periodo 2011-2013. Data l'esclusiva modalità di distribuzione le prescrizioni contenenti EPO sono state individuate attraverso il solo flusso FED tramite i codici ATC B03XA01, B03XA02 e B03XA03.

Tutti i pazienti con almeno una prescrizione di EPO e almeno un anno di osservazione sono stati inclusi nello studio. Sono state quindi calcolate le DDD per 1.000 abitanti pro die per le EPO originator e biosimilari dispensate tra il 2009 e il 2013. Il numero di abitanti (denominatore) equivale alla popolazione residente nel relativo anno.

Gli utilizzatori incidenti di EPO, vale a dire con dispensazione del farmaco tra gli anni 2009 e 2013 ma privi di precedenti dispensazioni del farmaco stesso nell'anno precedente, sono stati quindi descritti per le caratteristiche demografiche e la presunta indicazione d'uso. Quest'ultima viene definita come la presenza di una delle seguenti diagnosi concomitanti e/o precedenti alla data della prima prescrizione di EPO, ovvero registrate nel flusso SDO nel periodo precedente al 60-esimo giorno successivo alla la prima prescrizione di EPO: IRC (ICD9CM: 583*, 585*, 586*, codice esenzione per patologia: 023), tumore (ICD9CM: 140*-239*, codice esenzione per patologia: 048) e/o sindrome mielodisplasica (ICD9CM: 238.72-238.75). Gli utilizzatori di EPO per cui non era possibile la categorizzazione per indicazione d'uso attraverso la strategia sopra descritta sono stati classificati sulla base del dosaggio ricevuto nella prima prescrizione e secondo i criteri sotto elencati.

- IRC: <30.000 Unità internazionali/mL; darbepoetina alfa: <80-100 µg /mL)
- tumore: ≥30.000 Unità internazionali/mL; darbepoetina alfa: ≥80-100 µg /mL)

È stata poi valutata, sempre per i medesimi anni in studio, la proporzione di utilizzatori prevalenti di epoetine originator e biosimilari, e sono stati quantificati, sempre negli stessi anni, gli utilizzatori prevalenti, incidenti e switcher dei biosimilari. Gli switcher sono stati definiti come i pazienti per i quali si individua la dispensazione sia di un originator che di un biosimilare o viceversa durante il primo anno di trattamento con EPO.

Risultati

Durante il periodo di osservazione, la popolazione di studio cumulativa della regione Toscana e delle ASL di Palermo, Catania e Treviso corrispondeva ad un totale di 6 milioni e 571.697 persone (oltre il 10% dell'intera popolazione italiana). Di questi, 49.491 (0,8%) avevano ricevuto almeno una prescrizione di EPO nel periodo 2009-2013. L'83,4% di questi ultimi, corrispondente a 41.286 pazienti, erano utilizzatori naïve che nella maggior parte dei casi avevano iniziato la terapia con un prodotto originator (N=32.430; 78,5%) e molto meno frequentemente con un biosimilare (N=8.856; 21,5%). La distribuzione per genere ed età degli utilizzatori di biosimilari e originator mostrava valori confrontabili tra i due gruppi (**Tabella 3.2**). L'anemia secondaria a IRC era il motivo più frequente per l'utilizzo di EPO, principalmente in pazienti anziani, indipendentemente dal tipo di EPO, eccetto in Toscana dove il 60% dei pazienti avevano iniziato il trattamento con un biosimilare per il trattamento dell'anemia indotta da terapia antitumorale (Tabella 3.2).

Cumulativamente, la prevalenza d'uso di EPO è cresciuta da 2,9 per 1.000 abitanti nel 2009 a 3,4 per 1.000 abitanti nel 2011, con una leggera diminuzione nei seguenti 2 anni (3 per 1.000 nel 2013). Un andamento simile è stato osservato quando la stessa analisi è stata aggiustata per età. Nello specifico, in **Figura 3.10** sono riportate le stime di prevalenza d'uso di EPO per anno di calendario e area geografica.

In generale, si è osservato un trend di aumento dei nuovi utilizzatori che ricevevano un biosimilare come prima prescrizione di EPO in tutte le quattro aree geografiche considerate (**Figura 3.11**), sebbene più marcatamente a Treviso (0-45%) e in Toscana (0,7-37,6%). Trend simili sono stati osservati stratificando per indicazione d'uso.

La maggior parte degli utilizzatori di biosimilari erano utilizzatori naïve al trattamento con EPO (**Figura 3.12**). Darbepoetina alfa (Aranesp) e epoetina zeta (Retacrit) erano rispettivamente i più frequentemente prescritti tra originator e biosimilari. In particolare, si è osservato un aumento significativo delle prescrizioni di epoetina zeta (biosimilare dell'epoetina alfa) tra il 2009 e il 2013 (0-18% a Palermo, 0-21% a Caserta, 0-24% in Toscana e 0-38% a Treviso).

