



[www.ars.toscana.it](http://www.ars.toscana.it)

Secondo rapporto sui farmaci in Toscana

# SECONDO RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA

Documenti  
ARS Toscana

dicembre  
2017

96



# **SECONDO RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Andrea Vannucci

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

# SECONDO RAPPORTO SUI FARMACI IN TOSCANA

## **Coordinamento**

a cura di Rosa Gini e Giuseppe Roberto  
Osservatorio di Epidemiologia  
Agenzia regionale di sanità della Toscana

## **Impaginazione**

a cura di Caterina Baldocchi  
PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica  
Agenzia regionale di sanità della Toscana



# INDICE

<b>IL DOCUMENTO IN SINTESI</b>	pag. 7
<b>INTRODUZIONE</b>	11
<b>PREFAZIONE: I FARMACI BIOLOGICI</b>	13
<b>1. UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI</b>	17
Quanto si usano i farmaci biologici in Toscana, e per quali indicazioni?	
<b>2. FARMACI INCRETINICI</b>	25
Chi sono stati, nei primi anni dall'ingresso nel mercato, gli utilizzatori dei farmaci incretinici per il diabete di tipo 2?	
<b>3. FARMACI ANTI ANGIOGENICI</b>	35
Come sono utilizzati i farmaci anti angiogenici per le maculopatie?	
<b>4. FARMACI BIOLOGICI PER L'ARTRITE REUMATOIDE</b>	43
Cosa accade ai pazienti con artrite reumatoide quando interrompono il primo farmaco biologico?	
<b>5. FARMACI IPOLIPEMIZZANTI</b>	53
Come sono state utilizzate le statine negli ultimi 10 anni? E quali sono i pazienti che possono beneficiare dei nuovi farmaci biologici ipolipemizzanti?	
<b>6. USO ONCOEMATOLOGICO DI RITUXIMAB</b>	61
Come viene utilizzato il rituximab nel primo anno di cura dei pazienti con patologie oncoematologiche?	
<b>7. USO DI FILGRASTIM BIOSIMILARE</b>	69
La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dei fattori di crescita granulocitari?	
<b>8. ANTIBIOTICI</b>	83
Quanto è appropriata la posologia nella prescrizione dei fluorochinoloni in Medicina generale?	
<b>9. FARMACI ANTI INFIAMMATORI NON STEROIDEI</b>	93
Gli anziani con malattia cerebro-cardiovascolare utilizzano gli anti infiammatori più sicuri?	
<b>10. RISCHIO NEGLI ANZIANI</b>	105
Che rischi corrono gli anziani con patologie cerebro-cardiovascolari quando assumono farmaci?	



---

# IL DOCUMENTO IN SINTESI

Nella prefazione a questo documento viene spiegata la **differenza tra farmaci tradizionali e farmaci biologici**: un farmaco biologico contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica, ed è sintetizzato mediante tecniche biotecnologiche.

Il corpo del rapporto risponde a **nove domande**. Per ciascuna di essa sono descritti il contesto e i metodi con cui si è giunti alla risposta. Nel seguito sono elencate le domande e le corrispondenti risposte.

## **Quanto si usano i farmaci biologici in Toscana, e per quali indicazioni?**

Nel 2016, in Toscana, le molecole biologiche disponibili erano 115, contro le 1.374 molecole di farmaci tradizionali. Sono state dispensate 32 dosi giornaliere di farmaci biologici per 1000 abitanti die, contro le 1.224 dosi di farmaci tradizionali. Le categorie farmaco-terapeutiche nelle quali i farmaci biologici sono risultati maggiormente utilizzati (sia in termini di numero di molecole, sia in termini di dosi giornaliere) sono state le malattie del sangue e del sistema emolinfopoietico, le malattie del metabolismo e del tratto gastro-intestinale, e le neoplasie e malattie autoimmuni. Inoltre, tra il 2008 e il 2016 la quantità di dosi di farmaci biologici distribuite in ciascuna di queste macro categorie farmaco-terapeutiche ha mostrato un trend di costante incremento nel tempo. Tale andamento è da ricondursi, da un lato, al consolidarsi nel tempo dell'utilizzo di farmaci biologici disponibili già da diversi anni nella pratica clinica (ad esempio artrite reumatoide, diabete, anemia) e, dall'altro, alla continua introduzione in terapia di nuove molecole, come ad esempio gli anticorpi monoclonali, che rappresentano per diverse patologie l'ultima frontiera del trattamento farmacologico (ad esempio nel caso di alcune neoplasie).

## **Chi sono stati, nei primi anni dall'ingresso nel mercato, gli utilizzatori dei farmaci incretinici per il diabete di tipo 2?**

I farmaci incretinici sono degli agenti ipoglicemizzanti biologici, indicati per il trattamento del diabete tipo 2 ed entrati in commercio nel 2008. Questa sezione analizza dati ottenuti da Toscana, Umbria e dall'Azienda Sanitaria Locale di Caserta. Nel periodo di studio, gli inibitori dell'enzima dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) sono rapidamente divenuti i farmaci incretinici di gran lunga più prescritti tra i nuovi utilizzatori di questi farmaci, soprattutto nei nuovi utilizzatori anziani. Le preferenze riguardo lo specifico farmaco incretinico alla prima prescrizione sono apparse fondamentalmente dirette verso le formulazioni con una maggiore praticità di utilizzo:



liraglutide, da assumere una volta al giorno, piuttosto che exenatide, da assumere due volte al giorno; iDPP4, da assumere oralmente, piuttosto che analoghi del glucagon-like peptide 1, da assumere via iniezione sottocutanea. In contrasto con i criteri di accesso alla rimborsabilità, oltre un nuovo utilizzatore su dieci riceveva un farmaco incretinico come prima linea di trattamento per diabete di tipo 2.

### **Come sono utilizzati i farmaci anti angiogenici per le maculopatie?**

La terapia anti angiogenica è costituita da iniezioni intravitreali con agenti biologici inibitori del fattore di crescita endoteliale. Negli ultimi dieci anni questa terapia ha giocato un ruolo importante nel trattamento delle patologie vascolari della coroide e della retina. Il numero di nuovi utilizzatori di farmaci anti angiogenici è cresciuto dal 2012 al 2015 e si è stabilizzato nel 2016. Più di un quinto dei pazienti non hanno completato le tre iniezioni che costituiscono la dose di carico, o, nel caso di bevacizumab, non sono andati oltre una singola iniezione, e questo fenomeno andrebbe approfondito perché potenzialmente è contro le raccomandazioni sull'uso di questi prodotti. Dopo la dose di carico la maggioranza dei pazienti non ha proseguito la terapia. L'intervallo tra due iniezioni è risultato simile tra pazienti che usavano aflibercept e ranibizumab.

### **Cosa accade ai pazienti con artrite reumatoide quando interrompono il primo farmaco biologico?**

Tra il 2010 e il 2013, in Toscana, circa il 27% dei nuovi utilizzatori di un farmaco biologico per l'artrite reumatoide sono risultati persistenti al trattamento con il primo e unico farmaco ricevuto durante 3 anni di osservazione. Meno del 18% ha cambiato farmaco prima di un'interruzione della terapia. Infine, il 55% circa ha interrotto il trattamento. In particolare, tra questi ultimi, il 62% ha poi successivamente ripreso la terapia, ancora con un farmaco biologico, nella maggior parte dei casi con lo stesso farmaco iniziale.

### **Come sono stati utilizzati negli ultimi 10 anni i farmaci per la riduzione del colesterolo? E quali sono i pazienti che possono beneficiare dei nuovi farmaci biologici ipolipemizzanti?**

Un'ampia fetta di popolazione toscana, almeno 80.000 persone nel 2016, utilizza in modo inadeguato la terapia ipolipemizzante, ed è raccomandabile approfondire questo quadro, come base per attuare degli interventi. Le nuove terapie biologiche, introdotte nel 2017, potrebbero aiutare coloro che, tra i quasi 33.000 pazienti che seguono in modo costante una terapia ad alta intensità, non raggiungono il target lipidico raccomandato per la propria classe di rischio.

## **Come viene utilizzato il rituximab nel primo anno di cura dei pazienti con patologie oncoematologiche?**

Il rituximab un farmaco biologico con multiple indicazioni. I risultati ottenuti in questo studio suggeriscono che, durante il periodo di osservazione in analisi, le modalità di utilizzo del rituximab per il trattamento della leucemia linfatica cronica e il linfoma non-Hodgkin nei pazienti trattati presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese sono state in linea con le attuali raccomandazioni e linee guida di trattamento. Vista la difficoltà di eseguire questo tipo di studi, questo è stato essenzialmente uno studio di fattibilità: l'uso combinato dei flussi amministrativi regionali con le banche dati intra-ospedaliere esistenti, come quelle della Farmacia Ospedaliera di Siena, si è dimostrato uno strumento estremamente promettente per il monitoraggio di farmaci oncologici ad uso ospedaliero, come il rituximab.

## **La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dei fattori di crescita granulocitari?**

Il filgrastim è un fattore stimolante la crescita granulocitaria ed è uno dei farmaci biologici per i quali il corrispondente biosimilare è attualmente disponibile in Italia. filgrastim è approvato per ridurre l'incidenza della neutropenia indotta da chemioterapia, per ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a trapianto del midollo osseo o per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico, e nel trattamento della neutropenia in pazienti con HIV o con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica. In questa sezione sono stati analizzati dati ottenuti da Toscana e Umbria, e dalle Aziende Sanitarie Locali di Caserta, Palermo e Treviso. Lo studio ha evidenziato che, negli anni 2009-2014, l'uso del filgrastim biosimilare è aumentato in maniera rilevante, soprattutto nei pazienti incidenti, ma è stata osservata una eterogeneità considerevole nei cinque centri italiani considerati. Tale variabilità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale, atti a promuovere l'uso dei biosimilari. La pratica dello *switch* è risultata frequente, soprattutto verso pegfilgrastim e lenograstim rispetto al filgrastim biosimilare, riaprendo la discussione circa l'intercambiabilità dei diversi fattori di crescita granulocitari. Questo studio sottolinea la necessità che vengano adottate le più efficaci strategie per promuovere l'uso dei farmaci biologici a minor costo e garantire la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

## **Quanto è appropriata la posologia nella prescrizione dei fluorochinoloni in Medicina generale?**

La resistenza ai farmaci antibatterici da parte di agenti infettanti patogeni è diventato uno dei principali problemi in sanità a livello mondiale. In Italia e Toscana

i valori di resistenza agli antibiotici siano tra i più elevati in Europa per tutti i gruppi di antibatterici. Nel biennio 2015/2016, l'uso complessivo di antibatterici in Toscana è risultato inferiore a quello registrato a livello nazionale, tranne nel caso dei chinoloni, che è risultato allineato all'alto livello nazionale in ambito territoriale. In questo studio è stato osservato che in Toscana l'elevato utilizzo dei farmaci chinoloni si associa ad un'alta percentuale di cicli di trattamento in cui la dose totale ricevuta risulta sensibilmente minore rispetto a quella raccomandata per entrambi i farmaci considerati, ciprofloxacina e levofloxacina. Questa osservazione, sommata alla bassa *compliance* ai trattamenti effettuati in ambito territoriale, orienta verso un'attenzione al dosaggio come elemento rilevante nell'approccio alla gestione del fenomeno delle resistenze batteriche.

### **Gli anziani con malattia cerebro-cardiovascolare utilizzano gli antiinfiammatori più sicuri?**

In questa sezione sono stati analizzati dati ottenuti da Lombardia, Toscana e Lazio, e dalle Aziende Sanitarie Locali di Caserta e Treviso, nell'ambito del progetto dell'Agenzia Italiana del Farmaco sulla sicurezza dell'uso di farmaci negli anziani con patologia vascolare (I-Grade). I pazienti anziani con malattia cerebro-cardiovascolare trattati con farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) tra il 2008 e il 2012 hanno utilizzato di gran lunga più frequentemente gli antiinfiammatori considerati meno sicuri, ovvero i coxib o il diclofenac. Il numero non trascurabile di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori potenzialmente attribuibili all'uso inappropriato di coxib e diclofenac nella popolazione di studio dimostra che l'appropriatezza d'uso dei FANS, oltre ad essere un aspetto fondamentale per la sicurezza del paziente, rappresenta anche un reale problema di sanità pubblica.

### **Che rischi corrono gli anziani con patologie cerebro-cardiovascolari quando assumono farmaci?**

In questa sezione sono stati analizzati dati ottenuti da Lombardia, Toscana e Lazio, e dalle Aziende Sanitarie Locali di Caserta e Treviso, nell'ambito del progetto dell'Agenzia Italiana del Farmaco sulla sicurezza dell'uso di farmaci negli anziani con patologia vascolare (I-Grade). I risultati del progetto evidenziano come, nei soggetti anziani, l'uso di più farmaci con effetto anticolinergico aumenti il rischio di mortalità e ospedalizzazione. Inoltre, nei soggetti anziani con patologie cardiovascolari, l'uso di antidepressivi è associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazioni per aritmia, mentre l'uso di calcioantagonisti a breve durata d'azione aumenta il rischio di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e per qualsiasi causa. Al contrario, l'aderenza alla terapia con statine diminuisce il rischio di fratture nei soggetti anziani.

---

# INTRODUZIONE

I farmaci vengono autorizzati al commercio e resi disponibili alla popolazione dopo che la loro efficacia e sicurezza è stata provata sperimentalmente tramite studi clinici randomizzati. Questi studi forniscono informazioni derivanti da un utilizzo del farmaco strettamente controllato, attuato su un ridotto numero pazienti dalle caratteristiche attentamente selezionate: solo tramite questi vincoli è possibile dimostrare che gli effetti osservati sono dovuti al farmaco, e non ad altri fattori. Tuttavia i punti di forza di questi studi ne costituiscono anche il limite: al momento dell'ammissione all'uso nella popolazione molte informazioni complementari sono ancora mancanti.

La farmacoepidemiologia è la disciplina che si occupa di creare queste informazioni, studiando i farmaci *dopo* l'immissione in commercio e la conseguente diffusione nella popolazione. Gli studi di farmacoepidemiologia si dividono in tre grandi gruppi: uso, efficacia e sicurezza. Gli **studi sull'uso** comparano le modalità di utilizzo del farmaco previste dalle raccomandazioni e linee guida di riferimento con quelle realmente attuate dai clinici e dai pazienti: per esempio osservano se le indicazioni d'uso vengono seguite, e se i farmaci vengono assunti con la regolarità raccomandata. Gli **studi di efficacia** permettono di verificare se i benefici attesi dal farmaco secondo quanto misurato dagli studi clinici randomizzati si osservano anche nella popolazione degli utilizzatori reali, che hanno spesso caratteristiche più variabili e complesse. Gli **studi di sicurezza** esaminano gli effetti avversi, in particolare quelli rari che non potevano essere notati o dimostrati nel corso delle sperimentazioni cliniche a causa del numero ridotto di pazienti coinvolti.

L'Agenzia regionale di sanità partecipa e conduce studi di farmacoepidemiologia da un decennio, in collaborazione con istituzioni nazionali e internazionali. Negli anni più recenti ha avviato un dialogo più serrato con clinici, farmacisti e responsabili delle politiche del farmaco regionali. Il primo risultato tangibile è stato il rapporto sui farmaci pubblicato nel 2016. Con questo secondo rapporto, l'Agenzia presenta una lista di esempi concreti di domande cui è stata in grado di rispondere con le proprie competenze interne e grazie alla propria rete di collaborazioni. Tutte le sezioni del rapporto hanno lo stesso formato: anzitutto viene posta la domanda, poi viene chiarito il contesto da cui la domanda emerge e che la rende significativa, di seguito vengono illustrati i dati che supportano la risposta, e infine viene descritta la risposta.

La lista di domande discusse in questo rapporto è stata selezionata dall'Agenzia principalmente sulla base delle indicazioni emerse nell'occasione della presentazione del primo rapporto, che si svolse a Firenze il 5 maggio 2016. In quella circostanza

emerse in modo evidente come l'utilizzo dei farmaci biologici fosse un elemento di grande attenzione per il sistema sanitario regionale e per i clinici coinvolti, a causa del notevole impegno finanziario necessario per rendere accessibili questi trattamenti. Abbiamo quindi dedicato la gran parte di questo rapporto ad approfondire la natura e l'uso di questi farmaci. La prefazione introduce i farmaci biologici, spiegando in cosa si distinguono dai farmaci tradizionali di sintesi e in cosa il farmaco equivalente tradizionale (noto anche come "farmaco generico") è diverso dal farmaco biosimilare. Una prima scheda mostra poi la penetrazione negli ultimi anni dei farmaci biologici, distinti per i vari gruppi di patologia. Le schede successive contengono approfondimenti su farmaci biologici per specifiche indicazioni: i farmaci per l'artrite reumatoide, i farmaci anti angiogenici per le maculopatie, il biosimilare del filgrastim, i farmaci incretinici per il diabete di tipo 2, fino ai nuovi farmaci ipolipemizzanti. Un discorso a parte merita l'approfondimento sul rituximab, un farmaco oncologico: l'utilizzo dei farmaci oncologici è particolarmente complesso da studiare, perché i dati necessari sono frammentati in diversi sistemi informativi. La scheda presentata nel rapporto ha quindi soprattutto la valenza di studio di fattibilità, che getta la basi per quelli che saranno futuri sviluppi e approfondimenti.

Le domande affrontate nella parte finale del rapporto sono nate dalle collaborazioni che l'Agenzia ha con altre istituzioni, come il progetto dell'Agenzia italiana del Farmaco sulla sicurezza dell'uso di farmaci negli anziani con patologia vascolare, o da progetti storici dell'Agenzia, come lo studio sulle antibiotico resistenze.

Questi approfondimenti vanno a comporre quindi un quadro complessivo, sempre parziale ma tuttavia molto dettagliato. Sono i risultati più avanzati che l'ARS ha prodotto grazie al suo patrimonio di competenze e di dati, unito alla ricchezza della sua rete di collaborazioni: le Aziende sanitarie, le Università di Firenze, Pisa e Siena, l'Istituto di Fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle Ricerche, Fondazioni toscane, Università e Centri di ricerca nazionali e internazionali.

Nuove domande emergeranno, e la presentazione di questo rapporto sarà l'occasione per discutere le priorità del futuro lavoro dell'Agenzia nel campo della farmacoepidemiologia.

Rosa Gini, Fabio Voller  
Osservatorio di epidemiologia  
ARS Toscana

---

# PREFAZIONE: I FARMACI BIOLOGICI

*Marina Ziche - Università di Siena, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*

Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), un farmaco è “*una sostanza o un'associazione di sostanze impiegata per curare o prevenire le malattie*”. Sulla base della natura del principio attivo alla base dell'effetto terapeutico, i farmaci possono essere distinti in *farmaci di sintesi*, o tradizionali, e *farmaci biologici*. Secondo la definizione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) un farmaco biologico “è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina.”

I farmaci biologici sono sintetizzati mediante tecniche biotecnologiche e rappresentano una famiglia di farmaci con diverso grado di complessità strutturale, farmacocinetica e farmacodinamica. L'introduzione dei farmaci biologici nella pratica clinica ha avuto importanti ricadute nella gestione di molte malattie gravi, soprattutto nei settori della reumatologia, nefrologia ed oncologia. Appartengono alla categoria dei farmaci biologici ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, e gli anticorpi monoclonali.

Le tecniche di produzione dei farmaci biologici sono più complesse rispetto alle tecniche di produzione dei farmaci di sintesi. Per questa ragione i farmaci biologici sono difficili da caratterizzare e da riprodurre. Le proteine vengono prodotte mediante la tecnica del DNA ricombinante: il gene della proteina di interesse viene inserito in una cellula/microorganismo che poi la produce. Gli anticorpi monoclonali (frequentemente indicati con la sigla mAb), che sono anticorpi creati per riconoscere e legare una specifica molecola bersaglio, sono sintetizzati tramite tecniche biotecnologiche che possono prevedere la fusione di cellule o la manipolazione genetica di animali per ottenere sequenze aminoacidiche interamente umane.

Per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei farmaci biologici le autorità regolatorie richiedono, oltre agli esami fisico-chimico-biologici, anche informazioni sul processo di produzione e distribuzione, che devono rispettare specifiche linee guida.

La struttura molecolare e il processo di produzione dei farmaci biologici giocano un ruolo importante nel determinare il potenziale immunogenico di questi medicinali: tali molecole hanno la potenzialità di essere riconosciute come “*non-self*” dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto, riducendo l'efficacia della terapia. In generale modificazioni post-traduzionali, impurità, contaminanti,

eccipienti, prodotti di degradazione e, nel caso di mAb chimerici o umanizzati, la presenza di sequenze murine, possono tutti essere fattori responsabili di una risposta immunitaria.

## **Farmaci biosimilari**

Nel caso dei farmaci di sintesi tradizionali quando scade il brevetto è possibile per le ditte farmaceutiche concorrenti introdurre nel mercato i farmaci *equivalenti* (comunemente detti *generici*), che hanno la stessa composizione quali-quantitativa in principio attivo e la stessa forma farmaceutica rispetto al farmaco originale, detto anche *originator*. Negli ultimi dieci anni, a seguito della scadenza del brevetto di alcuni farmaci biologici, è divenuto possibile sviluppare e introdurre nel mercato i farmaci *biosimilari*, ovvero farmaci contenenti una versione del principio attivo contenuto nel farmaco biologico *originator*.

Secondo EMA, mentre nel caso dei farmaci sintetici i farmaci equivalenti “*sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento, (...) il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull’efficacia.*” (EMA 2012)

Poiché la metodologia di produzione è la stessa, i problemi di immunogenicità e di efficacia possono ugualmente presentarsi in *originator* e biosimilari.

In base a quanto definito da EMA, i prodotti biosimilari devono possedere determinate caratteristiche di purezza, sicurezza e potenza d’azione farmacologica, che, insieme a specifici studi preclinici e clinici, dimostrino l’equivalenza terapeutica rispetto al farmaco biologico di riferimento per le medesime indicazioni d’uso (EMA 2010). Oltre alla sperimentazione preclinica e clinica, EMA chiede ai produttori dei biosimilari la realizzazione di un programma di sorveglianza e di gestione del rischio post-marketing. Nonostante le obiezioni spesso sollevate da società scientifiche su potenziali rischi e criticità nell’impiego dei biosimilari, i risultati riportati dalla letteratura scientifica sulla loro efficacia e sicurezza da studi post-marketing, sottolineano effetti completamente sovrapponibili a quelli dei prodotti *originator*, sia nel caso delle proteine che nel caso anticorpi.

Un aspetto di criticità specifica per i biosimilari di mAb riguarda la possibilità di estrapolare l’efficacia e la sicurezza per altre indicazioni d’uso del prodotto di riferimento, spesso autorizzato per più indicazioni terapeutiche. Infatti per i mAb i parametri di valutazione dell’attività sono complessi da misurare perché l’azione terapeutica deriva

da più effetti esercitati nell'organismo, alcuni legati alla inattivazione del bersaglio specifico per cui sono stati sviluppati, altri legati alla risposta immune che generano. Se per l'epoietina l'efficacia è quantificabile tramite la misura dell'incremento dei globuli rossi, per un mAb in oncologia la misura della risposta prende in considerazione aspetti complessi da quantificare, come il tempo libero da malattia o la sopravvivenza.

L'estrapolazione delle indicazioni è stata riconosciuta dall'EMA, che afferma che: *“In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni.”* (EMA 2005). Attualmente, l'estrapolazione dell'efficacia e sicurezza per un biosimilare mAb per una indicazione d'uso non supportata da studi clinici è ancora una questione dibattuta, in particolare perché gli *end point* surrogati per i mAb non sono certi e i criteri di selezione della popolazione da trattare dovranno essere diversi a seconda dell'indicazione d'uso del medicinale. Il Comitato per i prodotti medicinali a uso umano (CHMP) dell'EMA stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base delle evidenze derivanti da un esercizio di comparabilità. Al momento l'utilizzo di mAb biosimilari nel contesto della terapia oncologica adiuvante appare il più complesso in assoluto.

I biosimilari quindi non sono automaticamente intercambiabili con i prodotti *originator*. L'AIFA ha proceduto a regolamentare la prescrizione dei biosimilari e la sostituzione di un biologico col suo biosimilare. Ad esempio la prescrizione di epoietina biosimilare è raccomandata solo nei pazienti che cominciano il trattamento con questo farmaco per la prima volta, o comunque in coloro che hanno interrotto il trattamento con l'*originator* per periodi di tempo sufficientemente prolungati. In generale, l'AIFA considera che i biosimilari siano da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, per il trattamento dei soggetti che cominciano una terapia con un farmaco biologico (AIFA 2013).

Infatti i farmaci biologici, parzialmente a causa dei costi di sviluppo e produzione, hanno prezzi particolarmente onerosi. I farmaci biosimilari sono disponibili a prezzi più accessibili, contribuendo così alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari in modo rilevante (Blackstone 2013; Ventola 2013). In Italia l'introduzione sul mercato dei biosimilari ha portato una riduzione della spesa per questa categoria di farmaci di circa il 20-30%. I farmaci biosimilari, quindi, offrono l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici a tutti i pazienti che ne possono beneficiare.



## Referenze

(AIFA 2013) 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf)

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

(EMA 2005) EMA Guideline “Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues” (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005).

(EMA 2010) EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. Document September 2012 (EMA/940451/2011).

(EMA 2012) Questions and answers on biosimilar medicines. EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012.

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

Quanto si usano i farmaci biologici in Toscana, e per quali indicazioni?

