

Piani Terapeutici e malattie croniche territoriali: una storia infinita



Gerardo Medea

Giunta Esecutiva Nazionale SIMG

Il nostro Paese è l'unico in Europa a limitare, attraverso i Piani Terapeutici (PT), la podestà prescrittiva dei medici di medicina generale (MMG) di alcuni farmaci innovativi, regolarmente autorizzati all'uso clinico e destinati alla terapia delle più diffuse patologie croniche a livello territoriale, come il diabete, la fibrillazione atriale (per i nuovi anticoagulanti orali, NAO) e, per ultima, anche la BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva).

I PT rappresentano la strategia prioritaria di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) destinata al controllo e promozione dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci innovativi. Per meglio comprendere la situazione è utile descrivere le diverse modalità attraverso le quali un farmaco può essere autorizzato alla vendita in Italia.

Dopo l'autorizzazione alla commercializzazione di un nuovo farmaco a livello Europeo da parte dell'EMA (*European Medicine Agency*), seguono le procedure finalizzate all'accesso nei diversi Stati.

In Italia i farmaci etici, oltre che essere inseriti in una delle due classi di rimborsabilità ("A" o "C", "a carico" o "non a carico" rispettivamente del Sistema Sanitario Nazionale, SSN), sono anche ulteriormente stratificati in base alle modalità prescrittive e distributive degli stessi. Quest'ultima evenienza si verifica soprattutto per i farmaci innovativi e/o molto costosi e/o se sono destinati a patologie complesse di esclusiva pertinenza e gestione specialistica.

Le modalità AIFA di rimborso dei farmaci da parte del SSN sono in sintesi:

- Fascia A (secondo le indicazioni approvate, come da scheda tecnica);
- Nota AIFA (con limitazioni prescrittive);
- Piani Terapeutici che possono essere di vari tipi:

- standard, accompagnati o meno da una nota AIFA, ad es. albumina (Nota n. 15), goserelin (Nota n. 51);
- con scheda specifica predisposta da AIFA (ad es. epoetina);
- *web based* (ad es. incretine, NAO);
- Registri di monitoraggio per i farmaci innovativi (*web based*).

Si tratta di strumenti adottati con l'obiettivo primario di regolamentare la rimborsabilità e l'uso appropriato dei medicinali, finalizzati in alcuni casi a gestire l'incertezza clinica ed economica conseguente all'accesso a un medicinale. In questo ambito è opportuno distinguere gli strumenti di regolamentazione dell'uso appropriato dei medicinali, da quelli di monitoraggio dell'uso.

Nel primo caso, le cosiddette "note AIFA" rappresentano uno strumento regolatorio per indirizzare l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura, escludendo le indicazioni d'uso non rimborsate dal SSN. Sempre nella prima categoria rientrano anche i PT, che hanno l'obiettivo di limitare l'uso rimborsato dal SSN a specifiche indicazioni e/o sottogruppi di pazienti compresi nell'ambito delle indicazioni registrate.

I registri di monitoraggio, sviluppati a partire dal 2005 per 12 farmaci dell'area oncologica e poi sempre di più allargati fino a superare il centinaio, sono finalizzati a certificare l'avvio al trattamento di specifiche categorie di pazienti/indicazioni, oltre a rilevare le modalità d'uso del medicinale e la durata del trattamento.

La logica generale che sostiene questa complessa impalcatura di monitoraggio, controllo e limitazione prescrittiva è in gran parte condivisibile, ma abbiamo molte perplessità circa il metodo con cui essa, è stata traslata alle cure primarie.

Le autorità regolatorie hanno, infatti, il compito di garantire l'accesso alle tecnologie sanitarie potenzialmente efficaci per i pazienti, garantendo il miglior rapporto costo/beneficio, evitando lo spreco di risorse del SSN, fronteggiando le risorse limitate, l'aumento dei costi sanitari e delle terapie innovative. È il principio della "sostenibilità", più che mai attuale per le fragili sorti dei SSN.

La strategia di *governance* adottata al fine di ottimizzare l'allocatione delle risorse è stata legittimamente quella di potenziare gli strumenti volti a individuare aree di inappropriata per orientare politiche coerenti con i bisogni di salute.

L'appropriatezza è quindi il mezzo necessario per bilanciare le incertezze cliniche e finanziarie con la sicurezza dei pazienti e la sostenibilità economica.