Tabella 3.2
Caratterizzazione degli utilizzatori incidenti di epoetine stratificata per tipo (originator vs biosimilare)

	Originator					Biosimilare				
	Caserta N = 5.070 (%)	Palermo N = 2.677 (%)	Treviso N = 792 (%)	Toscana N = 23.891 (%)	Total N = 32.430 (%)	Caserta N = 1.294 (%)	Palermo N = 1.029 (%)	Treviso N = 409 (%)	Toscana N = 6.124 (%)	Total N = 8.856 (%)
Genere										
Uomini	2.545 (50,2)	1.246 (46,5)	421 (53,2)	12.263 (51,3)	16.475 (50,8)	653 (50,5)	506 (49,2)	204 (49,9)	3.133 (51,2)	4.496 (50,8)
Donne	2.525 (49,8)	1.431 (53,5)	371 (46,8)	11.628 (48,7)	15.955 (49,2)	641 (49,5)	523 (50,8)	205 (50,1)	2.991 (48,8)	4.360 (49,2)
Età ± SD	68,1 ± 15,4	72,8 ± 14,0	67,6 ± 15,9	72,5 ± 14,9	71,8 ± 15,1	71,9 ± 12,9	72,9 ± 13,0	73,9 ± 15,2	72,4 ± 13,2	72,4 ± 13,2
Classi d'età										
<45	409 (8,1)	124 (4,6)	67 (8,5)	1.329 (5,6)	1.929 (5,9)	50 (3,9)	31 (3,0)	22 (5,4)	217 (3,5)	320 (3,6)
45-64	1.302 (25,7)	480 (17,9)	218 (27,5)	4.479 (18,7)	6.479 (20,0)	274 (21,2)	211 (20,5)	63 (15,4)	1.222 (20,0)	1.770 (20,0)
65-79	2.124 (41,9)	1.102 (41,2)	316 (39,9)	8.919 (37,3)	12.461 (38,4)	561 (43,4)	418 (40,6)	151 (36,9)	2.689 (43,9)	3.819 (43,1)
≥ 80	1.235 (24,4)	971 (36,3)	191 (24,1)	9.164 (38,4)	11.561 (35,6)	409 (31,6)	369 (35,9)	173 (42,3)	1.996 (32,6)	2.947 (33,3)
Indicazione d'uso										
IRC	2.763 (54,5)	1.724 (64,4)	394 (49,7)	13.750 (57,6)	18.631 (57,4)	749 (57,9)	559 (54,3)	254 (62,1)	2.385 (38,9)	3.947 (44,6)
Tumore	2.122 (41,9)	931 (34,8)	376 (47,5)	9.745 (40,8)	13.174 (40,6)	531 (41,0)	465 (45,2)	154 (37,7)	3.678 (60,1)	4.828 (54,5)
Sindrome mielodispl.	185 (3,6)	22 (0,8)	22 (2,8)	396 (1,7)	625 (1,9)	14 (1,1)	5 (0,5)	1 (0,2)	61 (1,0)	81 (0,9)

SD= Standard Deviation; IRC= insufficienza renale cronica.

* Utilizzatori di EPO senza alcuna dispensazione di EPO nell'anno precedente alla data indice (prima dispensazione): pazienti (n = 11) che avevano ricevuto una dispensazione di un biosimilare e un originator in corrispondenza della data indice sono stati esclusi dall'analisi.

Figura 3.10
Prevalenza d'uso delle epoetine per 1.000 abitanti, stratificata per anno di calendario
– Periodo 2009-2013

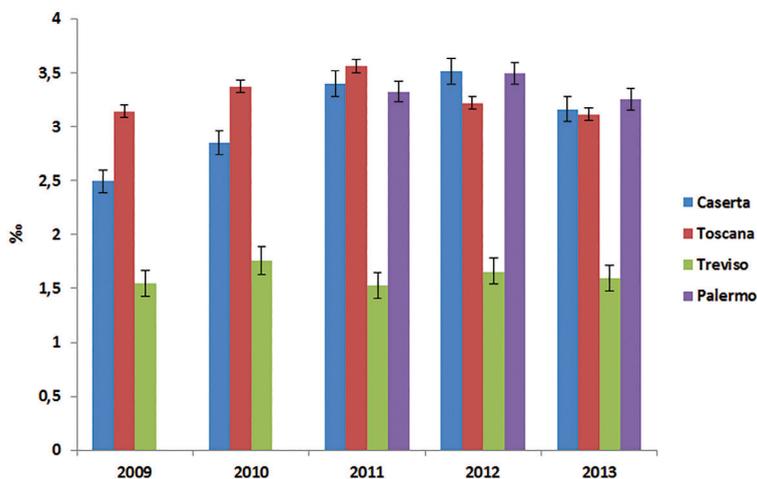


Figura 3.11
Proporzione di utilizzatori di biosimilari sul totale degli utilizzatori di epoetine,
stratificata per anno di calendario – Periodo 2009-103

