Ministero della Sanità

Dipartimento Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza

Roma, lì 19 novembre 1999

DOCUMENTO SU:
PROGRAMMA INFORMAZIONE SUI FARMACI, FARMACOVIGILANZA ED EDUCAZIONE SANITARIA
(Legge 23 dicembre 1997 n° 449 art. 36 comma 14

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO
(Dr. Nello Martini)

SOMMARIO

1. **Introduzione……..pag.4**

2. **Quadro di riferimento legislativo ed istituzionale…….……..…..pag 6**

3. **Logica e struttura generale delle differenti attività del Programma……..….….pag 8**

4. **Attività specifiche del Programma…….…….pag 11**

4.1 ➢ Informazioni sui farmaci ed educazione sanitaria……..pag. 11

4.1.1 Premessa
4.1.2 Istituzione di un servizio di documentazione e informazione sui farmaci
4.1.3 "Note CUF": un progetto per la appropriatezza delle prescrizioni
4.1.4 Attività editoriali
- Bollettino di informazione sui farmaci
- Edizione del Prontuario del SSN
- Edizione italiana del British National Formulary

4.1 ➢ Farmacovigilanza ……....pag. 18

4.1.1 Premessa
4.1.2 Farmacovigilanza e farmacoepidemiologia
4.1.3 Attività e progetti di ricerca orientati a:
- Attivazione della rete dei servizi di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie
- Medici di medicina generale
- Gruppi di pazienti – popolazioni
- "Eventi – problemi"
- Gruppi di farmaci

4.1.4 Attività editoriali
- Il bollettino nazionale di farmacovigilanza
- Il rapporto annuale sulla farmacovigilanza in Italia

4.1.5 Attività educazionali e formative

4.3.➢ Sperimentazione clinica…….……pag 22

4.3.1 Premessa

4.3.2 **Il contesto scientifico-culturale-organizzativo**
4.3.3 **L'istituzione dei registri e dell'Osservatorio Nazionale**
4.3.4 **Attività editoriali**
- Il Bollettino Nazionale sulla sperimentazione clinica
- Il rapporto annuale

4.3.5 **Attività educazionali e formative**

4.4.➢ Ricerche innovative …….. .pag. 27
4.4.1 **Premessa**
4.4.2 **Epatite C -Ribavirina**

5. Istituzione di un comitato di coordinamento e di indirizzo……..…pag 28

6. Continuità del Programma con le attività delle regioni…….pag 29

7. Finanziamento e bilancio preventivo 1999……pag 29

8. Documenti di riferimento e bibliografia essenziale consultata…….……pag 30

9. Allegati 1…….……..pag 36

1. INTRODUZIONE

Il collegato alla finanziaria 1998 (legge 23 dicembre 1997, n° 449) al comma 14 dell'art.36 prevede che "per iniziative di farmacovigilanza e di informazione degli operatori sanitari sulle proprietà, sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali, nonché per le campagne di educazione sanitaria nella stessa materia, è autorizzata, a decorrere dall'anno 1999, la spesa di lire 100 miliardi.

Tale importo è iscritto ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della sanità ed è utilizzato, per una quota pari al 50 per cento, dalle regioni e dalle province autonome, che si avvalgono a tal fine delle aziende unità sanitarie locali, e per il restante 50 per cento* direttamente dal Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità. Al conseguente onere si provvede con le entrate di cui al comma 13."

La tesi di fondo e la logica sottese al presente documento possono essere così riassunte: il Programma di informazione sui farmaci, farmacovigilanza ed educazione sanitaria (di seguito definito con il termine "Programma"),

a) si pone, nell'assolvere le funzioni istituzionali proprie, anche come strumento di ulteriore sviluppo delle attività previste dalla legge, per cogliere ed esprimere tutte le opportunità implicitamente contenute nella norma;

b) si rapporta, negli obiettivi di fondo e nella sua strutturazione, in maniera coerente con i principi ispiratori e gli obiettivi del PSN 1998-2000 e della Riforma ter;

c) si integra con le finalità e le funzioni previste dall'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (commi 7-11 dell'art. 68 della Legge 23 dicembre 1998, n. 448); riconosce come condizione essenziale il coinvolgimento e la concertazione con i soggetti istituzionali (Dipartimento per la programmazione, ASSR, Servizi farmaceutici degli Assessorati alla Sanità) e con le strutture e gli operatori sanitari periferici (ASL, Ospedali, Servizi farmaceutici territoriali);