## SEZIONE 1

# UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI



---

# 1. UTILIZZO DI FARMACI BIOLOGICI

*Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Rosa Gini - ARS Toscana*

*Sandra Donnini, Marina Ziche - Università di Siena, Dipartimento di Scienze della vita*

## DOMANDA

Quanto si usano i farmaci biologici in Toscana, e per quali indicazioni?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

L'impiego dei farmaci biologici nella pratica clinica si sta espandendo notevolmente negli ultimi anni. A livello globale, il loro consumo è quasi raddoppiato negli ultimi dieci anni, passando da 6 miliardi di dosi giornaliere (DDD - *Defined Daily Doses* - [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)) nel 2003 a 11,9 miliardi nel 2013 (IMS Health, 2015). I dati del Terzo Rapporto di Ricerca 2015 elaborato dal CeSBio (Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech) rivelano che in Italia, nel periodo 2009-2014 il tasso di crescita medio annuo della spesa per queste molecole è stato del 6,5%, maggiore di quello della farmaceutica nel suo complesso, e la spesa per farmaci biotecnologici nel 2014 è stata pari a quasi 4 miliardi di Euro, ovvero corrispondente a circa il 13,6% della spesa farmaceutica complessiva e il 17,3% della spesa per farmaci rimborsabili (CeSBio, 2015).

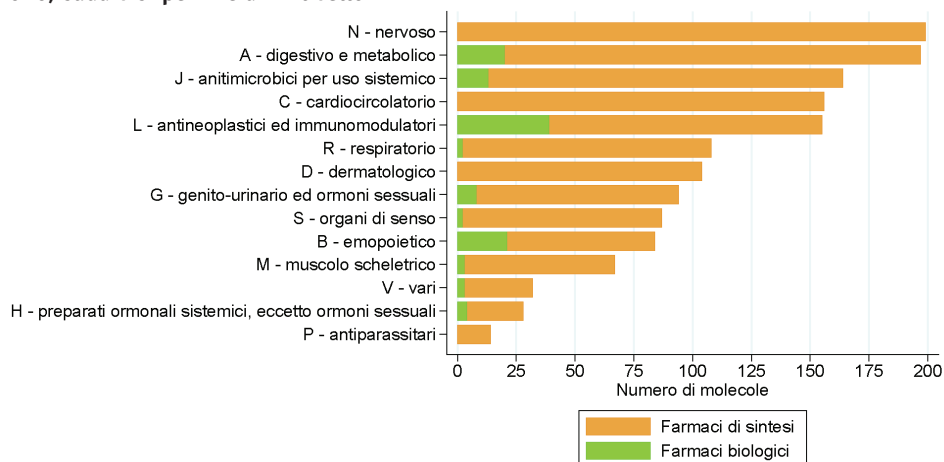
Considerando l'elevato costo di questi farmaci, il continuo aumento del mercato dei biologici si accompagna alla questione della sostenibilità economica. Pertanto, nell'ottica del controllo della spesa sanitaria, il monitoraggio dell'utilizzo dei farmaci biologici nella pratica clinica acquisisce particolare rilevanza al fine di generare evidenze fondamentali per contestualizzare e quantificare eventuali problematiche relative all'uso di questi farmaci e supportare la pianificazione e l'implementazione di possibili interventi.

Relativamente ai consumi dei farmaci biologici in Toscana, sono presenti in letteratura alcuni studi a cui l'ARS ha partecipato e che hanno fornito informazioni circa l'utilizzo di specifiche classi di farmaci, in particolare sui fattori di stimolazione dell'eritropoiesi (epoietina, darbepoietina) (Ingrasciotta et al., 2015) e sui fattori di stimolazione delle colonie di granulociti (Marcianò et al., 2016). Tuttavia, non sono ad oggi disponibili informazioni di carattere più generale circa l'utilizzo dei farmaci biologici nelle diverse classi anatomico-terapeutiche. In questo contesto si colloca appunto il presente studio che ha come oggetto quello di fornire uno sguardo d'insieme circa l'utilizzo dei farmaci biologici rimborsati in Toscana.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per fornire uno sguardo d'insieme sull'utilizzo dei farmaci biologici rimborsati in Toscana, sono state estratte tutte le erogazioni di farmaci a carico del Sistema Sanitario Nazionale registrati nei flussi dell'assistenza farmaceutica territoriale e dell'erogazione diretta. I principi attivi corrispondenti sono stati distinti in "farmaci biologici" e "farmaci di sintesi" a partire dalla classificazione disponibile nella Banca Dati Farmadati (ultimo aggiornamento 6/11/2017). Successivamente, le molecole biologiche e di sintesi sono state suddivise per classe anatomica secondo il I° livello della classificazione ATC ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)). Nella **Figura 1** sono riportati i risultati relativi al numero assoluto di principi attivi rimborsati nel 2016, rispettivamente biologici e di sintesi. In totale sono state rimborsate 115 molecole biologiche contro le 1.374 molecole di farmaci tradizionali. Le tre categorie terapeutiche maggiormente rappresentate sono quelle dei farmaci destinati alla cura delle malattie dell'apparato gastro-intestinale e metaboliche (20 principi attivi), antineoplastici e immunomodulatori (n=39) e farmaci per il sangue e gli organi emopoietici (21), gli antimicrobici per uso sistemico (n=13) e i farmaci agenti sul sistema genito-urinario e ormoni sessuali (n=8).

**Figura 1 - Principi attivi (ATC V° livello) biologici e principi attivi di sintesi rimborsati nel 2016, suddivisi per ATC di I° livello**

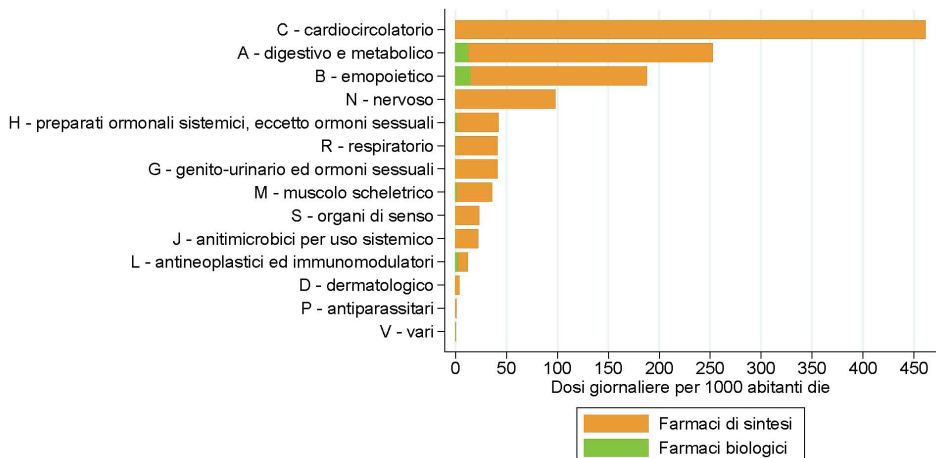


Nella **Figura 2** è descritto il consumo di farmaci biologici e di sintesi espresso in numero di dosi giornaliere (DDD) per 1000 abitanti die. In totale sono state dispensate 32 dosi giornaliere di farmaci biologici per 1000 abitanti die, contro le 1.224 di farmaci tradizionali. Il consumo maggiore di biologici è stato osservato all'interno della categoria dei farmaci destinati alle malattie del sangue e degli organi emopoietici, dove i farmaci biologici rappresentavano l'8% del consumo totale (14,4 dosi giornaliere per 1000 abitanti die su un totale di 188). In questa categoria rientrano i fattori della

coagulazione del sangue, le epoietine e le eparine. In ordine decrescente di consumi assoluti, troviamo i farmaci biologici per le patologie dell'apparato digestivo e metaboliche con 12,5 dosi giornaliere per 1000 abitanti die, corrispondenti al 5% del totale delle dosi giornaliere consumate. In questa categoria ritroviamo farmaci biologici come le insuline o gli analoghi del Glucagon-like peptide 1 per il trattamento del diabete mellito. I valori di consumo nettamente superiori per i biologici appartenenti a queste due classi rispetto alle restanti sono riconducibili all'elevata prevalenza d'uso e la durata d'utilizzo associata ad alcuni farmaci rientranti in questi due gruppi, come ad esempio le insuline e eparine (OsMed, 2016). Al terzo posto troviamo i farmaci antineoplastici e immunomodulatori con 2,4 dosi giornaliere per 1000 abitanti die di biologici rimborsate nel 2016. Tra questi rientrano gli anticorpi monoclonali, utilizzati per il trattamento di neoplasie e malattie autoimmuni. L'elevata percentuale di dosi di biologici sul totale (20% circa) dimostra come questi farmaci oramai rappresentino degli strumenti fondamentali per questa macro area farmaco-terapeutica.

In generale, questi risultati appaiono in accordo con quanto riportato dal rapporto CeSBio sull'utilizzo dei farmaci biologici a livello nazionale (CeSBio, 2015). Nonostante alcune differenze di carattere metodologico, come la classificazione dei farmaci utilizzata diversa da quella ATC e il periodo di studio considerato (2009-2014), anche nel rapporto del CeSBio le aree terapeutiche più rilevanti dal punto di vista del consumo di farmaci biologici sono state quelle delle malattie metaboliche, nutrizionali ed endocrine, delle malattie del sangue e delle neoplasie.

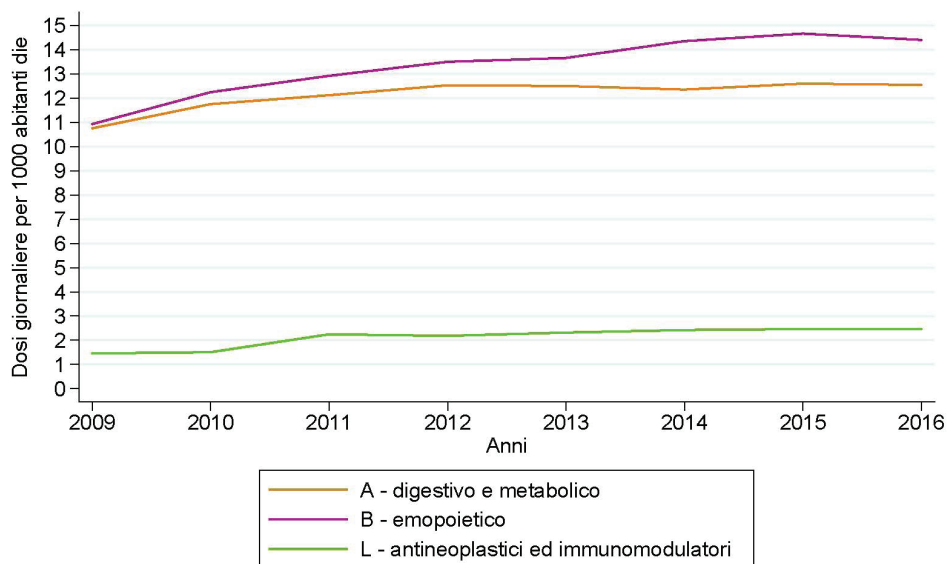
**Figura 2 - Consumo di farmaci biologici e farmaci di sintesi rimborsati nel 2016 per ATC di I° livello**



Secondo quanto riportato da OsMed, sebbene il consumo di farmaci di sintesi sia di gran lunga superiore a quello dei biologici, i farmaci biologici si collocano comunque

ai primi posti all'interno di ciascuna categoria anatomico-terapeutica (ATC I° livello) in termini di spesa sanitaria pubblica. Nel 2016 tra i farmaci per il trattamento delle malattie del sangue e degli organi emopoietici, i fattori della coagulazione del sangue e le epoletine sono stati i farmaci a maggior impatto sulla spesa delle strutture sanitarie pubbliche, mentre le eparine non frazionate e a basso peso molecolare erano al primo posto nel contesto dell'assistenza farmaceutica convenzionata. Insuline e analoghi ad azione rapida, invece, sono rispettivamente al primo e al secondo posto per quanto riguarda spesa farmaceutica convenzionata e di strutture sanitarie pubbliche all'interno della categoria di farmaci del metabolismo e tratto gastro-intestinale. Tra i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori a maggior spesa per le strutture sanitarie pubbliche, ci sono gli anticorpi monoclonali verso il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), mentre sul versante dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale trastuzumab, bevacizumab e rituximab compaiono tra i primi trenta principi attivi a maggior impatto economico (OsMed, 2016).

**Figura 3 – Numero di dosi giornaliere (DDD) rimborsate per 1000 abitanti/die tra il 2009 e il 2016: farmaci biologici classificati negli ATC di I° livello A, B e L**



Infine, per le tre le classi associate al maggior consumo di farmaci biologici nel 2016 è stato osservato il trend temporale dei consumi negli anni compresi tra 2009 e il 2016. In tutti i casi vi è stato un andamento di costante crescita nel tempo. Tale incremento è stato più evidente per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori dove il consumo di biologici è aumentato del 67% in otto anni, passando da 1,5 dosi

giornaliere per 1000 abitanti die nel 2009 a 2,5 dosi giornaliere per 1000 abitanti die nel 2016. Ciò è da ricondursi prevalentemente ai numerosi anticorpi monoclonali introdotti in terapia nell'ultimo decennio sia per il trattamento delle neoplasie, sia per le malattie autoimmuni (es. artrite reumatoide).

## RISPOSTA

Nel 2016, in Toscana, le molecole biologiche rimborsate sono state 115, contro le 1.374 molecole di farmaci tradizionali. In totale sono state dispensate 32 dosi giornaliere di farmaci biologici per 1000 abitanti die, contro le 1.224 di farmaci tradizionali. I farmaci biologici utilizzati nel trattamento delle malattie del sangue e del sistema emolinfopoietico, del metabolismo e del tratto gastro-intestinale e delle neoplasie e malattie autoimmuni sono risultati essere associati al maggior numero sia di molecole rimborsate sia di dosi giornaliere consumate. Inoltre, tra il 2008 e il 2016 la quantità di dosi giornaliere consumate per i biologici in ciascuna delle tre macro categorie farmaco-terapeutiche sopra elencate, ha mostrato un trend di costante incremento nel tempo. Tale andamento è da ricondursi, da un lato, al consolidarsi nel tempo dell'utilizzo di farmaci biologici disponibili già da diversi anni nella pratica clinica (es. artrite reumatoide, diabete, anemia) e, dall'altro, alla continua introduzione in terapia di nuove molecole, come ad esempio gli anticorpi monoclonali, che rappresentano per diverse patologie l'ultima frontiera del trattamento farmacologico (es. neoplasie).

## Referenze

(IMS Health, 2015) Magazine IMS Health. Migliora l'accesso dei pharmerging market ai farmaci biologici [ultimo aggiornamento 1/2015] <http://magazine.imshealth.it/migliora-laccesso-dei-pharmerging-market-ai-farmaci-biologici/>

(Ingrasciotta 2015) Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, Tari DU 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.

(Marcianò 2016) Marcianò I, Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R et al. How did the Introduction of Biosimilar Filgrastim Influence the Prescribing Pattern of Granulocyte Colony-Stimulating Factors? Results from a Multicentre, Population-Based Study, from Five Italian Centres in the Years 2009-2014. *BioDrugs*. 2016 Aug;30(4):295-306

(CeSBio, 2015) Centro studi e ricerche sulle biotecnologie sanitarie e settore biotech. La diffusione dei farmaci biotecnologici le politiche sui biosimilari e le evidenze di costo efficacia. Terzo rapporto di ricerca 2015.

(OsMed, 2016) Osservatorio sull'impiego dei medicinali (OsMed) - Agenzia italiana del farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale - Anno 2016: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2016>





Chi sono stati, nei primi  
anni dall'ingresso nel  
mercato, gli utilizzatori  
dei farmaci incretinici  
per il diabete di tipo 2?

## SEZIONE 2

# FARMACI INCRETINICI



---

## 2. FARMACI INCRETINICI

*Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini e Rosa Gini - ARS Toscana, a nome di:*

*Francesco Barone-Adesi (Università del Piemonte Orientale), Francesco Giorgianni, Valeria Pizzimenti (Università di Messina), Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Michele Tari (ASL Caserta). Roberto Da Cas, Marina Maggini, Stefania Spila-Alegiani (Istituto Superiore di Sanità), Paolo Francesconi (ARS Toscana), Gianluca Trifirò (Università di Messina), Elisabetta Poluzzi (Università di Bologna), Fabio Baccetti (Unità di diabetologia, ASL Toscana Nord-Ovest)*

### DOMANDA

Chi sono stati, nei primi anni dall'ingresso nel mercato, gli utilizzatori dei farmaci incretinici per il diabete di tipo 2?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci incretinici sono degli agenti ipoglicemizzanti indicate per il trattamento del diabete tipo 2 (T2DM) (Drucker, 2006). L'efficacia clinica si basa sul potenziamento dell'attività del Glucagon-like peptide 1 (GLP1), un ormone endogeno appartenente alla famiglia degli ormoni incretinici che esercita un importante ruolo nel mantenimento dell'omeostasi glicemica. I risultati degli studi clinici preregistrativi hanno dimostrato un rapporto beneficio/rischio favorevole associato all'utilizzo di questi farmaci, con un effetto ipoglicemizzante sovrapponibile agli altri farmaci antidiabetici non-insulinici già disponibili (AD) e senza effetti negativi sia sul peso corporeo sia sul rischio di ipoglicemie.

In Italia, i primi farmaci incretinici (i.e. exenatide, vildagliptin e sitagliptin) sono stati autorizzati e ammessi alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nel febbraio del 2008 (Montilla, 2014). Da allora tutti i farmaci appartenenti a questa classe sono stati rimborsati dal SSN per il trattamento di seconda/terza linea del diabete tipo 2 (Piano terapeutico, 2010).

I farmaci incretinici attualmente sul mercato sono distinti in analoghi, o agonisti, del GLP1 (aGLP1) e inibitori dell'enzima dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) sulla base del loro meccanismo d'azione. Tuttavia, questa non è l'unica differenza i due gruppi di farmaci. In particolare, gli aGLP1 e i iDPP4 rispettivamente possiedono delle caratteristiche in grado di influenzare in maniera differenziale il loro utilizzo nella pratica clinica. Ad esempio, gli aGLP1 sono somministrati per via sottocutanea mentre gli iDPP4 per via orale. Gli aGLP1 possono indurre perdita di peso mentre gli iDPP4i hanno un effetto neutro sul peso corporeo. Inoltre, gli aGLP1 sono generalmente meno tollerati a livello gastrointestinale degli iDPP4, potendo causare vomito, nausea e diarrea (Drucker, 2006).

Ciononostante, le informazioni relative all'utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica italiana sono tuttora limitate. Pertanto, in un'ottica di monitoraggio delle modalità prescrittive e di appropriatezza d'uso di questi farmaci, l'analisi dei flussi di dati amministrativi rappresenta un'importante opportunità per descrivere l'utilizzo dei farmaci incretinici in ampi popolazioni dalla pratica clinica italiana e generare evidenze utili sia ai medici prescrittori sia ai decisori nell'ambito delle politiche del farmaco.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Sono state utilizzate le informazioni registrate nei flussi di dati amministrativi riguardanti i farmaci ad erogazione diretta e la farmaceutica convenzionata di Toscana, Umbria e dell'Azienda Sanitaria Locale di Caserta. Sono stati identificati i nuovi utilizzatori di aGLP1 e iDPP4 con più di 18 anni d'età che avevano iniziato la terapia con questi farmaci tra il 2008 e il 2014.

La popolazione di studio cumulativa dalle tre banche dati corrispondeva a 4.943.952 soggetti adulti. Tra questi sono stati identificati 7.357 nuovi utilizzatori di aGLP1 e 41.907 di iDPP4.

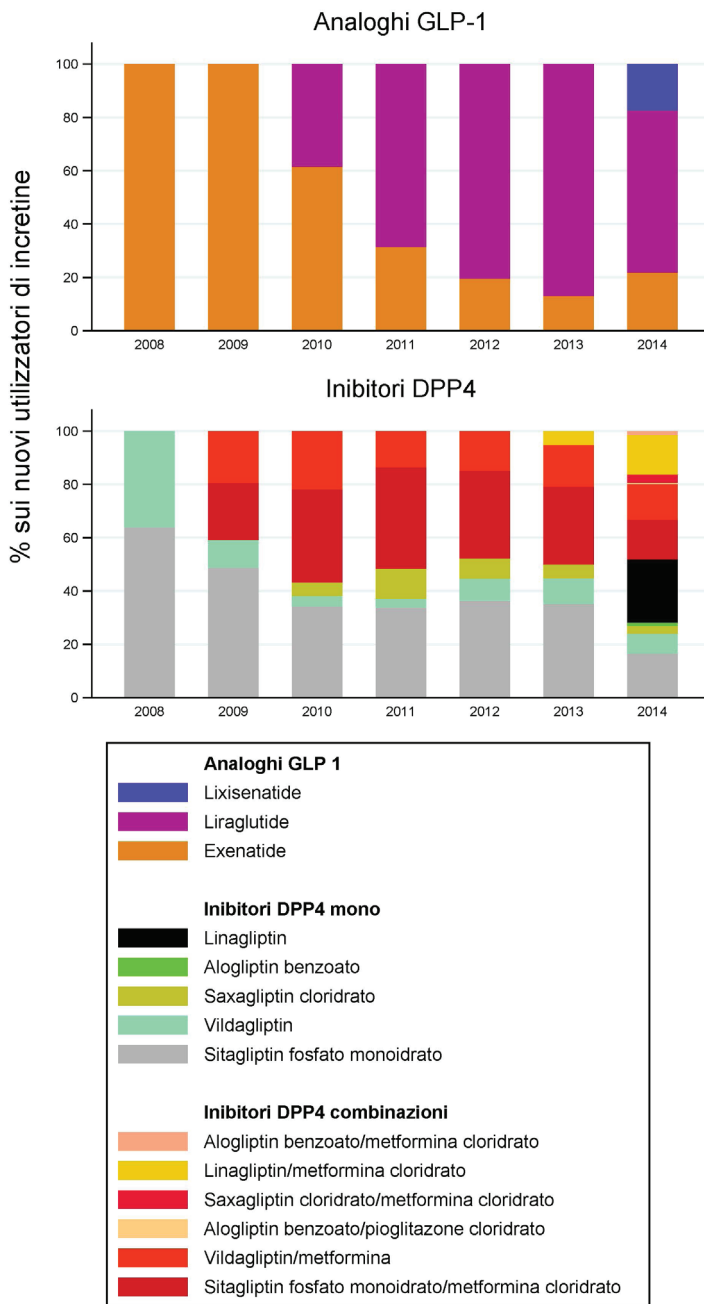
L'andamento dell'incidenza d'uso annuale nella popolazione generale (numero di nuovi utilizzatori nell'anno d'interesse sul totale della popolazione assistibile adulta nello stesso anno) ha mostrato un rapido incremento dei nuovi utilizzatori nei primi quattro anni del periodo di osservazione (0.2‰ per aGLP1 e iDPP4 rispettivamente nel 2008; 0.6‰ e 2.5‰ nel 2011 rispettivamente per aGLP1 e iDPP4) ed una riduzione nei successivi tre ([Figura 1](#)). Tale andamento è probabilmente riconducibile ad una saturazione della popolazione target accompagnata da una crescente attenzione riguardo il contenimento della spesa farmaceutica. Inoltre, questi risultati mostrano come gli iDPP4 siano rapidamente divenuti i farmaci maggiormente prescritti nei pazienti che iniziavano una terapia incretinica.

Figura 1 - Incidenza d'uso



I nuovi utilizzatori di aGLP1 e iDPP4 sono stati anche descritti sulla base del primo principio attivo prescritto in ciascun anno del periodo di studio (Figura 2). Dal 2010 in poi le combinazioni fisse contenenti DPP4i e metformina sono state prescritte nel 50% circa dei nuovi utilizzatori di iDPP4. Tra i pazienti che iniziavano la terapia con un aGLP1, dal 2010, l'introduzione della liraglutide ha quasi del tutto sostituito l'uso della più vecchia exenatide.

Figura 2 - Primo principio attivo prescritto nei nuovi utilizzatori



Osservando nel complesso questi risultati, appare evidente come la maggiore praticità di utilizzo sia stato un fattore determinante nella scelta dello primo farmaco incretinico. Infatti, gli iDPP4, di gran lunga i più utilizzati, sono somministrati per via orale. Ciò consente una gestione della patologia decisamente meno gravosa rispetto all'utilizzo degli aGLP1 i quali, invece, vengono assunti per via sottocutanea. In maniera analoga, all'interno delle rispettive sottocategorie di farmaci incretinici, la liraglutide, somministrata una volta al giorno, è apparsa essere preferita rispetto all'exenatide, che invece richiede due somministrazioni giornaliere. Stesso discorso anche per gli iDPP4, tra cui l'utilizzo delle combinazioni fisse nei nuovi utilizzatori è incrementato rapidamente sin dalla prima introduzione in terapia.

I nuovi utilizzatori di aGLP1 e iDPP4 sono stati inoltre descritti in termini di sesso ed età e farmaci diabetici utilizzati sia durante l'anno precedente sia durante l'anno successivo alla prima dispensazione di una terapia incretinica (Tabelle 1 e 2). Attraverso questa analisi è stato possibile osservare come gli utilizzatori di iDPP4 sono andati raddoppiando nel corso del periodo di studio, passando da 30.9 nel 2008 a 62.6% nel 2015. In accordo con quanto riportato in letteratura (Wilke 2016; Gregoire, 2010), il 60% circa dei pazienti in entrambi i gruppi è risultato persistente alla terapia durante i primi 365 giorni (i.e. nessuna interruzione del trattamento superiore a 90 giorni), mentre la percentuale di coloro che passavano da un aGLP1 ad un iDPP4, o viceversa (i.e. *switchers*), è risultata essere trascurabile (GLP1a=5.6%; DPP4i=1.9%). In particolare, è stato osservato come il 12% circa dei nuovi utilizzatori di entrambi i gruppi non aveva ricevuto alcun farmaco antidiabetico nei 365 giorni precedenti. Essendo questo dato in apparente contrasto con i criteri di ammissione alla rimborsabilità (Piano terapeutico, 2010), sono state effettuate ulteriori analisi all'interno di questo sottogruppo di nuovi utilizzatori le quali hanno rilevato come circa la metà dei pazienti non riceva alcuna dispensazione né di un farmaco incretinico né di qualsiasi altro farmaco antidiabetico durante i 365 giorni successiva l'inizio della terapia incretinica, e che soltanto un terzo di essi risultava persistente alla terapia incretinica. Questa modalità d'utilizzo potrebbe evidenziare un utilizzo inappropriato dei farmaci incretinici come trattamento farmacologico di prima linea del diabete tipo 2 o del prediabete. Limitatamente agli aGLP1, l'utilizzo *off-label* per la riduzione del peso non può essere escluso.