Nell'ambito dell'assistenza sanitaria una cura può considerarsi appropriata quando sia associata a un beneficio netto o, più precisamente, quando è in grado di massimizzare il beneficio e minimizzare il rischio al quale un paziente va incontro quando accede a determinate prestazioni o servizi. L'appropriatezza comporta implicazioni dirette e indirette riguardanti la procedura corretta sul paziente giusto al momento opportuno e nel *setting* più adatto. L'appropriatezza clinica è oggetto di una specifica attività da parte del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Essa, inoltre, è una dei cinque principi su cui sono stati istituiti i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA: G.U. n. 65 del 18 marzo 2017).

A proposito delle Note (ma il concetto può essere traslato per logica anche ai PT) sul sito AIFA (www.agenziafarmaco.it) si legge: "Le Note sono uno strumento

regolatorio che definisce alcuni ambiti di rimborsabilità dei farmaci senza interferire con la libertà di prescrizione del medico. Rappresentano, tuttavia, delle indicazioni che ogni medico deve obbligatoriamente rispettare per poter prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN. Le Note hanno, soprattutto, la finalità di garantire ai cittadini un uso appropriato dei farmaci, promuovendo tra i medici e tra i pazienti, l'impiego corretto dei medicinali secondo prove di efficacia consolidate".

Le Note dunque, originariamente pensate come strumento di governo della spesa farmaceutica, sono progressivamente diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate. In questo senso, tra gli strumenti che regolano l'accesso ai farmaci, le Note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple.

Tuttavia, anche nel caso in cui si volesse ragionevolmente accettare il principio che un farmaco innovativo, i cui effetti sulla salute sono sconosciuti in *real world*, possa essere temporaneamente affidato alla sola prescrizione specialistica per un congruo e limitato lasso di tempo (due anni?), riteniamo che solo l'immediato coinvolgimento dei medici di famiglia, che hanno la responsabilità della persona nel suo complesso, possa immettere i farmaci innovativi in contesti reali e nei pazienti non selezionati, per evidenziare effetti avversi dovuti ad esempio a interazioni o alle comorbilità.

Solo se si dà la possibilità ai MMG di assumere la piena responsabilità prescrittiva dei farmaci con PT fin dalle prime fasi di monitoraggio, essi potranno padroneggiarne l'uso, l'efficacia, la sicurezza e la convenienza.

Non abbiamo ragioni di dubitare, dunque, che la Medicina Generale italiana non sia in grado di applicare le raccomandazioni di buona pratica clinica da parte dell'Agenzia Regolatoria e le Linee Guida (LLGG) nazionali e internazionali, anche perché alla stesura di quelle stesse LLGG la Medicina Generale spesso ha fornito il suo contributo. Ci preoccupano, inoltre, le conseguen-

ze professionali che la situazione dei PT per i farmaci innovativi per il diabete sta determinando.-

L'anno di immissione in commercio del primo farmaco con effetto incretinico (sitagliptin) risale oramai al 2008 e, a breve, scadrà di brevetto. Da allora sono stati commercializzati altri quattro inibitori della DPP-4 (di-peptidil-peptidasi-4), per un totale di sette brand in monocomponente e cinque in associazione con metformina o pioglitazone.

Ci sono poi cinque nuovi GLP-1 *receptor agonists* in brand monocomponenti (l'exenatide è stato commercializzato nel 2006) e uno in associazione con l'insulina degludec. Recentemente sono stati commercializzati nuovi antidiabetici orali, gli inibitori del SGLT2 (trasportatori sodio-glucosio tipo 2) con effetto glicosurico, con tre diversi prodotti in monocomponente e altrettanti in associazione con la metformina.

In totale, dunque, sono state introdotte nella terapia del diabete mellito tipo 2 ben 13 nuove molecole, con 24 nomi commerciali diversi.

La gran parte di essi però sono ignorati dalla gran parte della Medicina Generale italiana non tanto e non solo per i nomi commerciali, ma... cosa ben più grave... per i loro meccanismi di azione, gli usi clinici, la sicurezza e i vantaggi per i pazienti con diabete.

Gli *Standard di Cura Italiani del Diabete 2018* e subito dopo le Raccomandazioni Europee della EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), in base alle recenti evidenze sull'efficacia nella prevenzione del rischio cardiovascolare (RCV) hanno nel frattempo promosso questi farmaci (con il necessario distinguo tra le varie classi o le singole molecole, in conseguenza dei trial a supporto) quale prima scelta dopo la metformina, soprattutto in alcune categorie di pazienti (ad alto RCV o con insufficienza renale cronica).