*Dei 50 MdL assegnati al Dipartimento 10 sono stati attribuiti per l'istituzione e le attività dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (comma 11 art.68 della Legge 23 dicembre 1998 n.448).

d) in particolare il Programma sopra richiamato mira, in generale e nella

programmazione dei progetti specifici, a coordinare ed integrare le esperienze che negli ultimi anni si sono sviluppate a livello di alcune Regioni e di singole ASL. Queste esperienze hanno portato alla formazione di un insieme di competenze professionali che costituiscono
una risorsa particolarmente rilevante con cui interagire.

Sulla base di quanto previsto dalla legge è necessario procedere alla:

1. Stesura del presente documento circa le finalità, la strutturazione e le attività del Programma secondo quanto previsto dall'art.36 comma 14 della legge 23 dicembre 1997, n°449.

2. Istituzione di un comitato di coordinamento e di indirizzo.

3. Predisposizione di un bilancio preventivo per l'attività e il funzionamento del Programma in modo da impegnare in tempo utile il finanziamento (40 MDL di competenza del DVF e 50 MDL di competenza delle Regioni) previsto dalla legge per il 1999.

2. QUADRO DI RIFERIMENTO LEGISLATIVO ED ISTITUZIONALE

La definizione, le finalità, la strutturazione e i compiti del Programma sono coerenti con i principi ispiratori del PSN 1998-2000 e con la Riforma ter.

La definizione, le finalità, la strutturazione e i compiti del Programma, originano e tengono conto dell'attuale quadro di riferimento legislativo ed istituzionale. In particolare il
Programma, nelle specifiche attività in cui si articola (informazione sui farmaci, educazione sanitaria, farmacovigilanza, sperimentazione clinica, ricerche innovative), si ispira agli obbiettivi e agli indirizzi del PSN 1998-2000 e ai principi e alle norme della Riforma ter, in quanto:

accentua la funzione di coordinamento e di controllo del Ministero, come condizione necessaria ed essenziale per accompagnare la riforma in senso federalista, al fine di evitare che il processo di decentramento comporti il rischio di accessi differenziati alla assistenza sanitaria (Riforma ter-art.19 ter: "Federalismo sanitario, patto di stabilità ed interventi a garanzia della coesione e dell'efficienza del SSN ");

promuove livelli uniformi ed essenziali nell'ambito dell'impiego dei medicinali (Riforma ter art. 1: "Tutela del diritto alla salute, programmazione sanitaria e definizione dei livelli essenziali e uniformi di assistenza – comma n° 3 e comma n° 6);

favorisce l'efficacia, la appropriatezza e la efficienza allocativa delle risorse del settore farmaceutico (Riforma ter art. 1-vedi sopra- comma n° 7; art. n° 15 decies: "obbligo di appropriatezza"- PSN 1998-2000 parte seconda -le strategie per il cambiamento: i principi guida);

garantisce l'integrazione funzionale delle attività e dei dati raccolti con i sistemi informativi del Ministero (Dipartimento della Programmazione) e con l'Agenzia per i Servizi sanitari Regionali (PSN 1998-2000 parte prima: il sistema informativo);

riconosce come aree privilegiate di attività la continuità assistenziale ospedale-territorio e la cronicità come condizione esistenziale con cui convivere attivamente (PSN 1998-2000 parte prima 10 punti qualificanti – punto 7: aiutare a convivere attivamente con la cronicità; punto 8: percorrere le strade della integrazione socio-sanitaria);

incentiva e promuove attività di formazione e di ricerca, come parte integrante ed essenziale dell'intero Programma (Riforma ter art. 12 bis "ricerca sanitaria"- art. 16 bis: "formazione continua"; PSN 1998-2000 parte prima 10 punti qualificanti - punto 9: rilanciare la ricerca).

3 LOGICA E STRUTTURA GENERALE DELLE DIFFERENTI ATTIVITÀ DEL PROGRAMMA

Nella impostazione concettuale delle attività e nella definizione analitica del Programma, vi sono elementi comuni che garantiscono l'unitarietà complessiva del progetto:

a) **Innovatività legislativa-Risorse-Pianificazione delle attività.**

Le singole attività del programma hanno elementi comuni che garantiscono l'unitarietà del progetto

Anzitutto va riconosciuto che le disposizioni della Finanziaria '98 che rendono disponibili fondi e risorse, destinate allo sviluppo di attività mirate alla razionalizzazione e alla ottimizzazione qualitativa della spesa farmaceutica, attraverso iniziative e finanziamenti complementari a carico del DVF e delle Regioni, costituiscono una occasione particolarmente importante e del tutto innovativa nella legislazione italiana.