In generale, anche se Caserta mostrava un'incidenza d'uso standardizzata lievemente superiore ai valori di Toscana e Umbria, i trend e le modalità di utilizzo dei farmaci incretini in ciascuna delle tre aree geografiche potevano essere considerati fondamentalmente sovrapponibili.



Tabella 1 - Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di un analogo del GLP1

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Totale
N	587	753	1 158	2 035	1 160	950	714	7 357
Donne, %	55,2	52,7	51,5	49,3	50,3	46,5	46,2	50,0
Età media	57,9	58,2	58,7	58,0	57,6	58,6	57,2	58,1
	8,5	9,2	8,4	10,9	10,9	11,7	12,9	10,4
Classi d'età, %	65,6	63,7	63,5	62,4	63,9	57,2	61,1	62,4
	25,9	26,8	28,0	26,1	24,8	29,3	25,9	26,7
	85+	0,3	0,2	0,6	0,3	1,9	0,1	0,5
Nessun farmaco antidiabetico, %	3,7	4,8	6,6	16,5	11,6	18,6	16,9	12,3
Farmacoterapia antidiabetica precedente <sup>1</sup> , %	23,0	25,4	22,3	20,6	25,7	23,5	19,0	22,6
Monoterapia antidiabetica non-insulinica, %	14,3	16,3	19,9	28,2	30,0	32,4	37,3	26,3
≥2 antidiabetici non-insulinici differenti, %	58,9	53,5	51,2	34,7	32,7	25,5	26,8	38,9
Pazienti con un anno di follow-up, %	99,8	99,7	99,9	99,7	99,3	98,9	0,0	89,9
Pazienti con un anno di follow-up, N	586	751	1 157	2 029	1 152	939	-	6 614
≥1 dispensazioni di aGLP1, %	84,0	84,0	82,2	82,7	82,1	74,8	-	81,6
Persistenti alla terapia incretinica, %	54,3	60,6	60,1	65,1	62,2	53,3	-	60,6
Switch verso un iDPP4, %	3,4	3,7	6,2	5,7	8,1	4,7	-	5,6
≥1 dispensazione di un antidiabetico non-incretinico	91,6	91,1	86,3	86,1	84,7	79,9	-	86,1
≥1 dispensazione di un qualsiasi antidiabetico	97,1	96,7	94,5	93,2	93,1	88,2	-	93,5

<sup>1</sup>Almeno 1 dispensazione durante i 365 giorni precedenti l'inizio di un aGLP1a.

<sup>2</sup>Farmaci dispensati durante i 365 giorni successive l'inizio di un aGLP1a.

Persistenza: nessuna interruzione superiore a ≥90 giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva. La durata corrispondeva al numero di dosi giornaliere (Defined Daily Doses) dispensate.

Switch: ≥1 dispensazione di un DPP4i.

Tabella 2 - Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di un inibitore DPP4

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Totale
N	627	1 732	3 838	10 546	9 800	9 231	6 133	41 907
Donne, %	46.1	45.6	46.8	46.6	45.4	47.0	44.1	46.0
Età media	59.2	61.5	62.0	62.6	64.5	65.9	67.4	64.3
18-44	8.3	5.6	6.3	5.7	4.5	5.1	3.3	5.0
45-64	60.8	53.8	51.2	50.2	43.6	36.8	34.2	43.8
65-84	30.6	39.8	41.7	42.8	49.6	53.8	57.5	48.5
85+	0.3	0.8	0.9	1.3	2.4	4.2	5.1	2.7
No antidiabetics	4.6	4.8	10.3	15.7	9.9	16.0	9.6	12.4
Insulin with/without non-insulin antidiabetics	4.9	6.9	11.5	16.7	22.0	22.2	16.1	18.0
Non-insulin antidiabetic monotherapy	34.9	30.9	26.1	27.4	29.9	28.6	36.1	29.7
≥1 non-insulin antidiabetic	55.5	57.3	52.2	40.2	38.2	33.1	38.2	39.9
Pazienti con un anno di follow-up, %	99.5	99.7	99.4	99.6	99.3	98.2	0.0	84.6
Pazienti con un anno di follow-up, N	624	1 727	3 815	10 504	9 731	9 067	-	35 468
≥1 dispensazioni di aGLP1, %	87.3	89.8	84.8	86.6	88.4	80.6	-	85.5
Persistenti alla terapia incretinica, %	57.2	65.5	59.1	66.7	65.3	55.4	-	62.4
Switch verso un iDPP4, %	2.9	2.5	3.5	2.3	1.6	0.8	-	1.9
≥1 dispensazione di un antidiabetico non-incretinico	92.5	81.5	74.8	76.7	76.0	72.6	-	75.8
≥1 dispensazione di un qualsiasi antidiabetico	97.0	97.3	93.0	93.4	95.3	89.9	-	93.2

<sup>1</sup>Almeno 1 dispensazione durante i 365 giorni precedenti l'inizio di un iDPP4.

<sup>2</sup>Farmaci dispensati durante i 365 giorni successive l'inizio di un iDPP4.

Persistenza: nessuna interruzione superiore a ≥90 giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva. La durata corrispondeva al numero di dosi giornaliere (Defined Daily Doses) dispensate.

Switch: ≥1 dispensazione di un aGLP1.

## RISPOSTA

Questo studio ha fornito delle importanti evidenze sui nuovi trattati con farmaci incretinici durante i primi sette anni dalla loro introduzione nella pratica della Toscana, Umbria e dell'ASL di Caserta. Nel periodo di studio, gli iDPP4 sono rapidamente divenuti i farmaci di gran lunga più prescritti tra i nuovi utilizzatori di farmaci incretinici, soprattutto nei nuovi utilizzatori anziani. Le preferenze riguardo lo specifico farmaco incretinico alla prima prescrizione sono apparse fundamentalmente dirette verso le formulazioni con una maggiore praticità di utilizzo (e.g. iDPP4 orali piuttosto che aGLP1 sottocutanei, liraglutide una volta al giorno piuttosto che exenatide due volte al giorno). In particolare, in contrasto con i criteri di accesso alla rimborsabilità, oltre un nuovo utilizzatore su dieci riceveva un farmaco incretinico come prima linea di trattamento per diabete tipo 2. Sulla base di queste ultime evidenze, ulteriori approfondimenti saranno necessari al fine di valutare la possibilità di pianificare interventi finalizzati al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci.

## Referenze

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

(Montilla, 2014) Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, 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;24:1346-53.

(Piano terapeutico, 2010) Piano terapeutico per la prescrizione delle incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del DM2. Supplemento ordinario n. 164 alla GAZZETTA UFFICIALE. 26-7-2010 <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2010/07/26/172/so/164/sg/pdf>

(Wilke 2016) Wilke T, Mueller S, Groth A, Berg B, Fuchs A, Sikirica M, et al. Non-Persistence and Non-Adherence of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Therapy with GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Analysis. *Diabetes Ther* 2016;7:105-24.

(Gregoire, 2010) Gregoire JP, Sirois C, Blanc G, Poirier P, Moisan J. Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients--a population-based study. *Value Health* 2010;13:820-8.

Come sono utilizzati i  
farmaci anti angiogenici  
per le maculopatie?

## SEZIONE 3

# FARMACI ANTI ANGIOGENICI



---

## 3. FARMACI ANTI ANGIOGENICI

*Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Andrea Vannucci - ARSToscana*

*Francesco Attanasio, Gianni Virgili - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi*

*Andrea Spini, Valentino Moscatelli, Marina Ziche - Università di Siena*

*Claudio Marinai, Sabrina Trippoli, Andrea Messori - Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale*

### DOMANDA

Come sono utilizzati i farmaci anti angiogenici per le maculopatie?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

Negli ultimi dieci anni lo sviluppo della terapia anti angiogenica, ovvero le iniezioni intravitreali con agenti inibitori del fattore di crescita endoteliale (anti-VEGF) ha giocato un ruolo importante nel trattamento delle patologie vascolari della coroide e della retina: la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica e l'edema maculare secondario all'occlusione vascolare retinica.

Secondo le schede tecniche, il trattamento con ranibizumab e aflibercept dovrebbe cominciare con una sequenza di tre iniezioni a distanza di un mese ('dose di carico'). Nel caso del ranibizumab, la raccomandazione originale era di proseguire con una dose al mese fino al compimento dell'anno, ma successivamente l'indicazione è diventata di somministrare le iniezioni al bisogno, in base al monitoraggio clinico. Nel caso di aflibercept, la dose di carico dovrebbe essere seguita da un'iniezione ogni due mesi, per un totale di sette iniezioni nell'anno. Nella maculopatia miopica si prevede di somministrare una singola iniezione di ranibizumab o aflibercept, mentre ulteriori trattamenti sono erogati in base al monitoraggio clinico successivo. Un terzo farmaco, il bevacizumab, non ha un'autorizzazione per l'indicazione oculistica, ma viene ugualmente utilizzato, perché è stato dimostrato che ha un'efficacia comparabile, e ha un costo molto inferiore (Godlee 2012).

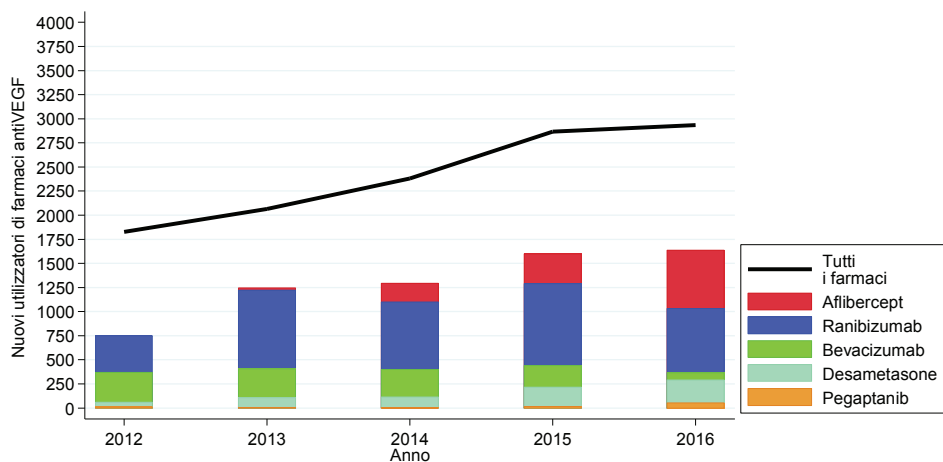
Diversi studi condotti in varie regioni europee hanno mostrato una riduzione dell'incidenza della cecità legale, che è stata ricondotta all'introduzione della terapia anti angiogenica (Bloch 2012). D'altro canto, numerosi studi osservazionali hanno mostrato risultati sub ottimali nel trattare la neovascolarizzazione coroidale dovuta alla degenerazione maculare senile, probabilmente a causa di un'insufficiente intensità di trattamento e monitoraggio (Holz 2016).

### COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Il numero di persone in Toscana che hanno ricevuto una prima iniezione intravitreale è cresciuto da 1.828 nel 2012 a 2.868 nel 2015, e si è stabilizzato nel 2016 (2.933

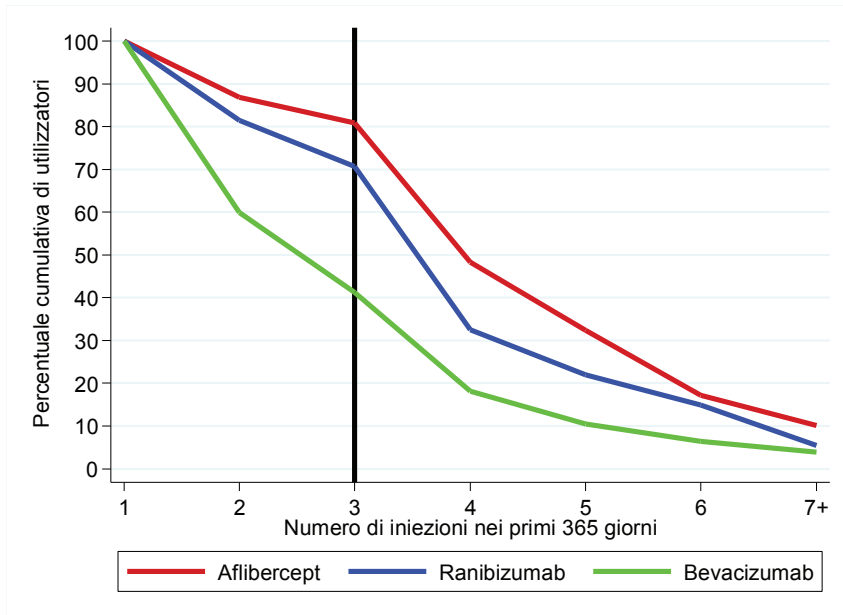
nuovi utilizzatori). Nel database ARS è stato possibile tracciare il farmaco utilizzato dal 67% dei nuovi utilizzatori di iniezioni intravitreali. In questo campione, ranibizumab e bevacizumab erano i farmaci scelti dalla maggioranza dei nuovi utilizzatori fino al 2014, quando aflibercept, entrato in commercio l'anno precedente, ha avvicinato il numero di utilizzatori di bevacizumab. Dal 2015 il numero di utilizzatori di bevacizumab è sceso nettamente, probabilmente a causa di un incidente che si è verificato nell'ospedale di Careggi nella preparazione galenica del farmaco per uso intravitreale, e sono cresciuti i nuovi utilizzatori di aflibercept. L'uso di pegaptanib è rimasto ristretto a una fascia molto ridotta di pazienti, mentre gli utilizzatori di desametasone dal 2015 hanno raggiunto e poi superato gli utilizzatori di bevacizumab. Questi dati sono rappresentati nella [Figura 1](#).

**Figura 1 - Numero di nuovi utilizzatori di iniezioni intravitreali, per anno e farmaco, 2011-2016. Il totale dei farmaci non arriva al numero totale di utilizzatori perché nel database quasi la metà delle iniezioni non si associano a uno specifico farmaco**



Abbiamo osservato il primo anno di trattamento nei pazienti di cui abbiamo individuato tutti i farmaci e che avevano almeno un anno di tempo di osservazione nel database ARS, quindi avevano cominciato entro il 2015: erano 4.194 trattati con ranibizumab, 2.001 trattati con bevacizumab e 1.230 trattati con aflibercept. Abbiamo tralasciato l'analisi di desametasone e pegaptanib, che hanno avuto meno utilizzatori e modalità d'uso non comparabili.

**Figura 2 - Percentuale cumulativa di pazienti, per iniezioni nel primo anno, per farmaco. La dose di carico per ranibizumab e aflibercept è di 3 iniezioni ed è stata indicata da una linea verticale**



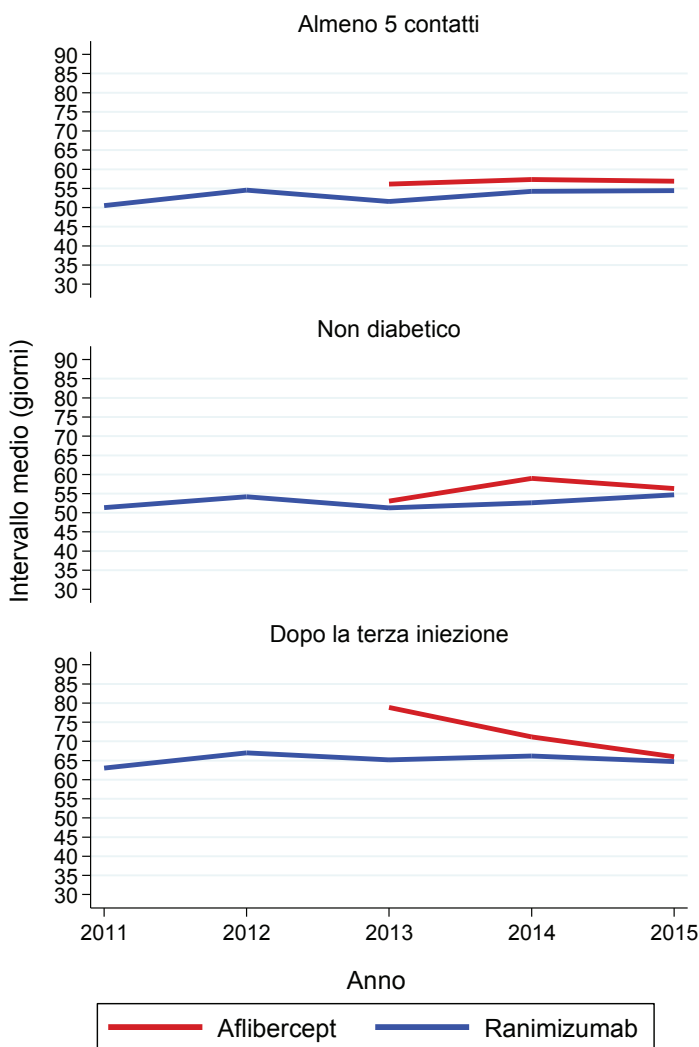
Nella Figura 2 si osserva che la dose di carico per ranibizumab e aflibercept è stata completata, rispettivamente, dal 70,7% e dall'80,9% dei pazienti: questa ridotta intensità della terapia è stata probabilmente inappropriata nella maggioranza dei casi, visto che solo nella maculopatia miopica e in alcuni casi di occlusione venosa sono previsti trattamenti con iniezione singola. Più del 40% dei pazienti che hanno cominciato bevacizumab hanno ricevuto solo la prima dose. La scelta di un trattamento più economico può essere stata fatta, in alcuni casi, per scopi compassionevoli: offrire un'opzione a pazienti con acuità visiva ridotta (inferiore a 1/10), che non soddisfano i criteri adottati dall'Agenzia Italiana del Farmaco per gli altri farmaci. Il trattamento può essere stato limitato ad una singola iniezione a causa della scarsa risposta clinica prevista o ottenuta in caso di danno maculare avanzato, mentre è meno probabile che il trattamento non sia stato accolto favorevolmente dal paziente. Successivamente alla dose di carico, la maggioranza degli utilizzatori ha interrotto il trattamento. Il trattamento con aflibercept è stato proseguito fino alla settima iniezione solo nel 10,2% dei pazienti.

Abbiamo infine investigato se l'intervallo medio tra iniezioni fosse diverso tra utilizzatori di ranibizumab e aflibercept, a indicare una possibile maggiore efficacia di uno dei due farmaci. Abbiamo misurato l'intervallo in 3 gruppi di pazienti che



hanno avuto almeno 5 contatti con i servizi oculistici. Non abbiamo osservato alcuna differenza apprezzabile nel 2015: 54,4 contro 56,9 giorni in tutta questa popolazione, 54,8 contro 56,3 giorni tra i non diabetici, 64,7 contro 66,0 giorni dopo la terza iniezione nei pazienti con almeno 4 iniezioni. I risultati sono illustrati nella Figura 3.

**Figura 3 - Intervallo medio tra due iniezioni successive in diverse sottopopolazioni di pazienti, per anno e farmaco di inizio**



Maggiori dettagli su questo studio possono essere trovati sulla pagina web dell'ARS (ARS 2017).

## RISPOSTA

Il numero di nuovi utilizzatori di farmaci anti angiogenici è cresciuto dal 2012 al 2015 e si è stabilizzato nel 2016. Più di un quinto dei pazienti non hanno completato le tre iniezioni che costituiscono la dose di carico, o, nel caso di bevacizumab, non sono andati oltre una singola iniezione, e questo fenomeno andrebbe approfondito perché potenzialmente è contro le raccomandazioni sull'uso di questi prodotti. Dopo la dose di carico la maggioranza dei pazienti non ha proseguito la terapia. L'intervallo tra due iniezioni è risultato simile tra pazienti che usavano aflibercept e ranibizumab.

## Referenze

(ARS 2017) Agenzia regionale di sanità. Farmaco-utilizzazione di farmaci per il trattamento della degenerazione maculare senile e altre retinopatie vascolari. <https://www.ars.toscana.it/it/progetti/farmacoepidemiologia/3460-farmaco-utilizzazione-di-farmaci-per-il-trattamento-della-degenerazione-maculare-senile-e-altre-retinopatie-vascolari.html> Accesso Novembre 2017.

(Bloch 2012) Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012 Feb;153(2):209-213

(Godlee 2012) Godlee F. Avastin versus Lucentis. *BMJ* 2012;344:e3162

(Holz 2016) G, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, Staurengi G, Wittrup-Jensen K, Altemark A, Nilsson J, Kim K, Sivaprasad S. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol.* 2016 Dec;100(12):1623-1628.



Cosa accade ai pazienti  
con artrite reumatoide  
quando interrompono  
il primo farmaco biologico?

## SEZIONE 4

# FARMACI BIOLOGICI PER L'ARTRITE REUMATOIDE



---

## 4. FARMACI BIOLOGICI PER L'ARTRITE REUMATOIDE

*Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini e Rosa Gini - ARS Toscana*

*Nicoletta Luciano, Marta Mosca - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e Università di Pisa*

### DOMANDA

Cosa accade ai pazienti con artrite reumatoide quando interrompono il primo farmaco biologico?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria di origine autoimmune che causa dolore, gonfiore, rigidità e perdita della funzione delle articolazioni (NIH, 2017). Sebbene non sia chiara la causa che determina l'alterazione della risposta immunitaria alla base dello sviluppo della patologia, vi è ampio consenso sull'origine autoimmune della malattia per cui le membrane di rivestimento delle articolazioni vengono attaccate dal sistema immunitario provocando una grave alterazione della conformazione e della funzionalità delle parti colpite.

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, la prevalenza dell'artrite reumatoide nel mondo è tra lo 0,3 e l'1%, con maggiore presenza tra le donne e nell'età avanzata (EpiCentro, 2017).

Vi sono vari livelli di gravità della malattia. In taluni casi i sintomi sono saltuari, per cui si alternano periodi di remissione a periodi d'improvvisa riacutizzazione. In altri casi la malattia colpisce in maniera pressoché continua per tutta la vita, con gravissimi danni alle articolazioni colpite e conseguente peggioramento della qualità della vita (NIH, 2017).

L'approccio farmacoterapeutico ha come obiettivo sia alleviare il dolore (analgesici) e l'infiammazione (corticosteroidi e farmaci anti-infiammatori non steroidei) sia modificare il corso della malattia (farmaci antireumatici modificanti la malattia – DMARDs dall'inglese disease modifying antirheumatics drugs) (NIH, 2017). I DMARDs attualmente in commercio possono essere distinti in DMARDs sintetici, o convenzionali, e biologici, di più recente introduzione nella pratica clinica. Questi ultimi sono prodotti attraverso tecniche di ingegneria genetica e vengono generalmente raccomandati in pazienti che non rispondono adeguatamente al trattamento con DMARDs sintetici (SIR, 2011). I farmaci biologici agiscono interrompendo la cascata di eventi che determinano la risposta infiammatoria alla base dell'artrite reumatoide e possono causare una remissione più o meno duratura della malattia. Sulla base dello specifico meccanismo d'azione, i farmaci biologici per l'artrite reumatoide

(bDMARDs) possono essere distinti in due categorie 1) inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale  $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), ovvero infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept, e 2) non-anti TNF $\alpha$ , che include farmaci maggiormente eterogenei tra loro, ovvero abatacept, rituximab, anakinra e tocilizumab.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei bDMARDs, le linee guida della Società italiana di Reumatologia pubblicate nel 2011 raccomandavano gli anti-TNF $\alpha$  come prima linea di trattamento dopo il fallimento dei DMARDs convenzionali (SIR, 2011), riservando i bDMARDs non anti-TNF $\alpha$  in seconda linea; le più recenti linee guida EULAR del 2016 invece in generale pongono sullo stesso piano tutti i bDMARDs e prevedono come prima linea di trattamento anche l'opzione di una nuova categoria di farmaci, i cosiddetti tsDMARDs (*target sintthetic* DMARDs), attualmente rappresentati dagli anti-JAK la cui immissione in commercio è prevista entro qualche mese anche in Italia (EULAR, 2017). L'interruzione della terapia con farmaci biologici è frequente nei pazienti con artrite reumatoide: in alcuni casi la sospensione del farmaco è dettata da una persistente remissione clinica ottenuta; in altri casi, l'interruzione della terapia può essere secondaria all'insorgenza di fenomeni d'intolleranza o fallimento terapeutico primario (non efficacia) o secondario (perdita di efficacia). In questi casi, il ricorso ad un secondo farmaco biologico si rende necessario. Attualmente, non vi è consenso in letteratura su quale sia il miglior approccio per la scelta della terapia biologica di seconda linea per l'artrite reumatoide sebbene la scelta del secondo principio attivo può essere ragionevolmente guidata dal motivo stesso alla base del cambio di terapia. Ad esempio, in caso di una reazione avversa di classe o di fallimento primario del primo biologico potrebbe essere più indicato passare ad una classe di farmaci con meccanismo d'azione differente (*swap* terapeutico), mentre in caso di perdita di efficacia nel tempo la scelta del secondo biologico potrebbe ricadere su un farmaco appartenente alla stessa classe (i.e. *switch* terapeutico).

Da questo punto di vista le evidenze circa l'utilizzo dei biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide in Toscana sono ancora carenti, sebbene di recente sia stata eseguita una revisione sistematica che ha consentito di produrre un algoritmo decisionale per guidare le scelte per la seconda linea di terapia (Cantini, 2017).