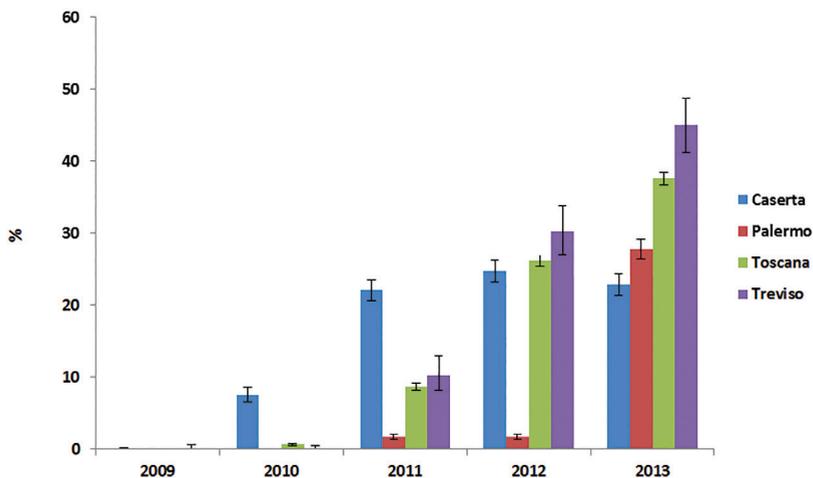
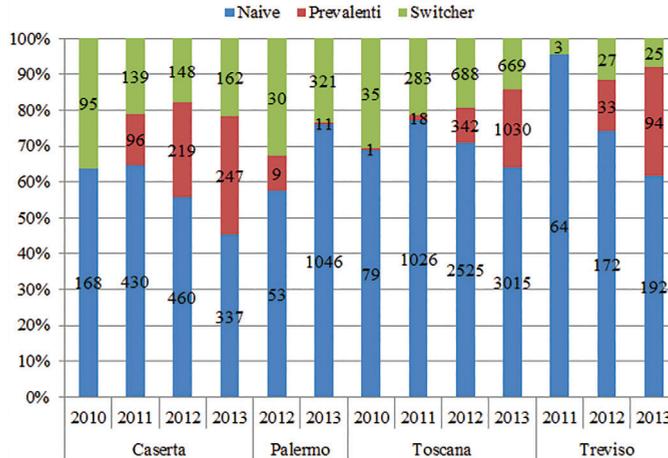
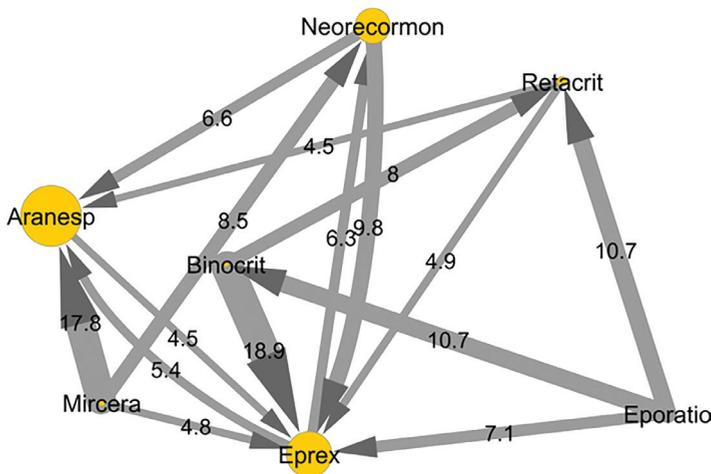


Figura 3.12
Modalità di utilizzo delle epoetine biosimilari, stratificate per anno di calendario – Periodo 2010-2013



Naive = nessuna dispensazione di EPO nell'anno precedente.
 Prevalenti =dispensazione dello stesso biosimilare durante l'anno precedente.
 Switcher = almeno una dispensazione di un EPO differente nell'anno precedente.

Figura 3.13
Modalità di switch degli utilizzatori di EPO durante il primo anno di terapia*



*La grandezza dei nodi indica il numero degli utilizzatori; lo spessore delle frecce indica la proporzione degli switcher (minimo 4%); gli switch sono contati solo una volta per paziente e soltanto il primo switch è stato considerato per l'analisi. Gli utilizzatori di Globuren sono stati inclusi in quelli di Eprex. Gli utilizzatori di Nespo sono stati inclusi in Aranesp. L'Abseamed non è stato incluso nella figura perché non sono stati osservati switch per questo farmaco.