L'entità delle risorse (90 MDL di cui 40 a favore del DVF e 50 a favore delle Regioni) richiede una pianificazione ben articolata, così che il Programma operativo delle attività consenta un inquadramento complessivo e uno sviluppo duraturo delle diverse aree in cui si articola il settore farmaceutico.

E' dimostrato infatti (per esperienze formali condotte nei diversi paesi e nei differenti sistemi sanitari), che la probabilità di incidere in modo rilevante su un settore fortemente complesso (per l'estensione e l'eterogeneità degli interessi in gioco) e in cui sono presenti elementi di ambiguità (valore sanitario dei farmaci e contestuale bene di mercato), è strettamente legato alla capacità di coordinare (senza appesantimenti burocratici), strategie molto differenziate in funzione dei differenti obbiettivi perseguiti.

b) **Coinvolgimento ed interazione con i soggetti istituzionali, le strutture sanitarie , gli operati e i cittadini.**

E' d'altra parte noto che negli ultimi anni, pure in carenza di pianificazioni regionali e centrali, le iniziative che si sono sviluppate in Italia nel settore che rientra negli obiettivi dell'art. 36 - comma 17 della Finanziaria 1998, sono state numerose, talora molto qualificate e tali da costituire una risorsa imprescindibile rispetto a cui il Programma intende svolgere una funzione interattiva di coordinamento e ulteriore sviluppo (vedi punto 8 – Documenti di riferimento e bibliografie essenziali consultate).

c) **Il metodo formativo e le attività editoriali.**

L'approccio seguito ai fini educazionali e formativi è quello di non ricorrere alla metodologia classica della "docenza", ma di privilegiare invece tipologie di iniziative che coinvolgono i soggetti interessati in progetti di sorveglianza epidemiologica e di valutazione periodica del proprio "fare". L'obiettivo delle attività educazionali e formative (attraverso corsi – seminari – giornate di studio – incontri) è di costruire una massa critica di competenze e conoscenze, per diffondere la logica e le conoscenze della sorveglianza epidemiologica come denominatore comune del progetto.

d) **Dal monitoraggio dei farmaci alla attenzione ai problemi-patologie e alla sorveglianza epidemiologica delle popolazioni esposte all'impiego cronico dei medicinali.**

In generale e nelle specifiche attività del Programma si è cercato di sviluppare una attività orientata non specificamente o esclusivamente al farmaco ma alla strategia terapeutica ed assistenziale complessiva (di cui il farmaco è parte talora marginale), ai problemi-patologie sottesi all'impiego dei farmaci e alla sorveglianza delle popolazioni esposte cronicamente all'impiego dei farmaci.

e) Dal singolo centro alla rete culturale e all'Osservatorio-trasferibilità-cronicità-continuità assistenziale.

Una delle idee forti e degli obbiettivi strategici del Programma è quella di uscire dalla frammentarietà delle singole esperienze (centrali, regionali, periferiche - pur riconoscendone tutto il significato innovativo) per ridefinire un progetto complessivo in rete che coinvolga i soggetti istituzionali, le strutture e gli operatori sanitari periferici.
Un denominatore comune del Programma nelle sue differenti articolazioni è quello di garantire lo sviluppo di iniziative che mirino a stimare la trasferibilità delle conoscenze e delle iniziative, a verificare l'impatto nella pratica professionale quotidiana, con un interesse specifico a promuovere la continuità terapeutica e assistenziale ospedale-territorio e a prestare particolare attenzione alla "cronicità" come condizione esistenziale con cui convivere attivamente (vedi Piano Sanitario 1998-2000).

4. ATTIVITÀ SPECIFICHE

4.1 Informazione sui farmaci ed educazione sanitaria

4.1.1 Premessa

Un settore prioritario e particolarmente critico, in cui occorre predisporre una serie di interventi innovativi e riorganizzativi, è quella che riguarda **l'informazione sul farmaco**; è noto e documentato come in Italia esista un rapporto sbilanciato e asimmetrico, in cui un marketing (talora troppo aggressivo) finisce per influenzare in modo decisivo le abitudini prescrittive dei medici.