L'obiettivo del presente studio è stato quello di descrivere l'utilizzo dei bDMARDs nella pratica clinica Toscana con particolare riferimento ai nuovi utilizzatori e alle modalità prescrittive successive all'interruzione del primo farmaco biologico.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere le modalità d'utilizzo dei farmaci biologici per nuovi trattati toscani con artrite reumatoide sono stati utilizzati i flussi di dati amministrativi della regione Toscana. Attraverso le informazioni registrate nei registri dell'anagrafe degli assistibili e dell'assistenza farmaceutica diretta e per conto, sono stati identificati tutti i soggetti assistibili che tra il 2010 e il 2013 avevano ricevuto almeno un farmaco biologico anti-TNF $\alpha$  tra (i.e. infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept) o non anti-TNF $\alpha$  (i.e. abatacept, rituximab, anakinra e tocilizumab) rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale. Tra questi, sono stati selezionati solo coloro che erano registrati nella banca dati da almeno due anni rispetto alla prima dispensazione di uno qualsiasi di questi farmaci osservata tra il 2010 e il 2013 (data d'ingresso nella coorte). Per selezionare soltanto i pazienti che iniziavano per la prima volta la terapia biologica, sono stati esclusi coloro che avevano ricevuto uno qualsiasi dei farmaci oggetto di studio in qualsiasi momento prima dell'entrata nella coorte o che non avevano una diagnosi di artrite reumatoide registrata nel flusso delle esenzioni dal ticket o nelle schede di dimissione ospedaliera (codice ICD9CM "714") contestualmente o precedentemente all'entrata nella coorte di studio. Successivamente, sono stati selezionati i nuovi utilizzatori di farmaci biologici che potevano essere osservati nei flussi amministrati per almeno 3 anni. I pazienti così selezionati sono stati suddivisi per anno di entrata nella coorte e descritti in termini di età, sesso e prima molecola ricevuta. Sono stati identificati un totale di 1276 pazienti con artrite reumatoide che hanno iniziato il trattamento con un bDMARDs tra il 2010 e il 2013 (Tabella 1). In linea con le linee guida della Società Italiana di Reumatologia pubblicate a metà del 2011 (SIR, 2011), l'84% di essi aveva ricevuto un anti-TNF $\alpha$  come primo bDMARD. È stato osservato un picco del numero assoluto di nuovi utilizzatori di bDMARD nel 2011. A differenza di quanto osservato per gli anti-TNF $\alpha$ , il numero assoluto di nuovi utilizzatori di non anti-TNF $\alpha$  nell'ultimo anno del periodo di osservazione, il 2013, è stato superiore rispetto a quello osservato nel 2010. In generale, le caratteristiche demografiche dei nuovi utilizzatori di bDMARDs sono risultate in linea con l'epidemiologia della malattia (EpiCentro, 2017), mostrando un'età media di circa 50 anni e un rapporto uomini/donne di 1:3.



**Tabella 1. Pazienti con diagnosi di artrite reumatoide che hanno iniziato la terapia con un farmaco biologico tra il 2010 e 2013.**

	2010	2011	2012	2013
N <sup>1</sup>	283	466	272	255
Donne, %	75,9	71,9	74,8	76,1
Età media*	49.8	53.1	50.9	52.1
Primo farmaco biologico, n				
Anti-TNF $\alpha$	268	373	228	203
infliximab	14	49	12	12
adalimumab	86	122	65	61
golimumab	0	16	30	18
etanercept	168	174	91	100
certolizumab	0	16	30	12
Non-anti TNF $\alpha$	15	93	46	52
abatacept	1	16	11	14
rituximab	5	47	27	19
tocilizumab	5	28	5	13
anakinra	4	2	3	6

<sup>1</sup>Nuovi utilizzatori con 3 anni completi di follow-up

\*età media calcolata al momento dell'entrata nella coorte (prima dispensazione di un farmaco biologico per l'artrite reumatoide)

Come seconda analisi, i nuovi utilizzatori nella coorte di studio sono stati seguiti per i primi 3 anni di terapia al fine di osservare la percentuale di pazienti persistenti alla terapia con il primo farmaco e le scelte prescrittive in caso di passaggio a un secondo farmaco biologico con o senza la precedente interruzione del primo. In particolare, l'interruzione del trattamento è stato definito come un intervallo di tempo non coperto dalla terapia con un farmaco biologico maggiore di 90 giorni. I giorni coperti dalla terapia corrispondevano al numero di dosi giornaliere dispensate (*Defined Daily Doses* - <https://www.whocc.no/atc-ddd-index/>) conteggiati a partire della data di dispensazione del farmaco. Inoltre, i pazienti che iniziavano il trattamento con rituximab sono stati esclusi in quanto la definizione di interruzione adottata non era compatibile con lo schema posologico del farmaco (MabThera®).

Durante i primi 3 anni dall'inizio della terapia con un bDMARD, la percentuale di pazienti (*Tabella 2*) *persistenti al primo farmaco biologico* (i.e. nessuna interruzione o cambio farmaco) è stata pari a 27,2%, con valori pressoché sovrapponibili sia tra i trattati con anti-TNF $\alpha$  sia tra chi aveva iniziato con un non anti-TNF $\alpha$ . I pazienti che cambiavano farmaco senza interruzione del trattamento sono stati il 17,6% mentre i *pazienti non persistenti* (i.e. coloro che avevano interrotto la terapia) sono stati il 55,2%, con una percentuale lievemente maggiore tra chi iniziava con un anti-TNF $\alpha$  (55,7%) rispetto a chi iniziava con un non anti-TNF $\alpha$  (50%).

I pazienti in trattamento iniziale con un anti-TNF $\alpha$  che passavano a un secondo farmaco biologico senza interrompere la terapia (*Tabella 3*) ricevevano un altro anti-TNF $\alpha$  nel 72% dei casi (*Tabella 3*).

**Tabella 2 - Modalità di utilizzo dei farmaci biologici<sup>1</sup> per il trattamento dell'artrite reumatoide durante i primi 3 anni di terapia**

	Nuovi utilizzatori		
	Totale (1.180)	Anti-TNF $\alpha$ (1.072)	Non-anti TNF $\alpha$ <sup>1</sup> (108)
1)Pazienti persistenti al 1° farmaco, n (%)	321 (27,2)	290 (27,0)	31 (28,7)
2)Pazienti che cambiano farmaco senza interruzione, n (%)	208 (17,6)	185 (17,3%)	23 (21,3)
3)Pazienti non persistenti, n (%)	651 (55,2)	597 (55,7)	54 (50,0)

Anti-TNF $\alpha$ : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.

Non-anti TNF $\alpha$ : abatacept, anakinra, tocilizumab.

<sup>1</sup>I pazienti che iniziavano la terapia biologica con rituximab sono stati esclusi dalla coorte perché la definizione di persistenza utilizzata non poteva essere applicata allo schema posologico di questo farmaco (i.e. utilizzo al bisogno).

**Tabella 3 - Modalità di utilizzo del secondo farmaco biologico per il trattamento dell'artrite reumatoide<sup>1</sup> nei pazienti che hanno cambiato il farmaco durante primi 3 anni di terapia**

	Nuovi utilizzatori		
	Totale (208)	Anti-TNF $\alpha$ (185)	Non-anti TNF $\alpha$ <sup>1</sup> (23)
Switch, n (%)	150 (72,1)	150 (81,1)	- <sup>2</sup>
Swap, n (%)	58 (27,9)	35 (18,9)	23 (100,0)

Anti-TNF $\alpha$ : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.

Non-anti TNF $\alpha$ : abatacept, anakinra, tocilizumab.

<sup>1</sup>I pazienti che iniziavano la terapia biologica con rituximab sono stati esclusi dalla coorte perché la definizione di persistenza utilizzata non poteva essere applicata allo schema posologico di questo farmaco (i.e. utilizzo al bisogno).

<sup>2</sup>I farmaci non-anti TNF $\alpha$  hanno tutti meccanismo di azione differente tra loro.

Il 62% dei pazienti non persistenti ri-iniziava la terapia successivamente all'interruzione (Tabella 4) mentre per il restante 38% non è stato osservato l'utilizzo di nessun altro farmaco biologico prima del termine dei 3 anni di osservazione dello studio. In particolare, oltre il 43,5% dei pazienti non persistenti ri-iniziava la terapia con lo stesso farmaco dopo una temporanea sospensione. È probabile che questi pazienti avessero interrotto la terapia a causa di una temporanea remissione della malattia, e che venisse quindi rinnovato il trattamento con un farmaco che si era già mostrato efficace.

**Tabella 4 - Modalità di utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento dell'artrite reumatoide<sup>1</sup> nei pazienti non persistenti durante primi 3 anni di terapia**

	Nuovi utilizzatori		
	Totale (651)	Anti-TNF $\alpha$ (597)	Non-anti TNF $\alpha$ <sup>1</sup> (54)
Pazienti che non ri-iniziano la terapia biologica, n (%)	248 (38,1)	227 (38,0)	21 (38,9)
Pazienti che ri-iniziano un biologico dopo interruzione, n (%)	403 (61,9)	370 (62)	33 (61,1)
Stesso farmaco, n (%)	283 (43,5)	262 (43,9)	21 (38,9)
Switch, n (%)	60 (9,2)	60 (10,1)	- <sup>2</sup>
Swap, n (%)	60 (9,2)	48 (8,0)	12 (22,2)
Pazienti che non ri-iniziano la terapia biologica, n (%)	248 (38,1)	227 (38,0)	21 (38,9)

Anti-TNF $\alpha$ : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab.

Non-anti TNF $\alpha$ : abatacept, anakinra, tocilizumab.

<sup>1</sup>I pazienti che iniziavano la terapia biologica con rituximab sono stati esclusi dalla coorte perché la definizione di persistenza utilizzata non poteva essere applicata allo schema posologico di questo farmaco (i.e. utilizzo al bisogno).

<sup>2</sup>I farmaci non-anti TNF $\alpha$  hanno tutti meccanismo di azione differente tra loro.

## RISPOSTA

Tra il 2010 e il 2013, in Toscana, circa il 27% dei nuovi utilizzatori di un farmaco biologico per l'artrite reumatoide è risultato persistente al trattamento con il primo e unico farmaco ricevuto durante i 3 anni di osservazione. Inoltre, meno del 18% dei nuovi utilizzatori ha cambiato farmaco senza interrompere la terapia, mentre il 55% circa ha interrotto il trattamento. Tra questi ultimi, il 62% ha poi ripreso la terapia con un bDMARD, nella maggior parte dei casi con il farmaco iniziale.

## Referenze

1. (NIH, 2017) NIH- National Institutes of Health, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin disease [Ultimo accesso Novembre 2017]. [http://www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Rheumatic\\_Disease/default.asp](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Rheumatic_Disease/default.asp)
2. (EpiCentro, 2017) EpiCentro - Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica [Ulyimo accesso novembre 2017] <http://www.epicentro.iss.it/problemi/artriti/epid.asp>
3. (SIR, 2011) Società Italiana di Reumatologia – Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology, 2011. <http://www.reumatologia.it/linee-guida-sir.asp>

4. (EULAR, 2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-977
5. (Cantini, 2017) Cantini et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 47(2017)183–192
6. (MabThera®) MabThera – Summary of Product Characteristics ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf))



Come sono stati utilizzati negli ultimi 10 anni i farmaci per la riduzione del colesterolo?

E quali sono i pazienti che possono beneficiare dei nuovi farmaci biologici ipolipemizzanti?

## SEZIONE 5

# FARMACI IPOLIPEMIZZANTI



---

## 5. FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

*Rosa Gini, Giuseppe Roberto - ARS Toscana*

*Stefania Biagini, Elisabetta Volpi - Fondazione Toscana Gabriele Monasterio*

*Aldo Pietro Maggioni - ANMCO*

### DOMANDA

Come sono stati utilizzati negli ultimi 10 anni i farmaci per la riduzione del colesterolo? E quali sono i pazienti che possono beneficiare dei nuovi farmaci biologici ipolipemizzanti?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

Per prevenire eventi cardiovascolari o cerebrovascolari, quali infarto o ictus o arteriopatia obliterante periferica, è raccomandato abbassare il livello di lipoproteine a bassa densità, detto comunemente colesterolo LDL. Le linee guida internazionali prevedono il raggiungimento di specifici livelli target di colesterolo LDL in base al profilo di rischio del paziente, che si stabilisce in base alla presenza di fattori di rischio, tra cui il diabete, o di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari passati (Catapano 2016). In particolare, nei pazienti con un profilo di rischio basso è sufficiente tenere il colesterolo sotto i livelli di 115 mg/dl, mentre chi è ad elevato rischio deve tenere il colesterolo sotto i 100 mg/dl e infine chi è ad altissimo rischio cardiovascolare dovrebbe tenere il colesterolo sotto 70 mg/dl.

Per tenere sotto controllo questo parametro è utile adottare stili di vita sani, quali attività fisica e alimentazione corretta, e, in caso di necessità, mantenere regolarmente una terapia farmacologica con due tipi di farmaci ipolipemizzanti: statine ed ezetimibe. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha stabilito attraverso la Nota 13 i criteri di rimborsabilità a carico del Sistema Sanitario Nazionale per le terapie ipolipemizzanti orali.

È noto dalla letteratura che i farmaci ipolipemizzanti sono frequentemente utilizzati in modo non conforme alle raccomandazioni: molto frequentemente i pazienti che dovrebbero essere trattati non lo sono o lo sono in modo insufficiente, ma avviene anche il contrario (Cascino 2017). In letteratura sono anche documentati interventi che possono migliorare l'aderenza al trattamento con farmaci ipolipemizzanti (van Driel 2016).

Accanto ai farmaci classici per l'ipercolesterolemia, nel 2017 sono stati immessi alla rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco due nuovi farmaci ipolipemizzanti, alirocumab ed evolocumab, che sono anticorpi monoclonali che agiscono inibendo una proteina, chiamata PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/



kexina di tipo 9), responsabile della degradazione del recettore delle LDL epatico. Essi, legandosi alla proteina PCSK9, impediscono che questa interagisca con il complesso LDL-recettore: viene così evitata la degradazione intracellulare del recettore stesso e se ne favorisce il riciclo sulla superficie dell'epatocita. Il conseguente aumento dei livelli epatici dei recettori delle lipoproteine LDL aumenta la loro captazione, diminuendo la concentrazione del colesterolo LDL circolante. Questi nuovi farmaci, sono caratterizzati da un meccanismo d'azione completamente diverso dai farmaci ipolipemizzanti finora commercializzati, e possono quindi rappresentare per taluni pazienti un'importante opzione terapeutica.

Lo scopo di questo studio è descrivere l'utilizzo dei farmaci per l'ipercolesterolemia nella popolazione toscana nell'arco di 10 anni, tra il 2007 e il 2016, con l'obiettivo di comprendere come i toscani hanno usato le terapie esistenti negli ultimi 10 anni (statine ed ezetimibe), e di descrivere la popolazione che può trarre beneficio dal trattamento con i nuovi farmaci.

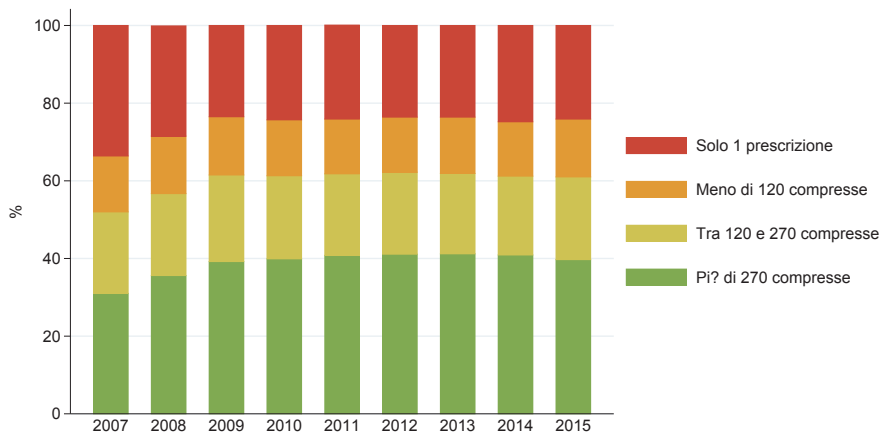
## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

### **1. Nuovi utilizzatori di farmaci ipolipemizzanti dal 2007 al 2015**

Abbiamo raccolto le caratteristiche delle persone residenti in Toscana che, dal 2007 al 2015, hanno iniziato per la prima volta ad assumere un farmaco ipolipemizzante, di solito una statina. Vediamo nella [tabella](#) che il numero di soggetti è diminuito da circa 44.000 a circa 34.000 all'anno, che in media l'età d'inizio è oscillata tra i 63 e i 65 anni e che sempre più spesso (dal 22,6 al 30,2%) questi pazienti avevano già una diagnosi (tra infarto, cardiopatia ischemica, ictus ischemico, arteriopatia periferica, diabete mellito ed ipercolesterolemia familiare) registrata a causa di un ricovero, un'assunzione, oppure una dispensazione di un farmaco. Ciononostante il profilo della gestione della terapia nel primo anno ([Figura 1](#)) è rimasto lo stesso dal 2009: meno del 40% ha aderito alla terapia in modo sostanzialmente completo (almeno 270 compresse nell'anno), circa il 21% in modo incompleto (tra 120 e 270 compresse), il 14% in modo fortemente incompleto, mentre circa un quarto ha abbandonato la terapia dopo la prima prescrizione.

		Anno di inizio della terapia										
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Tutti	
N		44.120	44.659	49.074	49.132	45.514	43.934	41.269	37.780	34.580	390.062	
Donne		50,0	50,1	51,3	51,3	51,8	52,0	51,4	51,8	51,3	51,2	
Età media		63,0	64,1	64,0	64,7	64,6	64,5	64,4	64,4	64,2	64,2	
Caratteristiche	0-17	0,9	0,5	0,8	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,4	
	18-59	34,5	32,5	32,3	31,9	32,7	33,2	34,2	34,3	35,5	33,4	
	60-69	29,1	29,3	29,3	29,7	28,8	29,3	28,7	28,7	28,5	29,1	
	70-79	25,1	26,0	25,8	25,8	25,7	24,8	24,5	24,0	23,2	25,1	
	80+	10,5	11,7	11,7	12,5	12,7	12,5	12,5	12,7	12,6	12,1	
	Infarto	3,9	4,2	3,8	4,0	4,6	5,0	5,3	6,0	6,6	4,7	
	Cardiopatìa ischemica	8,5	8,8	7,8	8,0	8,7	8,9	9,2	11,4	12,7	9,2	
	Arteriopatìa periferica	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	0,8	
Patologie	Ictus ischemico o TIA	1,5	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,2	2,6	1,9	
	Diabete mellito	13,3	13,2	13,4	14,1	14,8	14,0	13,7	16,8	17,1	14,4	
	Ipercolesterolemia familiare	1,5	1,2	1,1	1,5	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,2	
	Almeno una delle precedenti	22,6	22,8	22,1	23,5	24,5	24,0	24,0	28,5	30,2	24,4	
	Almeno 2 prescrizioni	66,4	71,6	76,5	75,7	75,8	76,4	76,4	75,2	75,9	74,4	
	Solo 1 prescrizione	33,6	28,4	23,5	24,3	24,2	23,6	23,6	24,8	24,1	25,6	
Uso nel primo anno	Meno di 120 compresse	14,4	14,8	15,0	14,4	14,1	14,2	14,5	14,0	14,9	14,5	
	Tra 120 e 270 compresse	21,0	21,1	22,3	21,4	21,0	21,1	20,7	20,3	21,3	21,2	
	Più di 270 compresse	31,0	35,6	39,2	39,9	40,8	41,1	41,2	40,9	39,7	38,8	
	Persistenza	29,7	33,6	37,4	39,0	39,7	39,8	39,5	39,1	37,6	37,3	

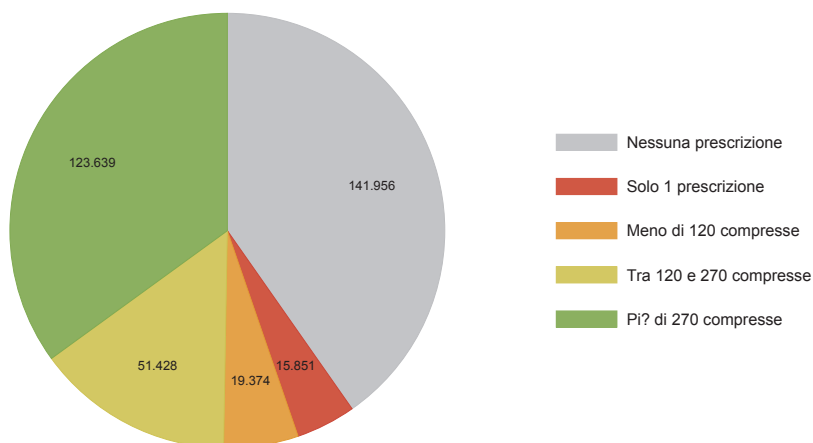
**Figura 1 - Cosa è successo nel primo anno di terapia ai pazienti che l'hanno cominciata tra 2007 il 2015**



Mentre questi ultimi possono ragionevolmente aver manifestato intolleranze, gli altri due gruppi (in arancione e giallo nella figura) hanno seguito la terapia, ma in modo così discontinuo da renderla probabilmente inefficace.

Il messaggio della figura precedente è rinforzato dalla [Figura 2](#), che descrive cosa è successo nel 2016 alle persone, tra quelle di cui abbiamo parlato finora, che erano ancora in vita alla fine del 2016.

**Figura 2 - Cosa è successo nel 2016 alle persone che hanno cominciato la terapia tra 2007 il 2015?**



Quasi metà dei pazienti (141.956) non hanno assunto neppure un farmaco durante il 2016. Inoltre continua a sussistere un'ampia fetta di pazienti che, pur non avendo abbandonata la terapia (cioè, pur avendo almeno una prescrizione nel 2016), la assume in modo incompleto (meno di 270 compresse nel 2016): sono più di 85.000 pazienti.

Le ragioni di questo scostamento dall'aderenza alla terapia si potrebbero approfondire. Questo permetterebbe di disegnare degli interventi per modificare questi comportamenti così stabili nel tempo. L'intervento avrebbe due effetti positivi: da un lato, aumentando l'aderenza nei pazienti per i quali la terapia è effettivamente indicata, migliorerebbe la prevenzione degli eventi atero-trombotici, coronarici, periferici e cerebrovascolari; dall'altro, eliminando completamente le eventuali terapie prescritte in maniera inappropriata, condurrebbe a una riduzione di costi.

## 2. Potenziali utilizzatori dei nuovi ipolipemizzanti

Gli inibitori del PCSK9 sono stati autorizzati all'immissione in commercio come terapia aggiuntiva. Secondo quanto previsto dal Piano Terapeutico dell'Agenzia Italiana del farmaco, possono essere prescritti qualora non si raggiunga il target lipidico raccomandato per la specifica classe di rischio del singolo paziente, pur in presenza di un trattamento persistente di statine ad alta potenza e/o ezetimibe.

Con i dati a disposizione di ARS non è possibile identificare questi pazienti, perché non sono disponibili i livelli di colesterolo LDL dei pazienti in trattamento con i farmaci ipolipemizzanti orali. Però è possibile di osservare, tra i pazienti che hanno usato farmaci ipolipemizzanti nel 2016 descritti nella sezione precedente, quelli che si sono mostrati persistenti a una terapia intensa (statine ad alta potenza associata o meno a ezetimibe, o ezetimibe da solo). Questi pazienti sono descritti nella tabella seguente: i pazienti candidati a usare i nuovi farmaci sono, tra questi, quelli che non raggiungono la soglia raccomandata.

Tra questi quasi 33.000 pazienti, in maggioranza maschi (le femmine sono il 36,4%) l'età media è 68,1 anni. Più di tre quarti (76,5%) hanno una registrazione di una comorbilità rilevante, specialmente cardiopatia ischemica e diabete. La maggioranza (quasi il 65%) sono in trattamento da più di 3 anni. I pazienti in trattamento con ezetimibe, in monoterapia o in combinazione, sono più giovani e meno frequentemente hanno una patologia registrata (51,1% e 68,6%, contro l'80,3% di coloro che sono trattati con statine ad alta potenza). Tra di essi, 1.717 sono in trattamento con sola ezetimibe, il che fa presumere un'intolleranza o controindicazione alle statine.

		Ezetimibe in monoterapia	Ezetimibe in combinazione	Statine ad alta potenza	Tutti
N		1.716	6.459	24.682	32.857
F		54,8	42,8	33,4	36,4
Età media		67,3	65,0	69,0	68,1
Classe d'età	0-17	0,1	0,0	0,0	0,0
	18-59	22,0	29,8	21,7	23,3
	60-69	33,7	35,1	28,1	29,7
	70-79	34,1	26,2	29,9	29,4
	80+	10,2	8,9	20,3	17,5
		Infarto	8,8	25,4	43,3
	Cardiopatìa ischemica	21,6	43,1	65,7	58,9
	Arteriopatìa periferica	2,3	4,7	6,0	5,6
	Ictus ischemico o TIA	3,4	4,0	8,1	7,0
	Diabete mellito	24,7	27,3	27,6	27,4
	Ipercolesterolemia familiare	9,7	12,3	3,4	5,5
	Almeno una delle precedenti	51,1	68,6	80,3	76,5
Anno inizio terapia	2007-2013	78,1	79,4	60,1	64,8
	2014-2015	15,2	13,5	20,4	18,7
	2016	6,6	7,1	19,6	16,4

## RISPOSTA

Un'ampia fetta di popolazione, almeno 80.000 persone nel 2016, utilizza in modo inadeguato la terapia ipolipemizzante, ed è raccomandabile approfondire questo quadro, come base per attuare degli interventi. Le nuove terapie potrebbero aiutare coloro che, tra i quasi 33.000 pazienti che seguono in modo costante una terapia ad alta intensità, non raggiungono il target lipidico raccomandato per la propria classe di rischio.

## Referenze

(Cascino 2017) Cascino T, Vali M, Redberg R, Bravata DM, Boscardin J, Eilkhani E, et al. Guideline concordance of new statin prescriptions: who got a statin? *Am J Manag Care*. 2017 Sep;23(9):528-33.

(Catapano 2016) Catapano A.L, Graham I, De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37 (39): 2999-3058

(van Driel 2016) van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, Shaffer JP, Davies P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 21;12:CD004371.

Come viene utilizzato  
il rituximab nel primo  
anno di cura dei  
pazienti con patologie  
oncoematologiche?