Le gliflozine hanno effetti favorevoli su alcuni fattori di RCV, come il peso corporeo e la pressione arteriosa. Nel primo trial di outcome cardiovascolare con una molecola della classe, lo studio EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo (Zinman et al., 2015); inoltre,

si è registrata un'ampia riduzione della mortalità cardiovascolare e della mortalità totale, oltre a una diminuzione marcata dell'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (Zinman et al., 2015). Nello studio CANVAS, condotto su pazienti prevalentemente con malattia cardiovascolare nota, canagliflozin ha determinato una riduzione di incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco simili a quelle di empagliflozin in EMPAREG-OUTCOME, ma senza un'analogia riduzione della mortalità (Nel et al., 2017).

Per quanto riguarda gli agonisti del recettore GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), lo studio LEADER, con liraglutide, condotto su oltre 9000 pazienti in maggioranza in prevenzione secondaria, con una durata di osservazione media di circa 4 anni, ha dimostrato la capacità della liraglutide di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità totale e cardiovascolare (Marso et al., 2016).

Al contempo le sulfaniluree e le glinidi sono state declassate a farmaci di 3^a scelta ed estrema ratio a causa del loro dimostrato maggior rischio di ipoglicemie e di conseguenza di effetti cardiovascolari avversi.

I PT stanno dunque di fatto producendo un vuoto culturale pericolosissimo nelle cure primarie, per colmare il quale, quando ciò diventerà ineludibile, occorreranno anni (e ingenti investimenti) o nuove generazioni di MMG con più favorevoli regole prescrittive. Già la Legge 115/87 aveva (incolpevolmente... s'intende) ferito e fiaccato l'impegno della Medicina Generale circa la gestione e presa in carico dei pazienti diabetici. I PT stanno infliggendo da questo punto di vista il colpo letale.

Giova ricordare, infine, alcuni altri sgradevoli effetti collaterali che la vicenda PT per i farmaci innovativi per il diabete sta provocando. Essi, infatti, amplificano il già noto fenomeno dell'inerzia terapeutica e quindi un ritardato accesso alle cure. Logico supporre che, alla luce delle ottime performance di alcuni di questi farmaci innovativi sul RCV, esso si potrebbe tradurre in un maggior numero di eventi cardiovascolari acuti e quindi di decessi e/o ricoveri ospedalieri. E si amplificano e si allungano pure, senza dubbio, le liste di attesa per l'accesso ai

Centri Diabetologici, già intasati a causa del noto aumento dell'incidenza e prevalenza del diabete mellito tipo 2. Si sottrae così tempo prezioso per le più appropriate funzioni specialistiche di 2° e 3° livello.

La logica dei sylos economici (per cui ogni comparto del SSN agisce come se gli altri non esistessero) conduce al paradosso che un ipotetico risparmio ottenuto nella spesa farmaceutica con le limitazioni prescrittive dei PT, viene annullato dai maggiori costi derivanti dalla perdita di efficacia ed efficienza in altri settori non comunicanti con il precedente.

Il sacrosanto principio dell'appropriatezza prescrittiva non può trasformarsi dunque in un'arma a doppio taglio tale da danneggiare ruolo, compiti e funzioni dei

medici di famiglia nella presa in carico di importanti patologie croniche territoriali; anche esponendoli a seri rischi medico legali, nel caso in cui un paziente si ritenesse legittimamente danneggiato dalla mancata prescrizione di farmaci efficaci nella prevenzione di gravi complicanze. E neppure i PT dovrebbero rappresentare un consistente motivo di accesso alle strutture specialistiche, il cui tempo prezioso dovrebbe essere più opportunamente impiegato.

Ed è opportuno, infine, che oltre all'appropriatezza, nei ragionamenti connessi al problema dei PT si cominciasse a tenere più in conto gli outcome di salute.

Se oggi appare improponibile, data l'esiguità delle risorse disponibili rispetto ai

bisogni, "definire gli obiettivi di cura adeguando le risorse" come l'ipotesi opposta cioè "definire le risorse e adeguare gli obiettivi di cura", la terza logica alternativa è quella di "Governare gli outcome clinico-sanitari di cura attraverso un controllo dei costi, guidato dall'efficienza clinica e organizzativa".

Non risparmiare un euro a tutti i costi, ma rendere efficiente e produttivo ogni euro di costo risparmiato.

Nota: la bibliografia è disponibile, su richiesta, all'indirizzo:

medea.gerardo@simg.it.

Conflitto di Interessi

Gerardo Medea dichiara di non avere alcun conflitto di interesse.