In **Figura 3.13** viene illustrato lo switching tra diversi EPO durante il primo anno di trattamento. Lo switch terapeutico tra diverse EPO è risultato essere molto frequente (17%). Questo avveniva preferibilmente verso un prodotto originator (84,1%) piuttosto che un biosimilare (15,9%). In particolare gli utilizzatori di EPO passavano più frequentemente a Eprex (29,4% di tutti gli switcher), il prodotto originator dell'epoetina alfa. Inoltre, il 27,6% degli utilizzatori di Binocrit passava ad Eprex a Palermo, il 18,9% in Toscana, soltanto il 6,7% degli utilizzatori di Binocrit passava ad Eprex a Treviso e nessuno a Caserta.

Commento

Per quanto riguarda la Toscana, nonostante negli anni successivi al 2011 la prevalenza d'uso di EPO in Toscana abbia subito un calo sensibile, la percentuale di utilizzatori di biosimilari sul totale dei trattati con EPO è cresciuta in maniera costante durante tutto il periodo compreso tra il 2009 e il 2013 (0,7-37,6%), indipendentemente dall'indicazione d'uso. Cifre analoghe riguardanti le modalità d'utilizzo delle EPO a livello nazionale sono state riportate dal Rapporto OsMed 2013 sebbene queste ultime non siano direttamente confrontabili con i risultati della presente analisi. Infatti, l'OsMed ha riportato tra il 2011 e il 2013 un sensibile aumento della percentuale di soggetti in trattamento incidente con EPO alfa biosimilare rispetto al totale di nuovi utilizzatori di EPO alfa con più di 18 anni (12,7 - 41%) (OsMed, 2013).

Per quanto riguarda la Toscana, l'aumento del consumo di EPO biosimilare è da ricondursi principalmente agli effetti della deliberazione n. 592 del 2010 che, relativamente alla prescrizione di farmaci biologici a brevetto scaduto, ha introdotto l'obbligo per i medici prescrittori di indicare esclusivamente la composizione del medicinale e di giustificare l'eventuale scelta di un farmaco diverso da quello aggiudicato con la procedura pubblica di acquisto presso la ASL di appartenenza. La stessa deliberazione 592 del 2010 ha reso anche obbligatoria la produzione di una relazione sulle motivazioni alla base di un eventuale passaggio da un medicinale biologico ad altro nei pazienti già in trattamento, ovvero lo switch terapeutico tra farmaci biologici contenenti la stessa molecola. A questo intervento regolatorio, perciò, è riconducibile anche la costante riduzione della percentuale di switcher sul totale degli utilizzatori di EPO biosimilari osservata in Toscana tra il 2010 e il 2013.

Fra le diverse indicazioni d'uso, in Toscana, la maggior parte degli utilizzatori prevalenti di EPO riceveva il farmaco per il trattamento dell'anemia secondaria ad IRC. Risultati simili erano stati riportati in uno studio di farmacoutilizzazione effettuato sui dati della sola ASL di Messina relativi al periodo gennaio 2010-maggio 2011 (Loiacono et al, 2012). Nello stesso studio, la percentuale di switcher durante il primo anno di trattamento con EPO era pari al 21%. In Toscana, la percentuale di switcher sul totale di utilizzatori prevalenti di EPO biosimilari si attestava nel 2013 a circa il 15%, sebbene in diminuzione costante nell'ultimo quinquennio.

A causa delle possibili implicazioni in termini di sicurezza ed efficacia, e delle ancora limitate evidenze disponibili al riguardo, lo switching terapeutico rappresenta un argomento di particolare rilevanza circa l'uso di questi farmaci nella pratica clinica. A tal proposito, tuttavia, risultati rassicuranti, sia dal punto di vista della sicurezza sia dal punto di vista dell'efficacia, sono stati forniti da un'analisi post-hoc di 3 trial randomizzati, i cui risultati hanno mostrato l'assenza di differenze cliniche significative nei pazienti dializzati con IRC che passavano da epoetina alfa a epoetina zeta e viceversa (Wiecek et al, 2010). La sostituibilità dei farmaci biologici nei soggetti già in trattamento è stata a lungo oggetto di dibattito in ambito scientifico. Il position paper dell'AIFA esclude la sostituzione automatica del farmaco originator con il rispettivo biosimilare, o viceversa, in quanto non possono essere considerati semplici prodotti equivalenti (AIFA, 2013). Secondo la Medicines Evaluation Board (MEB) olandese, invece, lo switch tra farmaci biologici contenenti la stessa molecola, indipendentemente dal fatto che siano biosimilari oppure originator, può essere consentito, sebbene solo in presenza di adeguato monitoraggio clinico e dopo aver istruito correttamente il paziente.

Bibliografia e sitografia

Adami S, Giannini S, Giorgino R, et al. Effect of age, weight and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound in premenopausal women: the ESOP study. *Calcif Tissue Int* 2004 Apr;74(4):317-21.