## SEZIONE 6

# Uso ONCOEMATOLOGICO DI RITUXIMAB



---

## 6. USO ONCOEMATOLOGICO DI RITUXIMAB

*Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Claudia Bartolini - ARS Toscana*

*Sandra Donnini, Marina Ziche, Andrea Spini, Valentino Moscatelli - Università di Siena*

*Monica Bocchia, Alberto Fabbri - Università di Siena e Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*

*Alessandro Barchielli - Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica*

### DOMANDA

Come viene utilizzato il rituximab nel primo anno di cura dei pazienti con patologie oncoematologiche?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

Il rituximab è un anticorpo monoclonale attualmente autorizzato per il trattamento di neoplasie ematologiche (linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica), malattie autoimmuni (artrite reumatoide) e alcuni tipi di vasculiti (MabThera®). Il meccanismo d'azione cui si deve l'efficacia terapeutica di questo farmaco si basa sulla deplezione dei linfociti B mediata dal legame selettivo dei recettori CD20 espressi da queste cellule.

Per il trattamento delle varie forme di linfoma non-Hodgkin per cui il rituximab è indicato si raccomanda la somministrazione di 375 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea sia per il trattamento d'induzione sia per il mantenimento, mentre il numero totale di somministrazioni può variare tra 4 e 12 a seconda dello specifico sotto-tipo di linfoma non-Hodgkin da trattare. Nel caso della leucemia linfatica cronica il dosaggio raccomandato è di 375 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea somministrato il al primo ciclo di trattamento seguito da 500 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea per i cicli successivi, per un totale di 6 cicli (MabThera®).

Ad oggi, le evidenze di natura osservazionale circa l'utilizzo di rituximab nella pratica clinica reale sono limitate, particolarmente per quanto riguarda l'utilizzo in ampi campioni di pazienti con patologie oncoematologiche per cui questo farmaco è indicato (Kavcic, 2013). Ciò è in buona parte da ricondursi all'uso esclusivo di rituximab in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile dove le grandi banche dati elettroniche generalmente utilizzate per studiare i farmaci all'interno di grandi popolazioni, come ad esempio i flussi amministrativi, non sono in grado di tracciare l'utilizzo dei farmaci a livello di paziente e/o d'indicazione d'uso in maniera accurata.

Il monitoraggio della farmacoutilizzazione nella pratica clinica è fondamentale per generare evidenze utili a indirizzare medici e pazienti verso comportamenti di maggiore appropriatezza prescrittiva e di consumo, fornendo inoltre le basi per contestualizzare e quantificare l'entità di possibili problematiche associate all'uso dei farmaci stessi (Wettermark, 2016). Nel caso dei farmaci oncologici come il rituximab, ciò diviene ancora più rilevante non solo dal punto di vista del paziente, vista la gravità delle patologie trattate e dei possibili effetti avversi associati alla terapia stessa, ma anche ai fini della sostenibilità del servizio sanitario, a causa degli elevati costi associati al trattamento con questo farmaco.



L'obiettivo di questo studio è stato quello di descrivere l'utilizzo di rituximab per indicazioni oncoematologiche nei pazienti afferenti l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AUOS) sperimentando la possibilità di utilizzare in maniera combinata le informazioni contenute nei flussi di dati amministrativi regionali a disposizione di ARS e la banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Previa autorizzazione del comitato etico dell'Area Vasta Sud-Est, sono state estratte le informazioni registrate nella banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena e relative ai pazienti maggiorenni con almeno una somministrazione di rituximab nei reparti di ematologia o oncologia. L'Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale (ESTAR) ha attribuito a ciascuno dei pazienti l'identificativo anonimo regionale, permettendo così di agganciare le informazioni contenute nella banca dati amministrativa regionale a disposizione di ARS.

Per descrivere le modalità di utilizzo di rituximab per indicazioni oncoematologiche durante il primo anno di trattamento presso l'AUOS sono stati identificati i nuovi utilizzatori di rituximab la data della prima somministrazione registrata nella banca dati della farmacia ospedaliera (entrata nella coorte) era compresa tra l'1 gennaio 2012 e il 30 giugno 2016. Su un totale di 317 nuovi utilizzatori di rituximab, attraverso l'utilizzo dei flussi amministrativi, è stato possibile identificare 210 pazienti trattati presso l'AUOS per almeno un intero anno, descrivendo anche i motivi di uscita dal *follow-up* (Tabella 1). In particolare, sono stati esclusi i pazienti che durante il primo anno di terapia sono deceduti (11,4%), emigrati in un'altra regione (1,9%) o ricoverati in un altro ospedale (0,6%).

**Tabella 1 - Motivo di uscita dal follow-up durante il primo anno di trattamento con rituximab**

	Indicazione d'uso			Totale
	Linfoma non Hodgkin (248)	Leucemia linfatica cronica (44)	Altro (25 <sup>2</sup> )	
Nuovi utilizzatori <sup>1</sup>	248	44	25*	317
Nuovi utilizzatori con <1 anno di follow-up, n (%)	83 (33,5)	16 (36,4)	8 (32,0)	107(33,8)
Morte	31 (12,5)	5 (11,4)	-	36 (11,4)
Emigrazione	5 (2,0)	1 (2,3)	-	6 (1,9)
Ricovero in altro ospedale	2 (0,8)	-	-	2 (0,6)
Fine periodo di studio (30/06/2016)	45 (18,2)	10 (22,7)	8 (32,0)	66 (20,9)
Nuovi utilizzatori con 1 anno di follow-up, n (%)	165 (66,5)	28 (63,6)	17 (68,0)	210 (66,2)

<sup>1</sup> Nessuna somministrazione di rituximab registrata nella banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena fino all'1/1/2009 o nei flussi amministrativi regionali per almeno un anno prima dell'entrata nella coorte.

<sup>2</sup> Altro: Varie Ematologiche (16), porpora trombocitopenia idiopatica in pazienti ad alto rischio emorragico o prima intervento chirurgico (9)

È stato successivamente descritto l'utilizzo di rituximab durante il primo anno di terapia nei pazienti trattati presso l'AUOS. A tale scopo sono state utilizzate le informazioni registrate nella banca dati della Farmacia Ospedaliera di Siena (Tabella 2). Ciò ha permesso innanzitutto di suddividere gli utilizzatori sulla base dell'indicazione per cui avevo ricevuto il farmaco. L'indicazione d'uso, infatti, non è registrata nei flussi amministrativi e viene generalmente ricavata, quando possibile, in maniera indiretta (es. ricoveri ospedalieri). Dei 210 nuovi utilizzatori con un intero anno di *follow-up*, 165 avevano ricevuto rituximab per il trattamento del linfoma non-Hodgkin, 28 per leucemia linfatica cronica e 17 per altre indicazioni.

**Tabella 2 - Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di rituximab con almeno un intero anno di follow-up**

	Indicazione d'uso			
	Linfoma non Hodgkin (n=165)	Leucemia linfatica cronica (n=28)	Altro (n=17*)	Totale (n=210)
Rapporto uomini/donne	1,1	3	0,4	1,1
Età media	65,2	69,9	41,9	63,9
Donne	67,1	66,0	43,9	64,2
Uomini	63,4	71,2	37,5	63,7
Classi d'età, n (%)				
18-44	12 (7,5)	-	9 (52,9)	21 (10,0)
45-64	50 (30,3)	7 (25,0)	7 (41,2)	64 (30,5)
65+	103 (62,5)	21 (75,0)	1 (5,5)	125 (59,5)
Durata media follow-up, giorni (intervallo)	939,7 (368 - 1619)	908,6 (378 - 1448)	1022,1 (506 - 1581)	942,2 (368 - 1619)
Somministrazioni per paziente nel primo anno di trattamento				
Media (intervallo)	6,6 (1-11)	5,7 (1-8)	4,4 (4-7)	6,3 (1-11)
Numero somministrazioni, n (%)				
1-2	8 (4,8)	1 (3,6)	-	8 (4,3)
3-4	25 (15,2)	5 (17,9)	15 (88,2)	45 (21,4)
5-8	114 (69,1)	22 (78,6)	2 (11,7)	138 (65,7)
8+	18 (10,9)	-	-	18 (8,6)
Dose media somministrata, mg	662,8	785,7	613,2	675,1
1ª dose	648,6	673,1	605,5	648,4
Dosi successive alla 1ª	663,6	809,8	615,6	678,9
Linea di trattamento				
1ª	159 (96,3)	26 (92,8)	17 (100,0)	202 (96,2)
2ª	6 (3,7)	2 (7,2)	-	8 (3,8)

\* Altro: Varie Ematologiche (16), trombocitopenia idiopatica in pazienti ad alto rischio emorragico o prima intervento chirurgico (1)

Le caratteristiche pazienti in termini di sesso ed età al momento della prima somministrazione sono risultate essere in linea con l'epidemiologia delle rispettive indicazioni per cui il farmaco era utilizzato (*Cancer Research UK, Union for International Cancer Control, 2014*). Nello specifico, il rapporto uomini/donne nei nuovi trattati per linfoma non-Hodgkin era pari a 1,1 e il 62,5% aveva  $\geq 65$  anni, mentre nel gruppo dei pazienti con leucemia linfatica cronica gli uomini erano in rapporto 3:1 rispetto alle donne e il 75% dei pazienti aveva  $\geq 65$  anni.

Per quanto riguarda l'utilizzo del rituximab nei nuovi trattati afferenti presso l'AUOS, la quasi totalità dei pazienti riceveva il farmaco come prima linea di trattamento (NICE, ESMO, 2015).

Come atteso dallo schema posologico raccomandato nella scheda tecnica del farmaco, la maggior parte dei pazienti sia con linfoma non-Hodgkin (69,1%) sia con leucemia linfatica cronica (78,6%) dei trattati riceveva tra 5 e 8 somministrazioni. Allo stesso modo è da considerarsi attesa l'assenza di pazienti con più di 8 somministrazioni durante il primo anno di terapia tra i trattati per leucemia linfatica cronica.

I nuovi utilizzatori con 1 o 2 somministrazioni nel primo anno di trattamento erano in numero trascurabile. Sebbene le cause di tale sottotrattamento non erano tra gli obiettivi di questo studio, esse sono verosimilmente da ricercarsi nella possibile insorgenza di fenomeni di tossicità come reazioni avverse gravi su base immunitaria.

Anche la differenza tra la dose media alla prima somministrata vs le successive è apparso rispecchiare le raccomandazioni d'uso. Soltanto nei nuovi utilizzatori con leucemia linfatica cronica, infatti, è stato osservato un evidente incremento della dose media nelle somministrazioni successive alla prima (673,1 vs 809,8 mg).

Oltre a fornire un quadro generale dell'utilizzo di rituximab per indicazioni oncoematologiche nei pazienti trattati presso l'AUOS, l'utilizzo combinato di della banca dati della Farmacia ospedaliera di Siena con i flussi di dati amministrativi regionali ha permesso anche di stimare l'accuratezza dei flussi di dati amministrativi regionali nel tracciare l'utilizzo di rituximab utilizzando le informazioni registrate nella banca dati della Farmacia ospedaliera di Siena come gold standard (Bartolini, 2017). In particolare, è stato osservato flussi di dati amministrativi regionali identifichino con elevata sensibilità i pazienti trattati con rituximab presso l'AUOS (i.e. 96%), sebbene sottostimino il numero totale di somministrazioni identificandone soltanto il 70%, prevalentemente a causa dell'impossibilità di tracciare l'uso del farmaco in regime di ricovero. Ciò conferma ulteriormente il valore aggiunto derivante dall'utilizzo combinato delle due fonti, le quali, fornendo informazioni complementari tra loro, permettendo da un lato di seguire il paziente anche fuori dall'AUOS e dall'altro di tracciare anche l'utilizzo del farmaco in regime di ricovero.

## RISPOSTA

I risultati ottenuti dal presente studio suggeriscono che, durante il periodo di osservazione in analisi, le modalità di utilizzo del rituximab per il trattamento della leucemia linfatica cronica e il linfoma non-Hodgkin nei pazienti trattati presso l'AUOS sono state in linea con le attuali raccomandazioni e linee guida di trattamento. L'uso combinato dei flussi amministrativi regionali con le banche dati intra-ospedaliere esistenti, come quelle della Farmacia ospedaliera di Siena, si è dimostrato uno strumento estremamente promettente per il monitoraggio di farmaci ad uso ospedaliero come il rituximab. Sulla base di questa prima esperienza, è auspicabile lo svolgimento di ulteriori studi per esplorare la possibilità di riutilizzare altre fonti di dati informatizzati intra-ospedaliere (es. anatomia patologica, cartelle, cliniche elettroniche), provenienti non soltanto dall'AUOS. Ciò permetterà di monitorare l'utilizzo dei farmaci oncologici a uso ospedaliero nella reale pratica clinica all'interno di ampie popolazioni e in associazione a esiti clinici a lungo termine.

## Referenze

(MabThera®) MabThera – Summary of Product Characteristics ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf))

(Kavcic, 2013) Kavcic et al. Leveraging Administrative Data to Monitor Rituximab Use in 2875 Patients at 42 Freestanding Children's Hospitals across the United States. *J Pediatr.* 2013 June ; 162(6): 1252–1258.e1.

(Wettermark, 2016) B. Wettermark, M. Elseviers, A B Almarsdóttir, M. Andersen, R. Benko, Marion Bennie et al. Introduction to drug utilization research. <https://www.pharmacoepi.org/pub/be6e050a-b69c-2a74-4c4a-4cf8f3dae421>

(Cancer Research UK) Cancer Research UK - Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics. (<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence>)

(Union for International Cancer Control, 2014) Union for International Cancer Control. 2014 Review Chronic Lymphocytic Leukemia of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines ([http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/CLL.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/CLL.pdf?ua=1))

(NICE) National institute for Health and Care Excellence. Non-hodgkin lymphoma: diagnosis and management. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/chapter/Recommendations>)

(ESMO, 2015) B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015

(Bartolini, 2017) C. Bartolini, et al. Validazione dell'utilizzo di banche dati amministrative per studi di farmaco utilizzazione in terapie oncologiche XLI CONGRESSO Associazione Italiana di Epidemiologia 26 Ottobre 2017 [Poster].



La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dei fattori di crescita granulocitari?

## SEZIONE 7

# Uso DI FILGRASTIM BIOSIMILARE



---

## 7. USO DI FILGRASTIM BIOSIMILARE

*Ylenia Ingrassiotta<sup>2</sup>, Francesco Giorgianni<sup>1</sup>, Jenny Bolcato<sup>3</sup>, Alessandro Chinellato<sup>3</sup>, Roberta Pirolo<sup>3</sup>, Michele Tari<sup>4</sup>, Valentina Ientile<sup>1</sup>, Rosa Gini<sup>5</sup>, Maria Carmela Santaripia<sup>1</sup>, Armando Genazzani<sup>6</sup>, Ilaria Uomo<sup>7</sup>, Maurizio Pastorello<sup>7</sup>, Walter Sebastiano Pollina Addario<sup>8</sup>, Salvatore Scondotto<sup>8</sup>, Pasquale Cananzi<sup>9</sup>, R. Da Cas<sup>10</sup>, G. Traversa<sup>10</sup>, M. Rossi<sup>11</sup>, Achille Patrizio Caputi<sup>1,2</sup>, Gianluca Trifirò<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Università di Messina, Messina; <sup>2</sup>AOU Policlinico G. Martino, Messina; <sup>3</sup>ULSS9, Treviso; <sup>4</sup>ASL Caserta; <sup>5</sup>ARS Toscana; <sup>6</sup>Università A. Avogadro, Novara; <sup>7</sup>ASL Palermo; <sup>8</sup>Osservatorio di Epidemiologia, Palermo; <sup>9</sup>Servizio Regionale Siciliano di Farmacovigilanza, Palermo; <sup>10</sup>Istituto Superiore di Sanità; <sup>11</sup>Regione Umbria

### DOMANDA

La commercializzazione dei biosimilari ha modificato il pattern prescrittivo dei fattori di crescita granulocitari?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

L'aumento della spesa farmaceutica, soprattutto quella correlata ai farmaci biologici, rappresenta oggi una delle maggiori preoccupazioni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)<sup>1</sup>. Alla scadenza del brevetto dei farmaci biologici, i corrispondenti biosimilari possono essere immessi in commercio, dopo aver ottenuto l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). I biosimilari vengono definiti come farmaci biologici simili a un farmaco biologico già autorizzato (prodotto di riferimento), nei confronti del quale è stata dimostrata la comparabilità in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, efficacia e sicurezza<sup>2</sup>. Inoltre, i biosimilari garantiscono una riduzione del prezzo d'acquisto pari al 20-30% rispetto al prodotto di riferimento<sup>3</sup>. I biosimilari disponibili in Europa sono attualmente 36, il primo dei quali è stato approvato nel 2006<sup>4</sup>.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha definito i biosimilari come valide alternative terapeutiche che andrebbero preferite ogni qualvolta rappresentano un vantaggio economico, soprattutto nei pazienti naive (mai trattati o con una precedente esposizione al farmaco sufficientemente lontana nel tempo). D'altro canto, la prescrizione di un farmaco biologico rimane una decisione clinica affidata al clinico prescrittore<sup>5</sup>.

Il filgrastim è un fattore stimolante la crescita granulocitaria (G-CSF) ed è uno dei farmaci biologici per i quali il corrispondente biosimilare è attualmente disponibile in Italia, oltre al biosimilare di somatropina, epoetina  $\alpha$ , follitropina  $\alpha$ , insulina glargine, infliximab, etanercept e rituximab. Si stima che in Europa il biosimilare del filgrastim possa garantire un risparmio tra 0,7 e 1,8 miliardi di Euro entro il 2020<sup>6</sup>.

Oltre al prodotto di riferimento e al biosimilare del filgrastim, altri G-CSF disponibili in Italia sono: lenograstim, pegfilgrastim e lipegfilgrastim. Le principali differenze tra i G-CSF riguardano le indicazioni d'uso (filgrastim è approvato per il trattamento di un più ampio range di condizioni cliniche), il regime posologico, la via di somministrazione



e il costo. filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim e lipegfilgrastim sono approvati per ridurre l'incidenza della neutropenia indotta da chemioterapia. Filgrastim e lenograstim sono anche indicati nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a trapianto del midollo osseo o per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico. Inoltre, filgrastim è approvato nel trattamento della neutropenia in pazienti con HIV o con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica. Il costo di filgrastim e lenograstim per trattare la neutropenia in pazienti con cirrosi epatica o sottoposti a trapianto di fegato o rene è rimborsato dal SSN, secondo il regime della L. 648/96.

Negli ultimi anni, l'uso dei biosimilari è aumentato sul territorio nazionale, seppure in misura diversa nelle varie Regioni italiane, come descritto dal Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia (OsMed), probabilmente come conseguenza di diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale per promuovere l'uso dei biosimilari, soprattutto nei pazienti incidenti. Considerando i G-CSF, i Rapporti OsMed hanno riportato un *trend* in crescita nell'uso del biosimilare del filgrastim fino al 2015 (nel 2015, +16,5% per il biosimilare del filgrastim rispetto all'anno precedente)<sup>7</sup>, con una successiva riduzione nel 2016<sup>8</sup>.

Solo pochi studi osservazionali hanno valutato il *pattern* prescrittivo dei G-CSF in pratica clinica. Due studi hanno esplorato il *pattern* prescrittivo dei G-CSF disponibili in commercio, esaminando gli *outcome* clinici relativi all'uso del filgrastim biosimilare per la profilassi della neutropenia indotta da chemioterapia in pratica clinica<sup>9,10</sup>. Tali studi forniscono dati rassicuranti circa l'*effectiveness* e la sicurezza del filgrastim biosimilare, ma hanno evidenziato anche una variabilità nei *pattern* d'uso dei G-CSF tra i diversi Paesi europei considerati. In Italia, uno studio del 2017<sup>11</sup>, condotto sulle banche dati amministrative della Regione Lazio ha inoltre mostrato un *trend* in crescita nell'uso del filgrastim biosimilare (circa il 50% di tutte le prescrizioni di G-CSF) a seguito di politiche sanitarie mirate alla promozione dell'uso di tali farmaci.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per valutare come i G-CSF erano impiegati in pratica clinica, sono stati usati i dati provenienti dalle banche dati amministrative di due Regioni italiane (Toscana e Umbria) e di tre Aziende sanitarie locali (Caserta, Palermo e Treviso) negli anni 2009-2014 (i dati della Regione Umbria erano disponibili per gli anni 2011-2014). Tali banche dati contengono le informazioni, relative ai pazienti residenti nell'area di pertinenza, riguardanti le dispensazioni di farmaci rimborsati dal SSN, le schede di dimissione ospedaliera, il registro delle esenzioni per patologia, le diagnosi di dimissione dal Pronto soccorso.

È stato condotto uno studio di popolazione, retrospettivo, di farmaco-utilizzazione. Sono stati identificati tutti i soggetti con almeno una dispensazione di uno dei G-CSF in studio (i.e., filgrastim, sia prodotto di riferimento che biosimilare, pegfilgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim) negli anni in studio e sono stati individuati gli utilizzatori

incidenti (almeno 1 anno di *wash-out*). Gli utilizzatori incidenti sono stati caratterizzati in termini di caratteristiche demografiche, primo G-CSF dispensato e indicazione d'uso. È stata calcolata la prevalenza d'uso per 1.000 abitanti e la proporzione di utilizzatori di filgrastim biosimilare sul totale degli utilizzatori di G-CSF. Considerando il primo anno di trattamento, è stato inoltre esplorato lo *switching pattern*.

A partire da una popolazione complessiva di 7,3 milioni di soggetti assistiti nei centri coinvolti, sono stati individuati 30.247 pazienti (0,4%) che avevano ricevuto almeno una dispensazione dei farmaci in studio negli anni 2009-2014. Di questi, 29.083 (96,2%) erano utilizzatori incidenti. Il farmaco più utilizzato era filgrastim biosimilare (39,7% degli utilizzatori incidenti), in linea con la raccomandazione di AIFA, seguito da lenograstim (32,8%). La principale indicazione per la quale i G-CSF erano impiegati era il trattamento della neutropenia da chemioterapia (Tabella 1).

**Tabella 1 - Caratteristiche degli utilizzatori incidenti di G-CSF<sup>a</sup>, stratificate per centro e tipo di G-CSF**  
 (a) filgrastim-prodotto di riferimento e filgrastim-biosimilare

	Filgrastim (prodotto di riferimento)						Filgrastim (biosimilare)					
	Caserta	Palermo	Toscana	Treviso	Umbria	Totale	Caserta	Palermo	Toscana	Treviso	Umbria	Totale
	N= 1.027 (%)	N= 222 (%)	N= 1.952 (%)	N= 122 (%)	N= 284 (%)	N= 3.607 (%)	N= 763 (%)	N= 1.269 (%)	N= 7.089 (%)	N= 976 (%)	N= 1.437 (%)	N= 11.534 (%)
<b> Sesso</b>												
Maschi	478 (46,5)	106 (47,7)	928 (47,5)	60 (49,2)	148 (52,1)	<b>1.720 (47,7)</b>	364 (47,7)	562 (44,3)	3.245 (45,8)	374 (38,3)	646 (45,0)	<b>5.191 (45,0)</b>
Femmine	549 (53,5)	116 (52,3)	1.024 (52,5)	62 (50,8)	136 (47,9)	<b>1.887 (52,3)</b>	399 (52,3)	707 (55,7)	3.844 (54,2)	602 (61,7)	791 (55,0)	<b>6.343 (55,0)</b>
<b> Età ± SD</b>	59,6 ± 14,9	60,3 ± 13,6	60,4 ± 15,9	55,9 ± 17,0	62,1 ± 15,1	<b>60,2 ± 15,5</b>	61,8 ± 14,9	60,1 ± 13,7	62,6 ± 14,8	58,9 ± 13,9	61,7 ± 14,2	<b>61,9 ± 14,6</b>
<b> Fasce d'età</b>												
< 45	155 (15,1)	27 (12,2)	296 (15,2)	27 (22,1)	36 (12,7)	<b>541 (15,0)</b>	109 (14,3)	166 (13,1)	833 (11,8)	161 (16,5)	181 (12,6)	<b>1.450 (12,6)</b>
45-64	436 (42,5)	99 (44,6)	758 (38,8)	55 (45,1)	106 (37,3)	<b>1.454 (40,3)</b>	256 (33,6)	540 (42,6)	2.525 (35,6)	425 (43,5)	540 (37,6)	<b>4.286 (37,2)</b>
65-79	386 (37,6)	89 (40,1)	742 (38,0)	32 (26,2)	114 (40,1)	<b>1.363 (37,8)</b>	337 (44,2)	514 (40,5)	3.113 (43,9)	351 (36,0)	622 (43,3)	<b>4.937 (42,8)</b>
≥ 80	50 (4,9)	7 (3,2)	156 (8,0)	8 (6,6)	28 (9,9)	<b>249 (6,9)</b>	61 (8,0)	49 (3,9)	618 (8,7)	39 (4,0)	94 (6,5)	<b>861 (7,5)</b>
<b> Indicazione d'uso</b>												
Neutropenia indotta da chemioterapia	871 (84,8)	167 (75,2)	1.669 (85,5)	105 (86,1)	272 (95,8)	<b>3.084 (85,5)</b>	682 (89,4)	831 (65,5)	6.649 (93,8)	934 (95,7)	1.392 (96,9)	<b>10.488 (90,9)</b>
Altre	95 (9,3)	32 (14,4)	219 (11,2)	13 (10,7)	9 (3,2)	<b>368 (10,2)</b>	50 (6,6)	47 (3,7)	266 (3,8)	34 (3,5)	24 (1,7)	<b>421 (3,7)</b>
Non classificabile	61 (5,9)	23 (10,4)	64 (3,3)	4 (3,3)	3 (1,1)	<b>155 (4,3)</b>	31 (4,1)	391 (30,8)	174 (2,5)	8 (0,8)	21 (1,5)	<b>625 (5,4)</b>

## (b) pegfilgrastim vs. lenograstim

	Pegfilgrastim					Lenograstim						
	Caserta	Palermo	Toscana	Treviso	Umbria	Totale	Caserta	Palermo	Toscana	Treviso	Umbria	Totale
	N= 1.152 (%)	N= 452 (%)	N= 2.413 (%)	N= 186 (%)	N= 122 (%)	N= 4.325 (%)	N= 1.409 (%)	N= 2.896 (%)	N= 4.609 (%)	N= 333 (%)	N= 298 (%)	N= 9.545 (%)
<b> Sesso</b>												
Maschi	393 (34,1)	117 (25,9)	1.023 (42,4)	100 (53,8)	60 (49,2)	<b>1.693 (39,1)</b>	584 (41,4)	1.241 (42,9)	2.208 (47,9)	130 (39,0)	143 (48,0)	<b>4.306 (45,1)</b>
Femmine	759 (65,9)	335 (74,1)	1.390 (57,6)	86 (46,2)	62 (50,8)	<b>2.632 (60,9)</b>	825 (58,6)	1.655 (57,1)	2.401 (52,1)	203 (61,0)	155 (52,0)	<b>5.239 (54,9)</b>
<b> Età ± SD</b>	56,7 ± 14,2	58,5 ± 13,5	59,4 ± 13,9	54,4 ± 15,5	61,9 ± 16,3	<b>58,5 ± 14,2</b>	58,0 ± 15,6	61,0 ± 13,5	61,2 ± 14,8	59,3 ± 14,2	59,7 ± 16,7	<b>60,5 ± 14,6</b>
<b> Fasce d'età</b>												
< 45	237 (20,6)	72 (15,9)	379 (15,7)	49 (26,3)	20 (16,4)	<b>757 (17,5)</b>	230 (16,3)	355 (12,3)	629 (13,6)	49 (14,7)	45 (15,1)	<b>1.308 (13,7)</b>
45-64	523 (45,4)	222 (49,1)	1.046 (43,3)	80 (43,0)	39 (32,0)	<b>1.910 (44,2)</b>	621 (44,1)	1.221 (42,2)	1.776 (38,5)	152 (45,6)	125 (41,9)	<b>3.895 (40,8)</b>
65-79	361 (31,3)	137 (30,3)	880 (36,5)	53 (28,5)	49 (40,2)	<b>1.480 (34,2)</b>	516 (36,6)	1.185 (40,9)	1.900 (41,2)	115 (34,5)	101 (33,9)	<b>3.817 (40,0)</b>
≥ 80	31 (2,7)	21 (4,6)	108 (4,5)	4 (2,2)	14 (11,5)	<b>178 (4,1)</b>	42 (3,0)	135 (4,7)	304 (6,6)	17 (5,1)	27 (9,1)	<b>525 (5,5)</b>
<b> Indicazione d'uso</b>												
Neutropenia indotta da chemioterapia	983 (85,3)	411 (90,9)	2.260 (93,7)	184 (98,9)	119 (97,5)	<b>3.957 (91,5)</b>	1.247 (88,5)	2.764 (95,4)	4.209 (91,3)	315 (94,6)	286 (96,0)	<b>8.821 (92,4)</b>
Altre	95 (8,2)	6 (1,3)	104 (4,3)	2 (1,1)	2 (1,6)	<b>209 (4,8)</b>	89 (6,3)	28 (1,0)	205 (4,4)	13 (3,9)	6 (2,0)	<b>341 (3,6)</b>
Non classificabile	74 (6,4)	35(7,7)	49 (2,0)	-	1 (0,8)	<b>159 (3,7)</b>	73 (5,2)	104 (3,6)	195 (4,2)	5 (1,5)	6 (2,0)	<b>383 (4,0)</b>

\*Utilizzatori incidenti di G-CSF: utilizzatori di G-CSF senza alcuna dispensazione di G-CSF nell'anno precedente la Data Indice (data della prima dispensazione di G-CSF nel periodo in studio).

**Legenda:** SD= Deviazione standard

I pazienti (n= 35) che hanno ricevuto due diversi G-CSF alla Data Indice sono stati esclusi.

Gli utilizzatori incidenti di lippegfilgrastim (n= 37) sono stati esclusi.

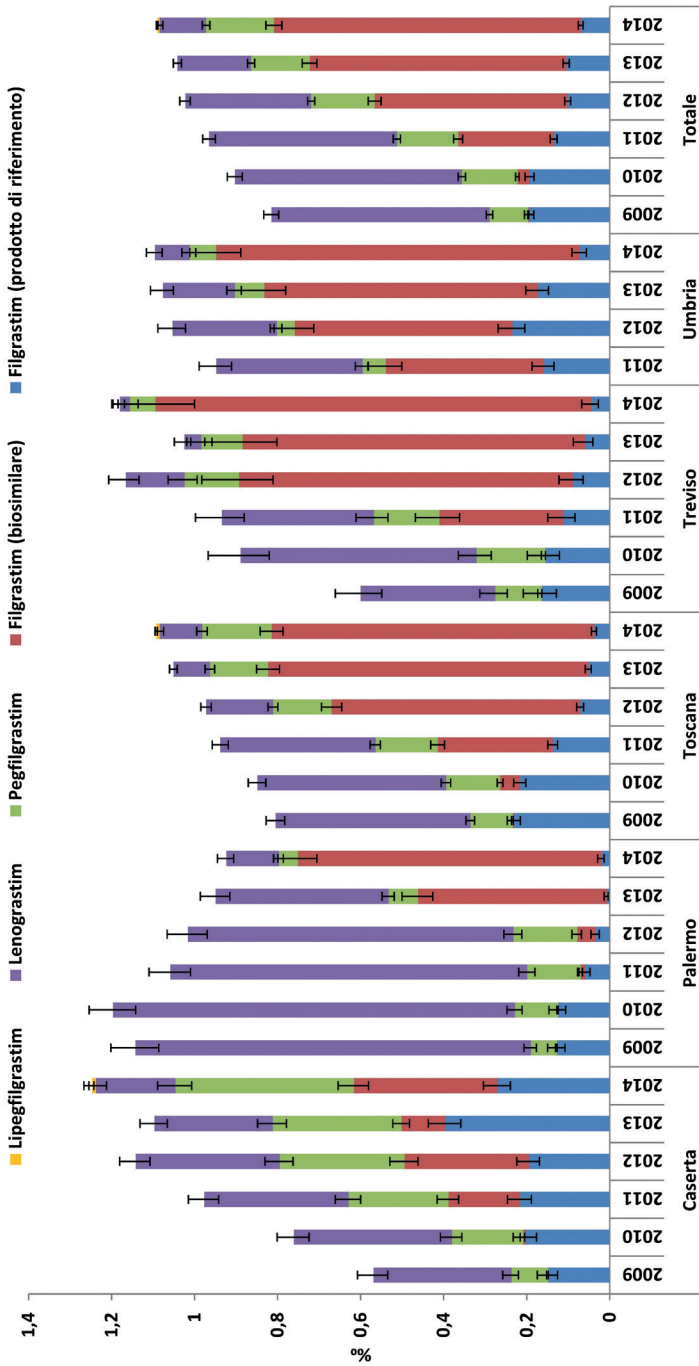
Altre: include neutropenia congenita/ciclica/non specificata (in pazienti con infezioni severe e frequenti), neutropenia dovuta a infezione da HIV, neutropenia in pazienti con cirrosi epatica o sottoposti a trapianti di fegato o rene o midollo osseo o altro organo non specificato.

Non classificabile: si riferisce a pazienti per i quali non è stato possibile risalire all'indicazione per la quale iG-CSF erano impiegati.

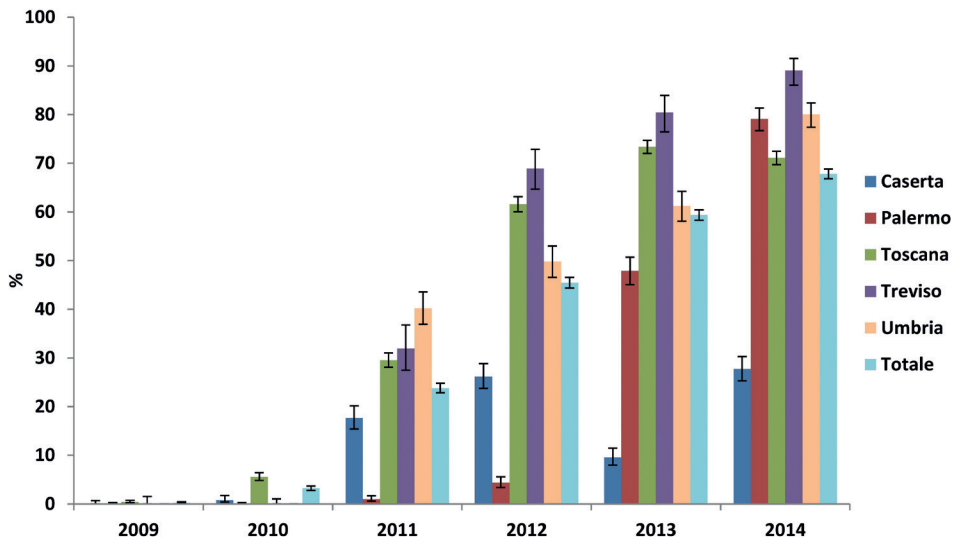
La prevalenza d'uso dei G-CSF ([Figura 1](#)) era aumentata negli anni in studio da 0,8 per 1.000 abitanti nel 2009 a 1,1 per 1.000 abitanti nel 2014. Stratificando per tipo di G-CSF, la prevalenza del filgrastim prodotto di riferimento si era ridotta da 0,2 a 0,1 per 1.000 abitanti nel periodo 2009-2014, mentre quella del lenograstim si era mantenuta costante nei primi 3 anni (0,5 per 1.000 abitanti) per diminuire successivamente (0,1 per 1.000 abitanti nel 2014). D'altro canto, era aumentata la prevalenza d'uso del filgrastim biosimilare (da 0 a 0,7 per 1.000 abitanti nel 2014).

È stato osservato un aumento nella proporzione di utilizzatori di filgrastim biosimilare nel tempo ([Figura 2](#)), dallo 0,2% degli utilizzatori totali di G-CSF nel 2009 al 66,2% nel 2014, con gli incrementi maggiori a Treviso (fino al 89,1%), Palermo (fino al 79,1%) e in Toscana (da 0,4% a 71,1%), mentre in Umbria la percentuale di utilizzatori di filgrastim biosimilare era cresciuta da 40,2% a 80,0%. A Caserta la proporzione di utilizzatori di biosimilare aveva raggiunto il 27,7% nel 2014. Tale eterogeneità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria, adottati a livello loco-regionale per promuovere l'uso dei biosimilari. In particolare, in base alla normativa adottata in Regione Umbria, il tasso di utilizzo di farmaci biosimilari (se disponibili ad un costo inferiore a quello dell'originator) doveva essere almeno pari all'incidenza degli utilizzatori incidenti<sup>12</sup>. In Sicilia, il primo intervento che suggeriva l'uso dei biosimilari nei pazienti incidenti è stato successivamente sostituito da quello che imponeva il biosimilare come prima scelta in questi pazienti<sup>13,14</sup>. Inoltre, sia a Palermo che a Caserta, il costo del G-CSF prescritto è direttamente addebitato al clinico prescrittore, qualora non si tratti del farmaco a più basso costo e non sia stata fornita un'adeguata giustificazione<sup>14,15</sup>. In Toscana e a Treviso, sono invece state stabilite soglie minime di uso del biosimilare, in termini di Dosi Definite Die (DDD)/1.000 abitanti die o confezioni dispensate<sup>16-19</sup> e i prescrittori e i Direttori generali delle strutture ospedaliere di Treviso ricevono degli incentivi qualora tali soglie minime vengano raggiunte. Questi differenti approcci di politica sanitaria, oltre alle diverse procedure d'acquisto adottate nelle Regioni per i farmaci biosimilari e per i prodotti di riferimento e allo scetticismo dei clinici circa la comparabilità tra biosimilari e prodotti di riferimento in termini di efficacia e sicurezza potrebbero aver contribuito all'eterogeneità nell'uso dei G-CSF nei cinque centri considerati.

Figura 1 - Prevalenza d'uso dei G-CSF per 1.000 abitanti, stratificata per anno di calendario e centro

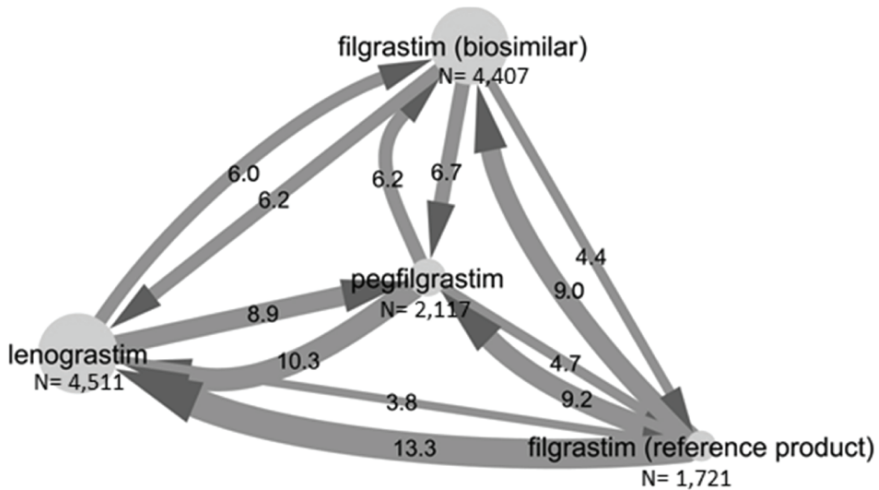


**Figura 2 - Proporzione (%) degli utilizzatori di filgrastim biosimilare sul totale degli utilizzatori di G-CSFs, stratificata per anno di calendario e centro**



Considerando il primo anno di trattamento, è emerso che lo *switch* è un'operazione frequente che si era verificava nel 20,3% degli utilizzatori incidenti (Figura 3). In particolare, lo *switch* si verificava più frequentemente da filgrastim prodotto di riferimento e pegfilgrastim verso lenograstim (13,3% e 10,3%, rispettivamente) e da filgrastim prodotto di riferimento verso pegfilgrastim (9,2%).

Figura 3 - Switching pattern tra i diversi G-CSF durante il primo anno di trattamento



**Legenda:** percentuali sono calcolate sul totale degli utilizzatori del G-CSF di partenza.

## RISPOSTA

Il presente studio ha evidenziato che, negli anni 2009-2014, l'uso del filgrastim biosimilare è aumentato in maniera rilevante, soprattutto nei pazienti incidenti, ma è stata osservata una eterogeneità considerevole nei cinque centri italiani considerati. Tale variabilità geografica è probabilmente legata ai diversi interventi di politica sanitaria adottati a livello loco-regionale, atti a promuovere l'uso dei biosimilari. La pratica dello *switch* è risultata frequente, soprattutto verso pegfilgrastim e lenograstim rispetto al filgrastim biosimilare, riaprendo la discussione circa l'intercambiabilità dei diversi G-CSF. Il presente studio sottolinea la necessità che vengano adottate le più efficaci strategie per promuovere l'uso dei farmaci biologici a minor costo e garantire la sostenibilità del SSN.

## Referenze

1. Blackstone EA, Fuhr JP. The economics of biosimilars. *AmHealth Drug Benefits*. 2013;6(8):469–78.
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). Accessed 11 Nov 2017.
3. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007;21:351–6.
4. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=Enter%20keywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&jsetEnabled=false&searchGenericType=biosimilars&orderBy=authDate&pageNo=1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&keyword=Enter%20keywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&jsetEnabled=false&searchGenericType=biosimilars&orderBy=authDate&pageNo=1). Accessed 11 Nov 2017.




5. Agenzia Italiana del Farmaco. Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013). [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA\\_POSITION\\_PAPER\\_FARMACI\\_BIOSIMILARI.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf). Accessed 11 Nov 2017.
6. Hausteijn R, de Millas C, Hoer A. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *GaBI J.* 2012;1(3-4):120-6.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed\\_2015\\_AIFA.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA.pdf). Accessed 11 Nov 2017.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2016. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed\\_2016\\_AIFA.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf). Accessed 11 Nov 2017.
9. Gascon P, Aapro M, Ludwig H, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilarfilgrastim (the MONITOR-GCSFstudy). *Support Care Cancer.* 2016;24(2):911-25.
10. Tesch H, Ulshöfer T, Vehling-Kaiser U, et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced neutropenia with the biosimilarfilgrastim: a non-interventional observational study of clinical practice patterns. *Oncol Res Treat.* 2015;38(4):146-52.
11. Trotta F, Mayer F, Mecozzi A, et al. Impact of Guidance on the Prescription Patterns of G-CSFs for the Prevention of Febrile Neutropenia Following Anticancer Chemotherapy: A Population-Based Utilization Study in the Lazio Region. *BioDrugs.* 2017 Apr;31(2):117-124.
12. Regione Umbria. Deliberazione della Giunta Regionale 15 luglio 2013, n. 799. "Misure per aumentare la prescrizione di farmaci a brevetto scaduto" <http://www2.regione.umbria.it/bollettini/consultazione.aspx?arc=si&parte=1&y=2013>. Accessed 11 Nov 2017.
13. Regione Sicilia. Prontuario Terapeutico Ospedaliero-Territoriale della Regione Siciliana (PTORS). Allegato al D.A. n. 01718 del 15/09/2011. [http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR\\_PORTALE/PIR\\_LaStrutturaRegionale/PIR\\_AssessoratoSalute/PIR\\_DipPianificazioneStrategica/PIR\\_DPSServizio7News/Allegato%20al%20DA%201718%20del%2015-09-2011.pdf](http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_DPSServizio7News/Allegato%20al%20DA%201718%20del%2015-09-2011.pdf). Accessed 11 Nov 2017.
14. Regione Sicilia. D. A. n. 540/14 "Misure volte a promuovere l'utilizzo di Farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia". Chiarimenti del 17/06/2014. [http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR\\_PORTALE/PIR\\_LaStrutturaRegionale/PIR\\_AssessoratoSalute](http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute). Accessed 20 Apr 2016.
15. ASL Caserta. Decreto Commissariale n. 44: "Misure di controllo della spesa farmaceutica". 14/07/2010. [http://www.aslcaserta.it/portale/Portals/0/doc\\_pub/2012/ATTIREGIONE/dca\\_44\\_Misure%20di%20controllo%20spesa%20farmaceutica.pdf](http://www.aslcaserta.it/portale/Portals/0/doc_pub/2012/ATTIREGIONE/dca_44_Misure%20di%20controllo%20spesa%20farmaceutica.pdf). Accessed 14 Dec 2015.
16. Regione Toscana. Deliberazione della Giunta Regionale 28 luglio 2014, n. 644. Regione Toscana - BURT del 06/08/2014. <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/11864888/PARTE?II?n.%31?del%06.08.2014.pdf/ae79493b-3af0-451b-986d-c21ae3d7c3ec>. Accessed 14 Dec 2015.
17. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2369: "Integrazione obiettivi per l'anno 2012 alle Aziende ULSS del Veneto, all'Azienda Ospedaliera di Padova, all'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e all'IRCCS Istituto Oncologico Veneto". 29/12/2011. <http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=236998>. Accessed 11 Nov 2017.

18. Regione Veneto. Linee di indirizzo per l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci nelle Aziende ULSS della Regione Veneto. 20/05/2013. <http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/HomeConsultazione.aspx>. Accessed 20 Apr 2016.
19. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2533: Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ULSS del Veneto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e per l'IRCCS "Istituto Oncologico Veneto"- anno 2014. 20/12/2013. <http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=265138>. Accessed 14 Dec 2015.



Quanto è appropriata la  
posologia  
nella prescrizione  
dei fluorochinoloni  
in Medicina generale?



## SEZIONE 8

# ANTIBIOTICI



---

## 8. ANTIBIOTICI

Silvia Forni, Corrado Catalani, Sara D'Arienzo, Giovanna Paggi, Fabrizio Gemmi e Andrea Vannucci - ARS Toscana

### DOMANDA

Quanto è appropriata la posologia nella prescrizione dei fluorochinoloni in Medicina generale?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

La resistenza ai farmaci antibatterici da parte di agenti infettanti patogeni è diventato uno dei principali problemi in sanità a livello mondiale. Il fenomeno, che riguarda vari microrganismi, ha acquisito dimensioni tali da mettere a rischio i grandi risultati storicamente acquisiti in questo ambito, manifestandosi oltre che nei “*setting*” ospedalieri anche in pazienti affetti da patologie infettive acquisite in comunità. In particolare, le infezioni di eziologia batterica rappresentano oggi una sfida aperta sia per l'industria farmaceutica sia per gli organi preposti al governo della sanità pubblica. Le implicazioni attribuibili al fenomeno dell'antibioticoresistenza risultano essere l'aumento dei costi sanitari, l'allungamento dei tempi di degenza ospedaliera ed un aumento della mortalità. Secondo stime recenti *Centre for Disease Prevention and Control* (CDC 2013) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2014) le infezioni da agenti batterici resistenti sono direttamente responsabili di 23.000 decessi/anno negli USA ovvero circa 25.000 decessi/anno in Europa. I dati riferiti al 2016 riportati nel report annuale dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC 2017), analogamente a quanto registrato negli anni precedenti, mostrano ampie variazioni delle resistenze in funzione delle diverse specie batteriche, sostanze ad azione antibatterica e aree geografiche.

Dal confronto tra i dati sulle resistenze pubblicati nel report dell'ARS su “Antibiotico-resistenza e uso di antibiotici in Toscana” a ottobre 2017 (ARS 2017) e quelli italiani ed europei pubblicati dall'ECDC (ECDC 2017), emerge come in Italia e Toscana i valori di resistenza agli antibiotici siano tra i più elevati in Europa per tutti i gruppi di antibatterici presi in esame. Incoraggianti sono i dati toscani che hanno messo in luce una leggera diminuzione nel 2016 rispetto al 2015 per alcuni profili di resistenza. Invece i profili di resistenza a fluorochinoloni in Toscana in batteriemie per *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* si mantengono anche nel 2016 su livelli superiori al dato italiano ed europeo.

Relativamente al biennio 2015-2016, l'uso complessivo di antibatterici in Toscana, sia per quanto riguarda l'attività ospedaliera che per quella territoriale, è risultato

inferiore a quello registrato a livello nazionale. Pertanto, poiché l'unica sottoclasse ATC che in Toscana è sostanzialmente allineata agli elevati livelli di uso nazionale è costituita dai chinoloni (J01M) in ambito territoriale, si è ritenuta utile un'analisi descrittiva di carattere generale sull'utilizzo di questi farmaci.

In base al meccanismo di azione, i chinoloni sono antibatterici concentrazione-dipendenti. Essi agiscono inibendo l'attività di due enzimi, le Topoisomerasi II e IV, le quali partecipano alla regolazione dei processi metabolici del DNA batterico (Drlica 2003). Lo spettro di azione della maggior parte dei chinoloni attualmente disponibili è prevalentemente orientato ai bacilli GRAM - aerobi (in particolare *Enterobacteriaceae* ed *Haemophilus spp.*), cocchi GRAM - (*Neisseria spp.* e *Morax. catarrhalis*) ed agenti intracellulari (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia* ecc.) (Drlica 2008).

Tuttavia, questi organismi possono sviluppare resistenza ai chinoloni. Il meccanismo principale di resistenza è basato sull'effetto prodotto da mutazioni geniche (Jee 2016); che possono essere spontanee o indotte dall'esposizione ai chinoloni (Kim 2016): i meccanismi sono sostanzialmente gli stessi anche se agiscono con diverse prevalenze fra GRAM + e GRAM - così come fra diversi farmaci della stessa classe. È importante sottolineare che la frequenza delle mutazioni che innescano i diversi meccanismi di resistenza è concentrazione dipendente (Lewin 1991).

La Commissione Terapeutica della Regione Toscana, in data 12/7/2017, ha licenziato le "Le linee di indirizzo di terapia antibiotica nella pratica del medico di Medicina generale (paziente adulto)". Le indicazioni in esso contenute delineano con chiarezza il posizionamento dei chinolonici nelle strategie terapeutiche più appropriate per la Medicina generale. Sostanze di questo gruppo vengono indicate come prima scelta solo nella broncopneumopatia cronica riacutizzata di media gravità (levofloxacina e moxifloxacina) e nella polmonite in presenza di comorbidità (levofloxacina). In tutti gli altri casi sono indicate o come farmaci di seconda scelta o come ulteriore opzione in caso di allergia ad altre molecole di prima scelta o di scarsa risposta al primo trattamento. Significativamente la ciprofloxacina compare solo come seconda scelta nella prostatite acuta e cronica.

Per quanto sopra esposto è sembrato opportuno avviare un'analisi che prendesse in considerazione il dosaggio di tali farmaci come elemento critico alla base dell'azione battericida *in vivo*.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Per valutare l'appropriatezza prescrittiva dei chinoloni sono stati presi in considerazione i due principi attivi appartenenti a questa classe maggiormente prescritti, ovvero ciprofloxacina e levofloxacina. La dose di principio attivo prescritta è stata messa a confronto con quella indicata dalle schede tecniche dei farmaci stessi.

Sono stati calcolati il numero di cicli terapeutici e la quantità principio attivo prescritto in mg per ciascuna molecola. Dalle schede tecniche di tali farmaci sono stati individuati e messi a confronto il quantitativo minimo e massimo per singola patologia, escludendo le patologie di pertinenza ospedaliera.

Dalla scheda tecnica sono state ricavate le indicazioni terapeutiche dei due farmaci, le rispettive dosi e la durata delle terapie. Di seguito abbiamo riportato tali indicazioni per ciascun farmaco includendo le patologie più comuni e tipicamente trattate in ambito domiciliare. Inoltre abbiamo specificato le dosi minime e massime di farmaco indicate per il completamento del ciclo terapeutico.