Adams SM, Miller KE, Zylstra RG. Pharmacologic management of adult depression. *Am Fam Physician* 2008 Mar 15;77(6):785-92.

Agenzia italiana del farmaco (AIFA) – Osservatorio sull’impiego dei medicinali (OsMed). L’uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale - Anno 2013: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf

Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Position paper - I farmaci biosimilari. 2013: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf

Agenzia italiana del farmaco (AIFA) - Osservatorio sull’impiego dei medicinali (OsMed). L’uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale - Anno 2014: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2014_0.pdf

Aguglia E, Ravasio R, Simonetti M, et al. Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003-2009. *Curr Med Res Opin* 2012 Sep;28(9):1475-84.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015 Jan;38 Suppl:S4.

ASL di Brescia. Percorso di approfondimento in merito alla gastroprotezione con IPP in corso di trattamento acuto con fans. 2011: https://www.aslbrescia.it/media/documenti/notiziario_assistenza_primaria/2008_11_a1.pdf

Associazione medici diabetologi (AMD). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2007: <http://www.aemmedi.it>

Associazione medici diabetologi (AMD). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009/2010:
<http://www.aemmedi.it>

Associazione medici diabetologi (AMD). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014:
<http://www.aemmedi.it>

Azoulay L. Incretin-based drugs and adverse pancreatic events: almost a decade later and uncertainty remains. *Diabetes Care* 2015 Jun;38(6):951-3.

Baviera M, Cortesi L, Tettamanti M, et al. Changes in prescribing patterns and clinical outcomes in elderly diabetic patients in 2000 and 2010: analysis of a large Italian population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014 Aug;70(8):965-74.

Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits* 2013 Sep;6(8):469-78.

Brown JP, Morin S, Leslie W, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician* 2014 Apr;60(4):324-33.

Casula M, Catapano AL, Piccinelli R, et al. Assessment and potential determinants of compliance and persistence to antiosteoporosis therapy in Italy. *Am J Manag Care* 2014 May;20(5):e138-e145.

Charlton RA, Jordan S, Pierini A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG* 2015 Jun;122(7):1010-20.

Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care* 2009 Jul;15(7):457-64.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) - Medicines Evaluation Board (MEB). Biosimilar medicines:
<http://english.cbg-meb.nl/human/for-healthcare-providers/contents/biosimilar-medicines>

Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011 Mar;29(3):610-8.

Di Martino M, Veronesi C, Degli Esposti L, et al. Adherence to antihypertensive drug treatment and blood pressure control: a real practice analysis in Italy. *J Hum Hypertens* 2008 Jan;22(1):51-3.

Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, et al. Use patterns of long-acting bronchodilators in routine COPD care: the OUTPUT study. *COPD* 2014 Aug;11(4):414-23.

Ding EL, Powe NR, Manson JE, et al. Sex differences in perceived risks, distrust, and willingness to participate in clinical trials: a randomized study of cardiovascular prevention trials. *Arch Intern Med* 2007 May 14;167(9):905-12.

Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006 Nov 11;368(9548):1696-705.

Farmacie comunali riunite di Reggio Emilia (FCR). Informazioni sui farmaci. PPI: di più e meglio? maggio 2013:
<http://rivista.informazionisuifarmaci.it/ppi-di-piu-e-meglio/>

Fitz-Simon N, Bennett K, Feely J. A review of studies of adherence with antihypertensive drugs using prescription databases. *Ther Clin Risk Manag* 2005 Jun;1(2):93-106.

Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, et al. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007 Feb;55(2):81-95.

Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Nov 1;180(9):817-22.

Gawron AJ, French DD, Pandolfino JE, et al. Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management. *Pharmacoeconomics* 2014 Aug;32(8):745-58.

Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med* 2015 Jan;30(1):51-9.

Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, et al. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013. *BioDrugs* 2015 Aug;29(4):275-84.

Istituto di ricerca della Società italiana di medicina generale e delle cure primarie (SIMG). VII Report Health Search - Anno 2011/2012. Novembre 2012.

Istituto di ricerca della Società italiana di medicina generale e delle cure primarie (SIMG). VIII Report Health Search - Anno 2013-2014. Novembre 2014.

Motola D, De Ponti F. Generic versus brand-name medicinal products: are they really interchangeable? *Dig Liver Dis* 2006 Aug;38(8):560-2.

Knafelz GJ, Riegel B. What puts heart failure patients at risk for poor medication adherence? *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1007-18.

Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Oct;17(5):530-40.

Leydon GM, Rodgers L, Kendrick T. A qualitative study of patient views on discontinuing long-term selective serotonin reuptake inhibitors. *Fam Pract* 2007 Dec;24(6):570-5.

Loiacono C, Sgroi C, Coppolino S, et al. How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs* 2012 Apr 1;26(2):113-20.

Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009 Oct 20;120(16):1598-605.

Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Dec;24(12):1346-53.

Moore M, Yuen HM, Dunn N, et al. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ* 2009;339:b3999.

Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics* 2012.

Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, et al. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2008 Apr;19(4):511-7.

Petty DR, House A, Knapp P, et al. Prevalence, duration and indications for prescribing of antidepressants in primary care. *Age Ageing* 2006 Sep;35(5):523-6.

Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, et al. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Sep;61(8):603-9.

Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 Dec;69(12):2095-101.

Pottegard A, Bjerregaard BK, Larsen MD, et al. Use of exenatide and liraglutide in Denmark: a drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014 Feb;70(2):205-14.

Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009 Oct;10(14):2303-15.

Rafaniello C, Arcoraci V, Ferrajolo C, et al. Trends in the prescription of antidiabetic medications from 2009 to 2012 in a general practice of Southern Italy: A population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015 Apr;108(1):157-63.

Regione Toscana. Ticket sui farmaci. Ultimo agg. 23 mar. 2016:
<http://www.regione.toscana.it/-/ticket-sui-farmaci>

Remak E, Brown RE, Yuen C, et al. Cost-effectiveness comparison of current proton-pump inhibitors to treat gastro-oesophageal reflux disease in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005 Oct;21(10):1505-17.

Schlender A, Alperin PE, Grossman HL, et al. Modeling the impact of increased adherence to asthma therapy. *PLoS One* 2012;7(12):e51139.

Scotti L, Arfe A, Zambon A, et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence with oral bisphosphonates treatment in osteoporotic women: an empirical approach based on healthcare utilisation databases. *BMJ Open* 2014;4(3):e003758.

Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006 Aug;81(8):1013-22.

Società italiana di farmacologia (SIF). Position paper su farmaci equivalenti. 2010: http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_farmaci_equivalenti_ott2010.php

Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005 Nov 14;165(20):2414-9.

Sultana J, Italiano D, Spina E, et al. Changes in the prescribing pattern of antidepressant drugs in elderly patients: an Italian, nationwide, population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014 Apr;70(4):469-78.

Tarantino U, Ortolani S, Degli EL, et al. Analysis of the costs and consequences of adherence to therapy in hip fracture patients. Results of a longitudinal analysis of. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011 Jan;8(1):57-62.

Trifiro G, Barbui C, Spina E, et al. Antidepressant drugs: prevalence, incidence and indication of use in general practice of Southern Italy during the years 2003-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 May;16(5):552-9.

Ventola CL. Biosimilars: part 1: proposed regulatory criteria for FDA approval. *P T* 2013 May;38(5):270-87.

Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Sep 15;18(6):647-54.

Viana M, Laszczynska O, Mendes S, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm* 2014 Oct;20(10):1018-26.

White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2009 Sep;49 Suppl 1:S30-S40.

WHO, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ultimo aggiornamento 16 dic. 2015:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Wiecek A, Ahmed I, Scigalla P, et al. Switching epoetin alfa and epoetin zeta in patients with renal anemia on dialysis: Posthoc analysis. *Adv Ther* 2010 Dec;27(12):941-52.

Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011 Sep;21(9):655-79.

Zhang Y, Wu SH, Fendrick AM, et al. Variation in medication adherence in heart failure. *JAMA Intern Med* 2013 Mar 25;173(6):468-70.

I precedenti numeri della collana dei Documenti ARS

- 86) *L'impianto valvolare aortico transcateretere in Toscana - Rapporto 2009-2013* (febbraio 2016)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 85) *Le interruzioni volontarie di gravidanza* (febbraio 2016)
Osservatorio di Epidemiologia
- 84) *L'utilizzo di antibiotici e l'antibiotico-resistenza in Toscana - Secondo report della Rete di Sorveglianza dell'Antibiotico Resistenza in Toscana* (ottobre 2015)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 83) *La salute dei detenuti in Italia: i risultati di uno studio multicentrico* (aprile 2015)
Osservatorio di Epidemiologia
- 82) *La Cardiocirurgia in Toscana - Rapporto 2005-2013* (dicembre 2014)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 81) *Rete di Sorveglianza dell'Antibiotico Resistenza in Toscana (SART) - Dati 2013* (dicembre 2014)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 80) *Il terzo settore e i nuovi scenari del bisogno - Questioni di rete, partecipazione e identità* (settembre 2014)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 79) *Le malattie infettive in Toscana - Anni 1994-2011* (settembre 2014)
Osservatorio di Epidemiologia
- 78) *La salute dei bambini e dei ragazzi in Toscana* (maggio 2014)
Osservatorio di Epidemiologia
- 77) *Dal consumo integrato alla marginalità sociale: lo stato delle dipendenze patologiche in Toscana* (maggio 2014)
Osservatorio di Epidemiologia
- 76) *Prima e dopo la Centottanta. Appunti e spunti per la salute mentale - Raccolta di scritti editi e inediti* (dicembre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 75) *Osservare gli esiti per partecipare al loro miglioramento* (novembre 2013)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 74) *La salute di genere in Toscana* (novembre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia

- 73) *Rapporto: Crisi economica, stato di salute e ricorso ai servizi in Toscana* (ottobre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 72) *Nascere in Toscana - Anni 2008-2011* (settembre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 71) *La salute dei detenuti in Toscana* (giugno 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 70) *Il reprocessing in endoscopia digestiva: criticità e strumenti per la sicurezza del percorso*
(febbraio 2013)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 69) *Il percorso riabilitativo delle persone con gravi cerebrolesioni acquisite e dei loro familiari
alla luce dell'approccio delle capability di Amartya Sen - Rapporto di ricerca* (dicembre
2012)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 68) *La salute mentale in Toscana: aggiornamenti e sviluppi* (novembre 2012)
Osservatorio di Epidemiologia
- 67) *Il profilo di salute degli anziani in Toscana* (settembre 2012)
Osservatorio di Epidemiologia
- 66) *Indagine europea sui consumi alcolici e sui possibili danni ad essi correlati: rapporto
sullo studio Standardizing Measurement of Alcohol-Related Troubles - SMART* (agosto
2012)
Osservatorio di Epidemiologia
- 65) *Gli anziani in Toscana con ictus e frattura di femore: epidemiologia, ospedalizzazione e
riabilitazione* (aprile 2012)
Osservatorio di Epidemiologia
- 64) *Comportamenti a rischio e stili di vita dei giovani toscani - I risultati delle indagini
EDIT 2005 - 2008 - 2011* (dicembre 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 63) *L'epidemiologia della salute mentale* (novembre 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 62) *La demenza in Toscana* (settembre 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 61) *La fase pilota del progetto "Assistenza continua alla persona non autosufficiente in
Toscana"* (luglio 2011)
Osservatorio di Epidemiologia

- 60) *L'epidemiologia degli incidenti balneari in Toscana* (giugno 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 59) *Individuazione e implementazione di un sistema di accesso unitario alla rete dei servizi sociosanitari integrati della persona con disabilità* (giugno 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 58) *Immigrazione e salute in Toscana* (giugno 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 57) *La prevenzione della disabilità nell'anziano fragile: i progetti pilota* (aprile 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 56) *Medicine complementari, discipline bio-naturali e del benessere nella popolazione toscana* (febbraio 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 55) *Progetto CORIST-TI - Controllo del rischio infettivo in Sanità in Toscana - Terapia Intensiva* (dicembre 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 54) *Implantologia protesica dell'Anca in Toscana - Indicatori di attività e qualità dell'assistenza* (dicembre 2009 - aggiornato a ottobre 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 53) *Dossier EBP e obesità* (novembre 2010)
Osservatorio di Epidemiologia
- 52) *Polmonite acquisita in ospedale (HAP) e Polmonite da ventilazione assistita (VAP)* (dicembre 2009 - aggiornato a novembre 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 51) *Qualità, Equità e Sicurezza in RSA - Un Progetto regionale in Toscana* (dicembre 2009 - aggiornato a luglio 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 50) *Il bisogno socio-sanitario degli anziani in Toscana: i risultati dello studio epidemiologico BiSS* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 49) *L'epidemiologia degli incidenti stradali in Toscana* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 48) *La banca dati MaCro delle malattie croniche in Toscana* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia

- 47) *Progetto SAPER - Fase 2 - Rapporto finale di ricerca* (dicembre 2009)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 46) *III Convegno nazionale sul monitoraggio degli incidenti stradali* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 45) *Nascere in Toscana - Anni 2005-2007* (novembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 44) *Guida, bevande alcoliche e traumi stradali nei pronto soccorso dell'area fiorentina* (ottobre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 43) *La salute mentale degli adulti e la tutela della salute mentale nell'infanzia e adolescenza* (febbraio 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 42) *Prevenzione e trattamento delle ulcere da pressione - Metodi di sorveglianza e ipotesi di lavoro* (dicembre 2008)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 41) *Comportamenti a rischio e stili di vita dei giovani toscani: i risultati delle indagini EDIT* (novembre 2008)
Osservatorio di Epidemiologia
- 40) *Il Progetto SAPER - Fase II. Strumenti e metodi di lavoro: risultati preliminari (Workshop Summary)* (luglio 2008)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 39) *Malattie croniche degli anziani in Toscana: stime di popolazione attuali e proiezioni future* (giugno 2008)
Osservatorio di Epidemiologia
- 38) *Indicatori per le cure sanitarie* (aprile 2008)
Osservatorio di Epidemiologia
- 37) *I ricoveri pediatrici in Toscana* (dicembre 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 36) *Indicatori di attività e qualità dell'assistenza in Chirurgia dell'anca - Rapporto RIPO-T* (dicembre 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 35) *Indicatori di attività e qualità dell'assistenza in Cardiocirurgia - Rapporto 1997-2005* (dicembre 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 34) *Anziani in Toscana: dati demografici e stime di demenza e non autosufficienza* (giugno 2007)
Osservatorio di Epidemiologia