**Tabella 1 - Levofloxacin: posologia e dose totale raccomandata per ciclo terapeutico nei pazienti con funzionalità renale normale\***

Indicazioni	Dose giornaliera (mg)	Durata del trattamento (giorni)	Dose minima totale per ciclo (mg)	Dose massima totale per ciclo (mg)
Sinusite acuta	500 mg una volta al giorno	10-14	5000	7000
Esacerbazioni acute di bronchite cronica	da 250 a 500 mg una volta al giorno	7-10	1750	5000
Polmoniti acquisite in comunità	500 mg una o due volte al giorno	7-14	3500	14000
Infezioni non complicate delle vie urinarie	250 mg una volta al giorno	3	750	
Infezioni della pelle e dei tessuti molli	250 mg una volta al giorno o 500 mg una o due volte al giorno	7-14	1750	14000

\* clearance della creatinina > 50 ml/min



**Tabella 2 - Ciprofloxacina: posologia e dose totale raccomandata per ciclo di terapeutico nei pazienti con funzionalità renale normale\***

Indicazioni	Dose giornaliera	Durata del trattamento <sup>^</sup>	Dose minima totale per ciclo (mg)	Dose massima totale per ciclo (mg)	
Infezioni delle basse vie respiratorie	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000	
	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000
Infezioni delle alte vie respiratorie	Otite media cronica purulenta	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000
	Otite esterna maligna <sup>^</sup>	750 mg 2 volte al giorno	28 giorni-3 mesi	42000	135000
	Cistite non complicata	da 250 mg 2 volte al giorno a 500 mg 2 volte al giorno <sup>^</sup> Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg	3 giorni	1500	3000
Infezioni delle vie urinarie	Cistite complicata, pielonefrite non complicata*	500 mg 2 volte al giorno	7 giorni	7000	
	Prostatite	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	da 2-4 settimane (acuta) a 4-6 settimane (cronica)	14000	63000
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)	500	
Infezioni della cute e dei tessuti molli	da 500 mg 2 volte al giorno a 750 mg 2 volte al giorno	7-14 giorni	7000	21000	

\*clearance della creatinina >50 ml/min

<sup>^</sup>patologia di ambito prevalentemente ospedaliero; <sup>^</sup>comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina

Le dosi di principio attivo effettivamente prescritte sono state stimate dai dati di dispensazione per persone adulte (età maggiore di 14 anni) e residenti in Toscana nel 2016. Al fine di considerare per ogni persona l'intero ciclo terapeutico sono state escluse le prescrizioni effettuate nel mese precedente e successivo ad un ricovero in ospedale e quelle precedute nei trenta giorni da un'erogazione dello stesso principio attivo da una farmacia ospedaliera. Infine sono stati definiti i cicli terapeutici come l'insieme delle prescrizioni effettuate entro 30 giorni dalla prima per ogni persona. In tal modo è stato

possibile stimare il numero di cicli terapeutici, le persone trattate e il numero totale di milligrammi prescritti per ogni ciclo nella popolazione in studio.

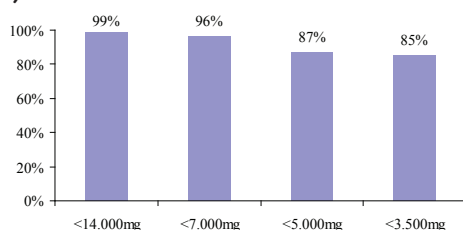
Nel 2016, entrambi i farmaci considerati sono stati prescritti più frequentemente tra le donne e nei pazienti anziani. Il numero totale di milligrammi di levofloxacina prescritta nella popolazione in studio è stato pari a 640.288.750, mentre quelli di ciprofloxacina sono pari a 721.071.250 mg.

**Tabella 3 - Cicli terapeutici e soggetti trattati per principio attivo, età >14, residenti in Toscana, 2016**

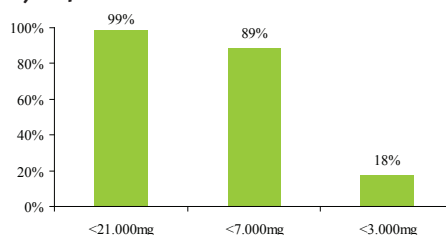
	Cicli terapeutici				Soggetti trattati			
	Levofloxacina		Ciprofloxacina		Levofloxacina		Ciprofloxacina	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Totale	206.094	100%	175.532	100%	166.563	100%	143.407	100%
Maschi	101.460	49%	75.203	43%	81.343	49%	61.232	43%
Femmine	104.634	51%	100.329	57%	85.220	51%	82.175	57%
14-30	9.909	5%	14.941	9%	9.066	5%	13.787	10%
31-45	26.328	13%	24.664	14%	23.304	14%	21.896	15%
46-65	59.504	29%	50.455	29%	49.836	30%	42.704	30%
66-85	89.031	43%	68.695	39%	68.704	41%	53.077	37%
86+	21.322	10%	16.777	10%	15.653	9%	11.943	8%

**Figura 1 - Percentuale di cicli terapeutici in cui il dosaggio prescritto è inferiore a una soglia definita, età >14, residenti in Toscana, 2016**

**A) levofloxacina**



**B) ciprofloxacina**



Nell'83% dei cicli terapeutici di levofloxacina la dose totale ricevuta è stata pari a 2500 mg. Inoltre con riferimento ai dosaggi massimi indicati per patologia da scheda tecnica (Tabella 1) è interessante notare che nel 99% dei cicli terapeutici il dosaggio prescritto è inferiore a 14000 mg, nel 96% è inferiore a 7000 mg e nell'87% inferiore a 5000 mg. Con riferimento ai dosaggi minimi oltre l'85% dei cicli terapeutici ha un dosaggio inferiore a 3500 mg. Tutte le percentuali sono state più elevate nelle donne.

Nel 62% dei cicli terapeutici di ciprofloxacina il dosaggio è pari a 3000 mg. Inoltre con riferimento ai dosaggi massimi indicati per patologia da scheda tecnica (Tabella 2) è interessante notare che nel 99% dei cicli terapeutici il dosaggio prescritto è stato inferiore a 21000 mg, nell'89% è inferiore a 7000 mg e nel 18% è inferiore a 3000 mg. La maggior parte dei dosaggi minimi è stata compresa in quelli massimi riportati. Tutte le percentuali sono state più elevate nelle donne.

## RISPOSTA

Da quanto esposto si evince come in Toscana l'elevato utilizzo dei farmaci chinoloni si associ a un'alta percentuale di cicli di trattamento in cui la dose totale ricevuta risulta sensibilmente minore rispetto a quella raccomandata per entrambi i farmaci considerati, ciprofloxacina e levofloxacina. Il problema, sommato alla bassa *compliance* ai trattamenti effettuati in ambito territoriale, ci orienta verso un'attenzione al dosaggio come elemento rilevante nell'approccio alla gestione del fenomeno delle resistenze batteriche.

## Referenze

- (CDC 2013) Antibiotic resistance threats in the United States. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
- (WHO 2014) Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014, WHO. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillancereport/en/>
- (ECDC 2017) Surveillance of antimicrobial resistance in Europe: 2017, ECDC. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
- (ARS 2017) Antibiotico-resistenza e uso di antibiotici in Toscana - Report 2016. Ottobre 2017, ARS Toscana. <https://www.ars.toscana.it/it/pubblicazioni/rapporti-relazioni-e-sintesi/2017/3855-report-2016-su-antibiotico-resistenza-e-uso-di-antibiotici-in-toscana.html>
- (Drlica 2003) Drlica K, Hooper DC Mechanism of quinolone action. In Hooper DC, Ribistein E eds. *Quinolone antimicrobial agents*. Qashington D.C.: ASM Press 2003:19-40.
- (Drlica 2008) Drlica K, Malik M, Kern RJ et al. Quinolone mediated bacteria death. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52:385-392.
- (Lewin 1991) Lewin CS, Morrise Y I, Smith JT. The mode of action of quinolones: the paradox in activity of low and high concentrations and activity in anaerobic environmet. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1991; 10:240-48.
- (Strahilevitz 2005) Strahilevitz J, Hooper DC. Dual targeting of topoisomerase IV and gyrase to reduce mutant selection: direct testing of the paradigm by using WCK-1734, a new fluoroquinolone and ciprofloxacina. *Antimicrob. Agents Chemother.*: 2005;47:274-282.
- (Sinel 2017) Sinel C, Cacaci M, Meignen P et al. Subinhibitory concentrations of ciprofloxacina enanche antimicrobial resistance and pathogenicity of *E. faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 10: 1128.

(Kim 2016) Kim J, Jo A, Chukeatirote E et al. Assessment of antibiotic resistance in *K. Pneumoniae* exposed to sequential in vitro antibiotic treatments. *Ann. Clin Microbiol. Antimicrob.* 2016; 15 (1): 60.

(Jee 2016) Justin Jee, Aviram R, Ilya S et al. Rates and mechanism of bacterial mutagenesis from maximum-depth sequencing. *Nature* 2016; 534(7609): 693-696.

(OsMed 2013) L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013, AIFA 2014 <http://www.aifa.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>



Gli anziani con malattia  
cerebro-cardiovascolare  
utilizzano gli  
antiinfiammatori più sicuri?

## SEZIONE 9

# FARMACI ANTI INFIAMMATORI NON STEROIDEI



## 9. FARMACI ANTI INFIAMMATORI NON STEROIDEI

*Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini e Rosa Gini - ARS Toscana, a nome del gruppo I-GrADE\**

*\*I-GrADE (Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly)*

*Alessandro Mugelli, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi, Ersilia Lucenteforte, Alfredo Vannacci (Università di Firenze), Alessandro Chinellato (ULSS 9 Treviso), Cristiana Vitale, Stefano Bonassi, Massimo Fini (Istituto San Raffaele), Roberto Bernabei, Graziano Onder, Davide Liborio Vetrano (Università Cattolica), Claudia Bartolini, Rosa Gini, Francesco Lapi, Giuseppe Roberto (ARS Toscana), Marina Davoli, Nera Agabiti, Silvia Cascini, Ursula Kirchmayer, Chiara Sorge (ASL Roma 1), Giovanni Corrao, Federico Rea (Università Milano-Bicocca), Achille Patrizio Caputi, Francesco Giorgianni, Michele Tari, Gianluca Trifirò (Università Messina)*

### DOMANDA

Gli anziani con malattia cerebro-cardiovascolare utilizzano gli antiinfiammatori più sicuri?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono medicinali largamente utilizzati nel trattamento sintomatico delle affezioni dolorose di natura muscolo-scheletrica e di diverse condizioni cliniche comuni in cui la loro azione antipiretica, analgesica e antiinfiammatoria trova applicazione (Schmidt M, 2016).

In Italia sono in commercio oltre 20 diversi principi attivi appartenenti a questa classe farmacologica (Banca dati Farmadati – ultimo aggiornamento 6/11/2017), i quali vengono comunemente distinti in “FANS tradizionali” e “coxib”, questi ultimi di più recente commercializzazione. I farmaci contenenti queste molecole sono acquistabili con o senza ricetta medica a seconda dello specifico principio attivo, formulazione e indicazione d’uso.

Sebbene le diverse molecole di FANS posseggano un’efficacia tra loro sovrapponibile, esse possono differire per profilo di sicurezza. Per quanto riguarda i potenziali effetti avversi di tipo cardiovascolare, tutti i FANS, esclusa l’aspirina, possono avere un effetto ipertensivo e protrombotico, sebbene ciascuno di essi in diversa misura. Per questo motivo, i FANS sono controindicati in pazienti con insufficienza cardiaca grave e, a seconda dello specifico principio attivo, devono essere evitati o utilizzati con cautela negli anziani e in coloro a elevato rischio cerebro-cardiovascolare.

Tuttavia, gli anziani rappresentano una popolazione speciale in cui sia le affezioni dolorose di natura muscolo-scheletrica (es. artrosi), per cui l’utilizzo dei FANS può essere necessario, sia la malattia cardiovascolare, per cui, invece, questi farmaci dovrebbero essere evitati, si presentano spesso in maniera concomitante. Pertanto, l’utilizzo appropriato di FANS in questi pazienti diviene particolarmente importante per prevenire l’insorgenza di eventi cardiovascolari gravi, e potenzialmente fatali, che possono essere indotti dall’utilizzo scorretto di questi farmaci.



Le attuali raccomandazioni per il trattamento delle affezioni dolorose di natura muscolo-scheletrica in pazienti a elevato rischio cardiovascolare (Schmidt M, 2016) raccomandano l'utilizzo di FANS alla più bassa dose efficace e per la minore durata possibile soltanto dopo fallimento di altre terapie farmacologiche considerate più sicure (e.g. paracetamolo). Tra tutti i principi attivi disponibili, il naprossene viene considerato la prima scelta di trattamento in questa popolazione. L'utilizzo di coxib o diclofenac, invece, è fortemente sconsigliato. Infatti, sulla base di evidenze oramai consolidate, l'esposizione a queste molecole è associato ad un maggior rischio d'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori come infarto del miocardio o ictus.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di descrivere l'utilizzo dei FANS rimborsati per il trattamento di condizioni muscolo-scheletriche nei pazienti anziani con malattia cerebro-cardiovascolare da cinque diverse aree geografiche italiane.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

Sono stati analizzati i dati registrati tra il 2008 e il 2012 nelle banche dati amministrative di tre regioni e due Aziende Sanitarie Locali (ASL), ovvero: Caserta (Sud), Lazio e Toscana (Centro), Lombardia e Treviso (Nord). Tali banche dati contengono le informazioni riguardanti le prestazioni sanitarie (e.g. farmaci rimborsati, ospedalizzazioni) dispensate a carico del SSN a tutti i soggetti registrati presso un medico di medicina generale all'interno della regione o ASL di pertinenza.

Sono stati selezionati tutti i soggetti con una diagnosi ospedaliera di evento cerebro-cardiovascolare (i.e. ictus, aritmia cardiaca, cardiomiopatia ischemica, insufficienza cardiaca) registrata tra gennaio 2008 e dicembre 2011 (entrata nella coorte), almeno 65 anni di età e nessuna diagnosi di tumore precedente. I pazienti sono stati seguiti fino ad un anno dall'entrata nella coorte oppure fino all'occorrenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi: morte, uscita dalla banca dati, ricovero per cause cerebro-cardiovascolare o tumore. Durante il periodo di osservazione disponibile per ciascun paziente nella coorte, quindi, sono state e descritte le modalità di utilizzo dei FANS. In particolare, avendo escluso i pazienti oncologici e considerando l'età media della coorte insieme ai criteri di rimborsabilità dei FANS (AIFA, Nota 66), è stato possibile assumere che le dispensazioni osservate fossero fondamentalmente utilizzate per il trattamento di patologie di natura muscolo scheletrica.

Innanzitutto, è stata osservata la prevalenza d'uso nella coorte di studio, ovvero la percentuale di pazienti con  $\geq 1$  dispensazione di un qualsiasi FANS durante l'anno successivo alla data di ospedalizzazione con diagnosi di malattia cerebro-cardiovascolare. I risultati ottenuti dall'applicazione di questo indicatore di farmacoutilizzazione ([Tabella 1](#)) hanno mostrato come circa un terzo dei pazienti riceveva almeno una prescrizione di FANS durante il periodo di *follow-up*. Nelle diverse aree geografiche considerate la prevalenza d'uso variava tra il 48% di Caserta e il 21% di Treviso. Per quanto riguarda

i singoli principi attivi, i valori più elevati di prevalenza d'uso sono stati osservati per nimesulide (11,5%) e diclofenac (8,5%), con il 4,8% dei pazienti che riceveva almeno una prescrizione di un coxib (i.e. etoricoxib o celecoxib) e solo lo 0,8% che utilizzava naprossene. La prevalenza d'uso di FANS per anno di entrata nello studio passava dal 34% nel 2008 al 27% nel 2011 nella coorte totale, con un trend di riduzione analogo in tutte le aree geografiche, eccetto il Lazio.

Successivamente, è stata descritta la quantità giornaliera media di FANS dispensata per utilizzatore.

**Tabella 1 - Prevalenza d'uso di FANS durante l'anno successivo alla data di ospedalizzazione con diagnosi di malattia cerebro-cardiovascolare (entrata nella coorte)**

	Caserta	Lazio <sup>o</sup>	Toscana	Lombardia	Treviso	Totale
Pazienti, N	19,610	84,351	265,221	130,644	12,163	511,989
Prevalenza d'uso (grezza), %	47,8	41,8	29,7	22,8	20,8	32,6
Prevalenza d'uso (standardizzata per sesso ed età), %	46,6	41,7	30,2	22,7	21,1	32,5
Prevalenza d'uso (standardizzata per sesso ed età) per anno di entrata nella coorte, %						
2008	48,7	41,7	31,6	24,4	22,6	33,8
2009	48,1	41,9	30,6	23,0	21,6	33,0
2010	44,7	41,2	29,7	22,2	20,6	31,7
2011	42,5		28,1	19,8	18,2	27,1
Prevalenza d'uso (grezza) per principio attivo, % <sup>1</sup>						
Nimesulide	20,0	17,9	10,0	6,4	3,1	11,5
Diclofenac	13,4	9,7	10,1	5,1	4,0	8,5
Ketoprofene	16,8	10,8	3,9	3,6	3,2	7,7
Ibuprofene	4,8	5,8	5,8	4,9	6,2	5,5
Coxib <sup>2</sup>	7,3	7,1	3,1	2,8	3,7	4,8
Ketorolac	6,5	4,4	2,3	1,4	1,9	3,3
Piroxicam	3,7	2,3	1,7	1,7	1,3	2,2
Aceclofenac	2,6	1,8	1,0	1,2	1,2	1,6
Meloxicam	2,0	1,3	1,0	0,6	0,5	1,1
Dexibuprofene	2,0	0,7	0,4	0,3	0,5	0,8
Naprossene	1,3	1,1	0,6	0,6	0,3	0,8

<sup>o</sup> La disponibilità dei dati del Lazio terminava il 31 giugno 2010.

I principi attivi con prevalenza d'uso inferiore a quella osservata per il naprossene non sono riportati.

<sup>2</sup> Nella categoria coxib sono inclusi il celecoxib e l'etoricoxib.

durante il periodo di osservazione. Quest'ultima, misurata attraverso la *Defined Daily Dose* (DDD - [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)) associata a ciascun principio attivo (i.e. dose di mantenimento giornaliera media del farmaco nell'adulto per l'indicazione principale), è risultata variare da 30 DDD/1000 utilizzatori/die a Treviso a 67

DDD/1000 utilizzatori die nel Lazio (Tabella 2). Nella coorte totale, invece, il consumo più elevato per principio attivo è stato osservato per Nimesulide e coxib, con 10 e 9 DDD/1000 utilizzatori/die rispettivamente, seguiti dal diclofenac, con 7 DDD/1000 utilizzatori/die. Valori molto inferiori sono stati osservati per il naprossene (1 DDD/1000 utilizzatori/die). Questo indicatore mostrava un trend di aumento tra il 2008 e il 2011 in tutte le aree geografiche, passando da 45 a 75 DDD/1000 utilizzatori /die nella coorte totale di studio.

I risultati riportati nelle tabelle 1 e 2 hanno messo in evidenza un'ampia variabilità nelle diverse aree geografiche considerate per quanto riguarda sia la prevalenza d'uso sia la quantità media giornaliera di FANS dispensata per utilizzatore. In particolare, i valori di questi due indicatori aumentavano di oltre due volte passando dalle aree geografiche del Nord a quelle del Sud.

**Tabella 2 - Consumo medio giornaliero\* di FANS tra gli utilizzatori prevalenti durante l'anno successivo alla data di ospedalizzazione con diagnosi di malattia cerebro-cardiovascolare (entrata nella coorte)**

	Caserta	Lazio <sup>o</sup>	Toscana	Lombardia	Treviso	Totale
Utilizzatori prevalenti, N	9,365	35,268	38,900	60,513	2,534	146,580
DDD/1000 utilizzatori/die (grezzo)	47,7	67,1	37,3	39,9	29,9	55,5
DDD/1000 utilizzatori/die (standardizzato per sesso ed età)	47,5	67,1	37,2	39,8	29,9	55,4
DDD/1000 utilizzatori/die (standardizzato per sesso ed età) per anno di entrata nella coorte						
2008	47,5	63,6	35,0	39,0	39,6	44,9
2009	52,0	80,0	39,7	42,2	35,0	49,8
2010	58,7	117,6	47,3	53,7	38,6	63,2
2011	97,1	-	75,2	83	42,5	74,5
DDD/1000 utilizzatori/die (grezzo), per principio attivo						
Nimesulide	12,3	18,7	9,8	8,1	2,6	10,3
Coxib <sup>2</sup>	7,3	13,2	4,7	6,9	7,6	9,2
Diclofenac	6,7	8,2	7,8	6,5	4,9	6,8
Ketoprofene	9,6	10,2	2,9	3,9	3,2	6,0
Ibuprofene	2,3	4,8	5,0	5,6	5,3	4,6
Piroxicam	1,8	2,3	1,4	1,8	1,1	1,7
Aceclofenac	1,6	1,8	0,9	1,7	1,4	1,5
Meloxicam	1,6	1,8	1,3	1,3	0,9	1,4
Naprossene	1,2	1,9	0,9	1,5	0,6	1,2

\*Per misurare il consumo di FANS è stata utilizzata come unità di misura la Defined Daily Dose (DDD) associata a ciascun principio attivo. La DDD corrisponde alla dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto.

<sup>o</sup> La disponibilità dei dati del Lazio terminava il 31 giugno 2010.

I principi attivi con prevalenza d'uso inferiore a quella osservata per il naprossene non sono riportati.

<sup>2</sup> Nella categoria coxib sono inclusi il celecoxib e l'etoricoxib.

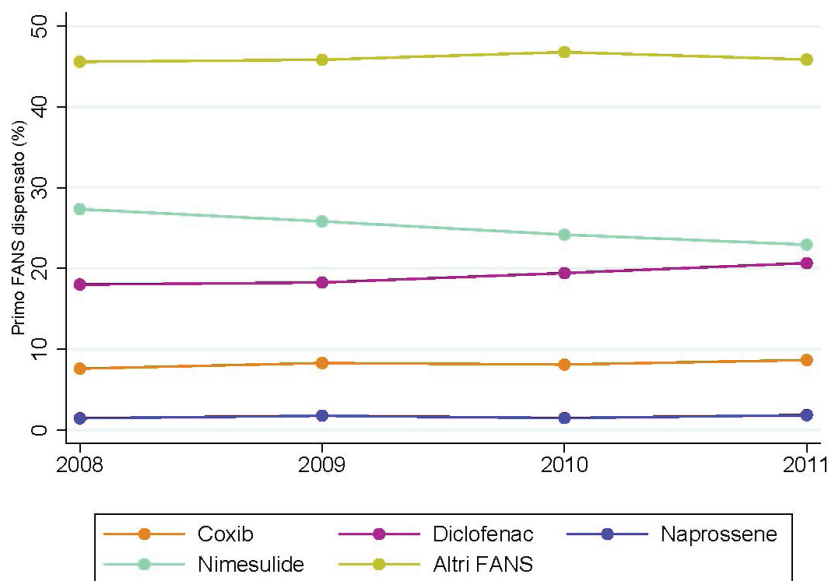
Dal punto di vista epidemiologico, tale variabilità nell'utilizzo di FANS non appare essere giustificata dalla diversa frequenza delle le affezioni dolorose di natura muscolo scheletrica nelle popolazioni di origine (e.g. prevalenza artrite/artrosi: Lombardia 13,6; Campania 18) (Annuario statistico Italiano, 2013) considerando che queste rappresentano le indicazioni principali per cui i FANS sono generalmente rimborsati in Italia (AIFA, Nota 66), e in particolare nella coorte di studio. Anche se tale variabilità potrebbe essere in parte riconducibile al maggior ricorso all'acquisto privato di FANS nelle regioni del Nord (OsMed, 2015), le marcate differenze osservate tra le aree geografiche oggetto della presente analisi potrebbero indicare un possibile sovrautilizzo di FANS, e quindi una maggiore tendenza a un utilizzo inappropriato, nelle aree del Centro-Sud d'Italia rispetto a quelle del Nord.

In generale, la riduzione della prevalenza d'uso nella popolazione totale di studio e il concomitante aumento del consumo medio tra gli utilizzatori suggeriscono una progressiva riduzione delle prescrizioni occasionali durante il periodo di studio (e.g. pazienti con una sola dispensazione durante il *follow-up*). Questa tendenza potrebbe essere riconducibile ad un comportamento prescrittivo sempre più scrupoloso nel tempo, particolarmente in quei casi in cui l'utilizzo di FANS poteva essere evitato.

In netta controtendenza rispetto alle attuali raccomandazioni (Schmidt M, 2016), diclofenac e coxib sono risultati essere tra i principi attivi maggiormente prescritti (Tabelle 1 e 2). Tra tutti i FANS disponibili, infatti, questi due principi attivi sono considerati i meno sicuri dal punto di vista cerebro-cardiovascolare. Al contrario, il naprossene, che dovrebbe rappresentare la prima scelta di trattamento per i pazienti ad elevato rischio cerebro-cardiovascolare, era di gran lunga sottoutilizzato nella coorte di studio. Nimesulide, è stato di gran lunga il FANS più utilizzato, nonostante durante il periodo di studio sia stato oggetto di diversi interventi regolatori per la riduzione del rischio di epatotossicità ad esso associato, che ne hanno limitato le indicazioni d'uso e le modalità di dispensazione. Inoltre, le evidenze sulla sicurezza cardiovascolare di questa molecola non possano essere considerate conclusive.

Circa l'utilizzo degli specifici principi attivi, una tendenza analoga è stata osservata anche tra i nuovi utilizzatori. Selezionando i pazienti che nei due anni precedenti all'entrata nella coorte non avevano ricevuto alcun FANS (Figura 1) è stato possibile osservare come già dalla prima prescrizione dispensata circa un terzo di essi riceveva un farmaco contenente diclofenac o un coxib.

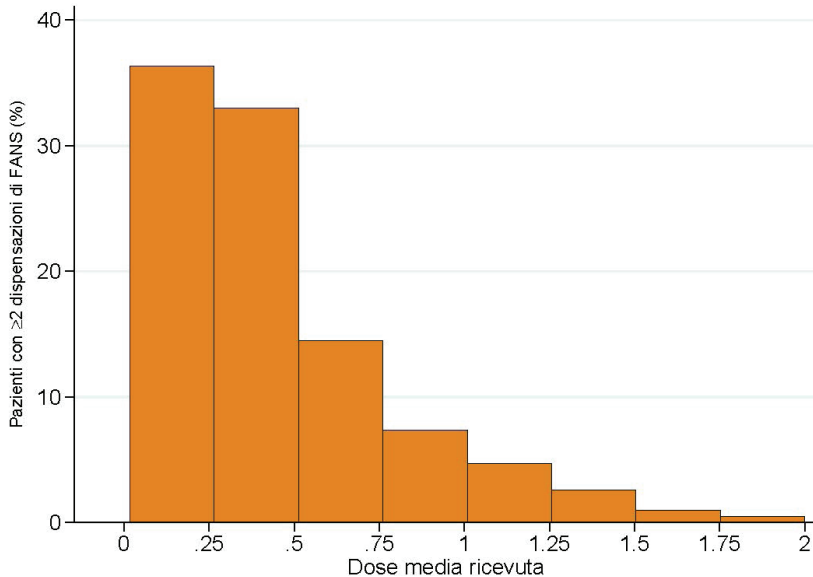
**Figura 1 - Percentuale di nuovi utilizzatori di FANS\* per principio attivo e anno di entrata nella coorte**



\* Pazienti senza alcuna dispensazione di FANS nei due anni precedenti l'entrata nella coorte.

Non avendo a disposizione la dose giornaliera effettivamente prescritta tra le informazioni registrate nella fonte di dati utilizzata, è stata calcolata la dose giornaliera ricevuta da ciascun paziente tra la prima e l'ultima dispensazione di FANS osservata durante il *follow-up* (Figura 2). Circa il 10% dei pazienti con almeno due dispensazioni di FANS era trattato con una dose media giornaliera superiore all'unità (i.e. oltre una DDD per giorno di trattamento), ovvero con alte dosi di farmaco. Questa modalità di utilizzo è fortemente sconsigliata in quanto può potenzialmente associarsi ad un maggior rischio trombotico FANS (Schmidt M, 2016).

**Figura 2 - Distribuzione della dose media ricevuta tra i pazienti con almeno due dispensazioni di FANS nel periodo di osservazione**



Dose Media Ricevuta =  $[\text{DDD totali tra prima e ultima dispensazione}] / [\text{giorni di osservazione totali tra prima e ultima dispensazione}]$ .

Infine, attraverso il calcolo del rischio attribuibile ([Tabella 3](#) - vedi Appendice per i dettagli metodologici), è stato approssimativamente stimato il numero di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori rispettivamente associati all'utilizzo inappropriato di diclofenac e coxib nella popolazione totale di studio. Quest'ultima analisi ha messo in evidenza come un numero compreso tra 40 e 124 eventi cerebro-cardiovascolari maggiori poteva essere prevenuto evitando l'utilizzo di coxib, mentre nel caso del diclofenac tale numero variava tra i 47 e i 197 eventi. Sebbene l'incremento di rischio cerebro-cardiovascolare associato ai FANS non sia particolarmente elevato (Schmidt M, 2016), l'utilizzo diffuso di questi farmaci nella coorte di studio ha reso il numero di eventi potenzialmente attribuibili certamente non trascurabili. Da questo punto di vista, inoltre, è verosimile pensare che il reale numero di casi attribuibili all'utilizzo di questi farmaci sia addirittura superiore a quanto riportato sopra, data la verosimile sottostima sia dell'esposizione sia degli eventi realmente insorti nella popolazione di studio. Ciò dimostra che l'appropriatezza d'uso dei FANS oltre ad essere fondamentale per la sicurezza del paziente, rappresenta anche un reale problema di sanità pubblica.

**Tabella 3 - Rischio attribuibile\* e numero di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori<sup>1</sup> attribuibili rispettivamente all'esposizione ai coxib o al diclofenac**

	Rischio attribuibile <sup>2</sup> (95% CI) %	Eventi prevenibili (95% CI range) N
Coxib	0.4 (0.2 - 0.5)	84 (40 - 124)
Diclofenac	0.6 (0.2 - 0.8)	128 (47 -194)

\* Il rischio attribuibile esprime la proporzione di casi di malattia attribuibili all'esposizione d'interesse.

<sup>1</sup> Sono stati considerati gli eventi osservati durante l'anno successivo all'entrata nella coorte.

<sup>2</sup> I casi osservati erano considerati esposti se la durata dell'ultima dispensazione della molecola d'interesse terminava entro i 30 giorni precedenti la data dell'evento.

## RISPOSTA

Il presente studio ha evidenziato come i pazienti anziani con malattia cerebro-cardiovascolare trattati con FANS tra il 2008 e il 2012 hanno utilizzato di gran lunga più frequentemente gli antiinfiammatori considerati meno sicuri, ovvero i coxib o il diclofenac. Il numero non trascurabile di eventi cerebro-cardiovascolari maggiori potenzialmente attribuibili all'uso inappropriato di coxib e diclofenac nella popolazione di studio dimostra che l'appropriatezza d'uso dei FANS, oltre ad essere un aspetto fondamentale per la sicurezza del paziente, rappresenta anche un reale problema di sanità pubblica.

Il presente studio ha permesso di generare delle evidenze utili per la pianificazione d'interventi di sensibilizzazione all'uso appropriato dei FANS che dovranno essere rivolti ai medici prescrittori, farmacisti e pazienti. Il monitoraggio continuo delle modalità di utilizzo di questi farmaci sarà fondamentale per valutare l'esito di tali interventi.

## Referenze

(Schmidt M, 2016) Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2016 April;2(2):108-18.

(Annuario statistico Italiano, 2013) Istituto Nazionale di Statistica, Annuario statistico Italiano 2013. [www.istat.it/it/archivio/107568](http://www.istat.it/it/archivio/107568).

(AIFA, Nota 66) Agenzia Italiana del Farmaco - Nota 66 - [www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-66](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-66)

(OsMed, 2015) Rapporto OsMed 2015 - L'uso dei farmaci in Italia [www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed\\_2015\\_AIFA-acc.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA-acc.pdf)

(EMA, 2012) - European Medicine Agency. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use. 20 January 2012 - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Nimesulide\\_31/WC500125574.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf).

## APPENDICE

Per il calcolo del rischio attribuibile (RA) (Rockhill, 98) è stata utilizzata la seguente formula:

$$RA = (\text{proporzione dei casi esposti}) \times (\text{proporzione di casi esposti attribuibile al farmaco})$$

Un caso è stato considerato esposto se la durata dell'ultima dispensazione d'interesse terminava nei 30 giorni precedenti la data dell'evento.

Per calcolare la proporzione di casi esposti attribuibile al farmaco (PE) è stata utilizzata la seguente formula (Rockhill, 98):

$$PE = (RR - 1) / (RR)$$

in cui RR corrisponde alla stima meta-analitica di rischio relativa riportata da Bahala e collaboratori (EMA, 2013; Bhala, 2013) per l'associazione tra eventi cerebrovascolari maggiori e utilizzo di coxib versus placebo (RR=1.37; IC95%: 1.14-1.66) e diclofenac versus placebo (RR=1.41; IC95%: 1.12-1.78) rispettivamente. Gli intervalli di confidenza per le stime di rischio attribuibile ottenute sono state calcolate con il metodo della sostituzione (Daly, 1998).

(Rockhill, 98) Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15-9.

(EMA, 2013) EMA - European Medicine Agency. New safety advice for diclofenac. 27/11/2013. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).

(Bhala, 2013) Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.

(Daly, 1998) Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1998;147:783-90.





**Che rischi corrono gli  
anziani con patologie  
cerebro-cardiovascolari  
quando assumono farmaci?**

## **SEZIONE 10**

### **RISCHIO NEGLI ANZIANI**



---

## 10. RISCHIO NEGLI ANZIANI

*Ersilia Lucenteforte, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi, Alfredo Vannacci, Alessandro Mugelli - Università di Firenze a nome del gruppo I-GrADE\**

*\*I-GrADE (Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly)*

*Alessandro Mugelli, Alessandra Bettiol, Niccolò Lombardi, Ersilia Lucenteforte, Alfredo Vannacci (Università di Firenze), Alessandro Chinellato (ULSS 9 Treviso), Cristiana Vitale, Stefano Bonassi, Massimo Fini (Istituto San Raffaele), Roberto Bernabei, Graziano Onder, Davide Liborio Vetrano (Università Cattolica), Claudia Bartolini, Rosa Gini, Francesco Lapi, Giuseppe Roberto (ARS Toscana), Marina Davoli, Nera Agabiti, Silvia Cascini, Ursula Kirchmayer, Chiara Sorge (ASL Roma 1), Giovanni Corrao, Federico Rea (Università Milano-Bicocca), Achille Patrizio Caputi, Francesco Giorgianni, Michele Tari, Gianluca Trifirò (Università Messina)*

### DOMANDA

Che rischi corrono gli anziani con patologie cerebro-cardiovascolari quando assumono farmaci?

### CONTESTO DELLA DOMANDA

Il rapido invecchiamento della popolazione in tutto il mondo rappresenta un'importante sfida per i sistemi sanitari, sia da un punto di vista clinico che economico. Nel mondo il numero di soggetti anziani (età  $\geq 65$  anni) è raddoppiato nel secolo scorso e si stima che in Europa la percentuale di questi soggetti raggiungerà il 30% nel 2050 (C.E., 2012). Tale fenomeno è inevitabilmente associato ad un progressivo aumento della prevalenza delle patologie croniche e del peso socio-sanitario ad esse associato (Calderon-Larranaga *et al.*, 2017). Accanto alla complessità del management clinico dei pazienti anziani affetti contemporaneamente da più patologie, un'importante sfida per il personale sanitario è rappresentata dalla conseguente difficoltà nella gestione del trattamento farmacologico. Infatti, sebbene i potenziali benefici del trattamento farmacologico siano ampiamente dimostrati, i rischi di eventi avversi farmaco correlati e di interazioni farmaco-farmaco e/o farmaco-patologia rappresentano una criticità rilevante nei soggetti anziani, specialmente se in politerapia.

In questo contesto risulta di primaria importanza l'individuazione di indicatori di inappropriately prescrittiva nella popolazione anziana. Ad oggi diversi criteri sono disponibili per l'identificazione delle prescrizioni farmacologiche potenzialmente inappropriate, quali i criteri di Beers (*By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert*, 2015), i criteri di *Screening Tool of Older People's Prescriptions* (STOPP) e *Screening Tool to Alert to Right Treatment* (START) (O'Mahony *et al.*, 2015), il *Medication Appropriateness Index* (MAI) (Hanlon *et al.*, 1992), e i criteri *Assessing Care of Vulnerable Elderly* (ACOVE) (Wenger *et al.*, 2007). Questi criteri sono basati sul consenso di esperti e non sono patologia-specifici, nonostante le malattie

cardiovascolari rappresentino le patologie più frequenti nei Paesi occidentali. Inoltre, l'impatto di prescrizioni potenzialmente inappropriate in termini di “*hard end point*”, quali ospedalizzazioni e mortalità, risulta ad oggi scarsamente studiato.

Pertanto, l'identificazione e la validazione di specifici indicatori di inappropriatezza prescrittiva per la popolazione anziana affetta contemporaneamente da patologie cardiovascolari e da altre malattie croniche potrebbe rappresentare un utile strumento per migliorare la qualità prescrittiva.

Lo scopo del progetto I-GrADE (progetto finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, all'interno del Bando 2009 per la Ricerca Indipendente) è stato quello di identificare mediante una revisione sistematica della letteratura una lista di potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva per gli anziani affetti da patologie cardiovascolari e altre malattie croniche, e di validare tali indicatori mediante studi *ad hoc*.

## COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per individuare i potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva negli anziani affetti da patologie cardiovascolari ed altre malattie croniche, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura interrogando la banche dati PubMed, EMBASE e CENTRAL, attraverso una stringa di ricerca che combinava i seguenti termini: “prescrizione”, “evento avverso”, “malattia cardiovascolare” e “anziano”. La ricerca ha identificato 5742 articoli. Dopo l'eliminazione dei duplicati (n=3880), degli articoli non pertinenti (n=3506) o che non rispondevano ai criteri di inclusione (n=325), sono stati inclusi nella sintesi qualitativa 49 studi (Lucenteforte *et al.*, 2017).

Dei 32 potenziali indicatori di inappropriatezza prescrittiva identificati mediante la revisione sistematica della letteratura, 19 erano riconducibili a studi che riportavano un significativo aumento del rischio di eventi avversi (Lucenteforte *et al.*, 2017) .

Ad oggi, il gruppo I-GrADE ha validato 4 di questi indicatori mediante studi *ad hoc* ([Appendice 1](#)).

Per un indicatore (no 1), è stato effettuato uno studio sui pazienti assistiti nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) della regione Umbria.

Per altri 3 indicatori (no 3, 4, 10), sono stati analizzati i dati registrati tra il 2008 e il 2012 presenti nelle banche dati amministrative di tre regioni e due Aziende Sanitarie Locali (ASL), ovvero: ASL Caserta (Sud), Lazio e Toscana (Centro), Lombardia e ASL Treviso (Nord). Tali banche dati contengono le informazioni riguardanti le prestazioni sanitarie dispensate a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) a tutti i soggetti registrati presso il proprio medico di Medicina generale all'interno della regione o ASL di appartenenza.

Per tutti gli studi condotti all'interno del progetto I-GrADE a partire da queste banche dati, sono stati selezionati tutti i soggetti con almeno 65 anni di età e con una diagnosi ospedaliera di evento cerebro-cardiovascolare. I pazienti sono stati seguiti

dalla data di dimissione dal ricovero ospedaliero per evento cerebro-cardiovascolare fino all'occorrenza di uno qualsiasi dei seguenti eventi: morte, uscita dalla banca dati, ricovero per cause cerebro-cardiovascolare o tumore.

Tali studi hanno confermato che (Tabella 1):

- per gli anziani assistiti in RSA il rischio di **mortalità o ospedalizzazione** aumenta con l'aumentare del carico anticolinergico (calcolato mediante la *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*). Inoltre, il rischio è maggiore per i soggetti affetti da coronaropatia e per coloro che presentano il più alto carico anticolinergico (Figura 1-a);
- gli anziani ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia nota di aritmia in anamnesi e nuovi utilizzatori correnti di antidepressivi hanno un rischio aumentato di **ospedalizzazione per aritmia** rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi (Figura 1-b);
- gli anziani ipertesi con patologia cerebro-cardiovascolare utilizzatori correnti di calcioantagonisti diidropiridinici (DHP) a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per evento cardiovascolare**, gli utilizzatori correnti di calcioantagonisti non-DHP a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per eventi cardiovascolari e per qualsiasi causa** e gli utilizzatori di calcioantagonisti non-DHP a lunga durata d'azione hanno un aumentato rischio di **ospedalizzazione per qualsiasi causa**, tutti e tre i gruppi rispetto agli utilizzatori passati (Figura 1-c).

Inoltre abbiamo studiato l'aderenza alle statine e abbiamo osservato un ridotto rischio di fratture (in generale e dell'anca) per i soggetti maggiormente aderenti alla terapia con questa classe di farmaci (Appendice 1, Figura 1-d).

## RISPOSTA

I risultati del presente progetto evidenziano come, nei soggetti anziani, l'uso di più farmaci con effetto anticolinergico aumenti il rischio di mortalità e ospedalizzazione. Inoltre, nei soggetti anziani con patologie cardiovascolari, l'uso di antidepressivi è associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazioni per aritmia, mentre l'uso di calcioantagonisti a breve durata d'azione aumenta il rischio di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e per qualsiasi causa. Al contrario, l'aderenza alla terapia con statine diminuisce il rischio di fratture nei soggetti anziani.

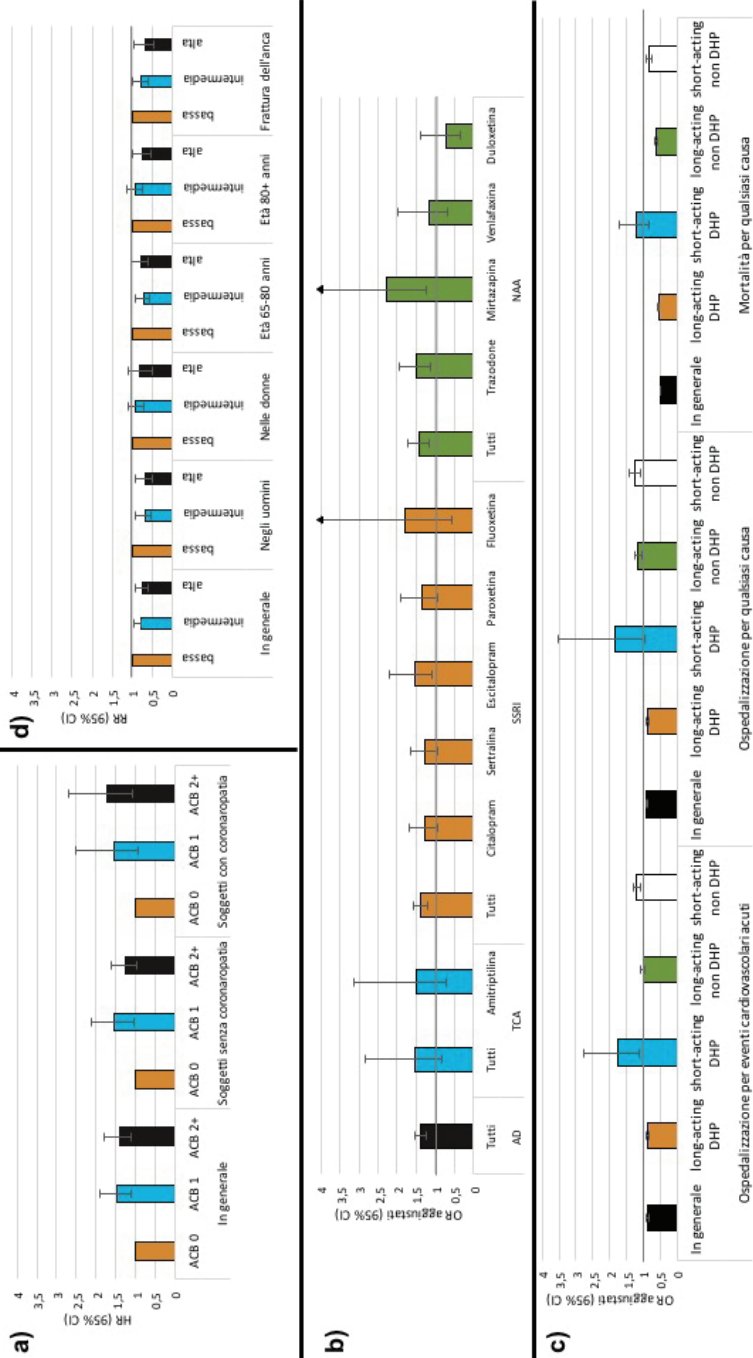
Obiettivo prossimo del gruppo I-GrADE sarà quello di condurre altri studi *ad hoc* sugli indicatori non ancora validati, allo scopo di redigere un elenco completo ed affidabile di potenziali indicatori di inappropriata prescrizione specifico per la popolazione in oggetto, nel tentativo di assicurare un miglioramento e una maggior sostenibilità delle cure dirette ai soggetti ultrasessantacinquenni.

**Tabella 1 - Gli indicatori di inappropriata prescrizione prima e dopo il progetto I-GrADE**

Cosa dice la letteratura scientifica prima dello studio I-GrADE	Cosa dice lo studio I-GrADE
<b>Anticolinergici (no 1)</b>	
<p>In Huang et al (Huang et al., 2012), gli anziani esposti a prescrizioni potenzialmente inappropriate di anticolinergici hanno un rischio maggiore di accesso al pronto soccorso, ospedalizzazione, stipsi, delirio, e aritmia cardiaca, rispetto ai non esposti.</p>	<p>In Vetrano et al (Vetrano et al., 2016), per gli anziani assistiti in RSA il rischio di mortalità o ospedalizzazione aumenta con l'aumentare del carico anticolinergico. Inoltre, il rischio è maggiore per i soggetti affetti da coronaropatia e per coloro che presentato il più alto carico anticolinergico.</p>
<b>Antidepressivi (no 3)</b>	
<p>In Blanchette et al (Blanchette et al., 2008), gli anziani utilizzatori di SSRI hanno un maggior rischio di mortalità rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi.                      In Coupland et al (Coupland et al., 2011), gli anziani che utilizzano TCA, SSRI e altri antidepressivi hanno un aumentato rischio di mortalità, intenzione suicida o autolesionismo, infarto del miocardio, ictus/attacco ischemico transitorio, cadute, fratture, sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, epilessia o crisi epilettiche e iponatremia, rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi.                      In Zivin et al (Zivin et al., 2013), gli anziani che utilizzano citalopram o sertralina hanno un aumentato rischio di aritmia ventricolare e mortalità (per qualsiasi causa, cardiaca e non) rispetto ai giovani utilizzatori degli stessi farmaci.</p>	<p>In Biffi et al (Biffi et al., 2017), gli anziani ospedalizzati per patologie cardiovascolari, senza storia nota di aritmia e nuovi utilizzatori correnti di antidepressivi hanno un rischio aumentato di ospedalizzazione per aritmia rispetto ai non utilizzatori di antidepressivi.</p>
<b>Antidepressivi nei pazienti con coronaropatia (no 4)</b>	
<p>In Wu et al (Wu et al., 2011), gli anziani con coronaropatia e utilizzatori di antidepressivi hanno un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari rispetto ai non utilizzatori.</p>	
<b>Calcioantagonisti nei pazienti ipertesi (no 10)</b>	
<p>In Jung et al (Jung et al., 2011), gli anziani ipertesi che utilizzano nifedipina hanno un aumentato rischio di ictus (totale, ischemico ed emorragico) e di emorragia (intracranica e subaracnoidea) rispetto agli utilizzatori di altri calcioantagonisti.</p>	<p>In Bettiol et al (Bettiol et al., 2017), gli anziani ipertesi con patologia cerebro-cardiovascolare e utilizzatori correnti dei calcioantagonisti DHP a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di ospedalizzazione per evento cardiovascolare, gli utilizzatori correnti di calcioantagonisti non-DHP a breve durata d'azione hanno un aumentato rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari e per qualsiasi causa e gli utilizzatori di calcioantagonisti non-DHP a lunga durata d'azione hanno un aumentato rischio di ospedalizzazione per qualsiasi causa, tutti e tre i gruppi rispetto agli utilizzatori passati.</p>

DHP = diidropiridinici; RSA = Residenza Sanitaria Assistenziale; SSRI = inibitori selettivi del re-uptake della serotonina; TCA = antidepressivi triciclici.

**Figura 1 - a) Carico anticolinergico e rischio di ospedalizzazioni o morte; b) Utilizzo di antidepressivi e rischio di ospedalizzazioni per aritmia; c) Utilizzo di calcioantagonisti e rischio di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari acuti, di ospedalizzazioni per qualsiasi causa e di mortalità d) Aderenza alle statine e rate ratio (RR) di ospedalizzazioni per fratture**



ACB=anticholinergic cognitive burden scale; AD=antidepressivi; DHP=diidropiridini; NAA=nuovi antidepressivi atipici; SSRI=inibitori selettivi del re-uptake della serotonina; TCA=antidepressivi triciclici.



## Referenze

- Bettiol A, Lucenteforte E, Vannacci A, Lombardi N, Onder G, Agabiti N, *et al.* (2017). Calcium Channel Blockers in Secondary Cardiovascular Prevention and Risk of Acute Events: Real-World Evidence from Nested Case-Control Studies on Italian Hypertensive Elderly. *Clinical drug investigation*.
- Biffi A, Rea F, Scotti L, Mugelli A, Lucenteforte E, Bettiol A, *et al.* (2017). Antidepressants and the risk of arrhythmia in elderly affected by a previous cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy. *European journal of clinical pharmacology*.
- Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Stuart B (2008). A secondary analysis of a duration response association between selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of acute myocardial infarction in the aging population. *Annals of epidemiology* 18(4): 316-321.
- By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 63(11): 2227-2246.
- C.E. (2012). Global Europe 2050.
- Calderon-Larranaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfi A, *et al.* (2017). Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 72(10): 1417-1423.
- Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *Bmj* 343: d4551.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, *et al.* (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology* 45(10): 1045-1051.
- Huang KH, Chan YF, Shih HC, Lee CY (2012). Relationship between potentially inappropriate anticholinergic drugs (PIADs) and adverse outcomes among elderly patients in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis* 20(4): 930-937+985.
- Jung SY, Choi NK, Kim JY, Chang Y, Song HJ, Lee J, *et al.* (2011). Short-acting nifedipine and risk of stroke in elderly hypertensive patients. *Neurology* 77(13): 1229-1234.
- Lucenteforte E, Lombardi N, Vetrano DL, La Carpia D, Mitrova Z, Kirchmayer U, *et al.* (2017). Inappropriate pharmacological treatment in older adults affected by cardiovascular disease and other chronic comorbidities: a systematic literature review to identify potentially inappropriate prescription indicators. *Clinical interventions in aging* 12: 1761-1778.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing* 44(2): 213-218.
- Vetrano DL, La Carpia D, Grande G, Casucci P, Bacelli T, Bernabei R, *et al.* (2016). Anticholinergic Medication Burden and 5-Year Risk of Hospitalization and Death in Nursing Home Elderly Residents With Coronary Artery Disease. *Journal of the American Medical Directors Association* 17(11): 1056-1059.
- Wenger NS, Roth CP, Shekelle P, Investigators A (2007). Introduction to the assessing care of vulnerable elders-3 quality indicator measurement set. *Journal of the American Geriatrics Society* 55 Suppl 2: S247-252.

Wu CS, Wang SC, Cheng YC, Gau SS (2011). Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. *The American journal of psychiatry* 168(5): 511-521.

Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK, *et al.* (2013). Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *The American journal of psychiatry* 170(6): 642-650.