- 33) *Indicatori per la valutazione di adesione alle linee guida - Volume I - Manuale d'uso per le aziende* (luglio 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 32) *Progetto SAPerE - Il percorso di cura dell'ictus nelle parole dei pazienti e dei loro familiari* (giugno 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 31) *Prevenzione e trattamento delle infezioni correlate al Catetere Venoso centrale (CVC)* (maggio 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 30) *Il consumo di tabacco in Toscana: le prevalenze, le conseguenze sulla salute e le azioni di contrasto* (maggio 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 29) *L'epidemiologia dell'AIDS in Toscana* (aprile 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 28) *Risposta alle acuzie e ricovero psichiatrico - La ricerca PROGRES-Acuti* (marzo 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 27) *Valutazione Economica di un programma per la vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti suscettibili* (marzo 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 26) *Atti II Workshop nazionale - Osservatori per gli incidenti stradali: dai dati alle azioni* (gennaio 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 25) *Essere mamma informata: allattamento al seno e SIDS* (gennaio 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 24) *L'assistenza ospedaliera e riabilitativa agli anziani in Toscana: ictus e frattura di femore* (giugno 2006)
Osservatorio di Epidemiologia
- 23) *La Cardiologia interventistica in Toscana* (maggio 2006)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 22) *La Cardiocirurgia in Toscana* (maggio 2006)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 21) *Nascere in Toscana - Anni 2002-2004* (febbraio 2006)
Osservatorio di Epidemiologia

- 20) *Dossier Fidippide - Valutazione di efficacia del Programma di sanità pubblica per l'avviamento all'attività sportiva agonistica e il periodico controllo sanitario di giovani al di sotto dei 35 anni* (dicembre 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 19) *Registro regionale toscano dell'infarto miocardico acuto - Primo rapporto* (ottobre 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 18) *Lo stato delle tossicodipendenze in Toscana* (ottobre 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 17) *Mortalità per traumatismi e avvelenamenti in Toscana* (settembre 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 16) *Assistenza di fine vita e cure palliative* (maggio 2005)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 15) *L'infortunistica stradale in Toscana* (maggio 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 14) *Analisi di bilancio delle AUSL toscane 1998-2002* (aprile 2005)
Osservatorio di Economia sanitaria
- 13) *L'alcol in Toscana. Tra moderazione ed eccesso* (aprile 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 12) *Il Percorso Nascita - Risultati dello studio in Toscana* (marzo 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 11) *Ricoverarsi a Firenze. La georeferenziazione come strumento di analisi della mobilità* (settembre 2004)
Osservatorio di Epidemiologia
- 10) *Indicatori di qualità dell'assistenza agli anziani* (agosto 2004)
Osservatorio di Epidemiologia
- 9) *Nascere in Toscana - Anno 2001* (maggio 2004)
Osservatorio di Epidemiologia
- 8) *Medicine non convenzionali in Toscana Progetto di studio* (ottobre 2003)
Osservatorio di Epidemiologia
- 7) *La Cardiologia invasiva in Toscana - I* (luglio 2003)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 6) *Progetto Indicatori di Qualità - Fase pilota - Dialisi* (giugno 2003)
Osservatorio Qualità ed Equità

- 5) *Progetto Indicatori di Qualità - Fase pilota - Gestione Tecnologie sanitarie* (giugno 2003)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 4) *Valutazione di impatto sanitario del Piano provinciale di gestione dei rifiuti urbani e assimilati ATO N. 6. Fase di screening - I* (maggio 2003)
Osservatorio di Epidemiologia
- 3) *La Neurochirurgia in Toscana* (aprile 2003)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 2) *La Cardiocirurgia in Toscana - I* (dicembre 2002)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 1) *Programmazione dei servizi per gli anziani in Toscana* (settembre 2002)
Osservatorio di Epidemiologia

Finito di stampare in Firenze
presso la Litografia IP srls
Maggio 2016

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Villa La Quiete alle Montalve
via Pietro Dazzi, 1
50141 Firenze

Centralino: 055 462431

Fax: 055 4624330

info@ars.toscana.it



Osservatorio di epidemiologia

osservatorio.epidemiologia@ars.toscana.it



Osservatorio qualità ed equità

osservatorio.qualita@ars.toscana.it



Centro di documentazione

centrodocumentazione@ars.toscana.it



www.ars.toscana.it