L'obbiettivo strategico è di promuovere una cultura critica **sui farmaci per garantire una dialettica seria in un settore largamente dominato e diretto da interessi di parte e logiche del mercato**

Vi è una mancanza oggettiva, (pur con lodevoli eccezioni), di una tradizione culturale che sappia contrapporre alla promozione, pur legittima, del mercato una informazione pubblica qualificata ed indipendente.

Si ritiene pertanto, urgente e necessario assumere alcune iniziative che consentano un riequilibrio del settore e permettano un dialogo diretto tra operatori sanitari, cittadini ed autorità regolatoria.

Quanto premesso può trovare concreta attuazione con la realizzazione di alcune iniziative di seguito riportate.

4.1.2 Istituzione di un Servizio di documentazione e informazione sui farmaci (SIF) presso il Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la Farmacovigilanza (DVF) e coordinamento di SIF indipendenti e "accreditati" (a livello regionale e di ASL).

Presso il DVF non esiste una struttura specificatamente dedicata per questa attività, né vi è una tradizione consolidata; le richieste di informazioni sui farmaci (telefoniche o scritte) arrivano in maniera scordinata dalle sedi e dagli Uffici più disparati delle Istituzioni e del Ministero o direttamente dagli interessati.

In molti casi le richieste non ricevono risposta, o le risposte vengono inviate con ritardi inaccettabili e lo stesso linguaggio burocratese utilizzato e il continuo ricorso a

Il Servizio di Informazione (SIF del Dipartimento e i SIF delle ASL come rete pubblica per promuovere l'appropriatezza e guidare il processo.

citazioni di leggi, commi e decreti rendono la risposta incomprensibile e non fruibile. Ciò alimenta nei cittadini frustrazione e un senso di distacco crescente nei confronti della Pubblica Amministrazione.

Presso il DVF va pertanto istituito , nell'ambito della Segreteria Scientifica della Direzione, un Servizio di Informazione sui Farmaci (SIF), orientato agli operatori sanitari, ai cittadini, alla opinione pubblica per raccogliere, filtrare e dare una risposta affidabile (telefonica, scritta, on-line), in modo da garantire un dialogo che, specie con i cittadini, si faccia carico dei "problemi" collegati con l'uso dei farmaci.

Il SIF (Servizio Informazione Farmaci) del DVF coordina e interagisce con i servizi di documentazione e informazione già esistenti (a livello regionale e delle ASL) avviando un processo di "accreditamento" attraverso l'ASSR, a fine di costituire una **rete pubblica** indipendente di informazione sui farmaci.

I SIF (Servizi Informazione Farmaci) delle ASL devono assicurare una informazione pubblica indipendente, promuovere un piano delle ASL per **l'appropriatezza** dell'impiego dei farmaci e degli interventi sanitari e verificare i contenuti e le modalità d'informazione svolte dalle Aziende produttrici.

Il DVF, avvalendosi dell'ASSR, definisce gli standards dei SIF, la disponibilità e la condivisione di strumenti adeguati (testi, riviste, banche dati, collegamenti in rete), assicura la verifica della qualità del servizio prestato e la capacità documentata di produrre o meno i risultati attesi .

4.1.3."Note-CUF": un progetto culturale e di comunicazione sulla appropriatezza delle presrizioni

Rimane fermo e indiscusso il carattere tecnico-scientifico delle note redatte dalla CUF; il progetto mira ad alleggerire il carico burocratico e gli aspetti puramente formali, a superare le tensioni e il dissenso oggi presenti, coinvolgendo i medici in un progetto culturale condiviso, per favorire l'appropriatezza delle prescrizioni.

I punti essenziali del progetto sono:

a) Riesame programmato delle note su base annuale

Fatti salvi i casi di urgenza motivata, il riesame delle Note da parte della CUF avviene in modo programmato su base annuale.

Per accentuare il carattere tecnico-scientifico delle Note, il riesame annuale deve prevedere per ciascuna Nota un commento esplicativo, accompagnato dalle referenze bibliografiche su cui è fondata la decisione della CUF.

Il provvedimento diventa esecutivo dopo un periodo definito dalla pubblicazione in G.U., per consentire un'adeguata informazione ai medici e ai farmacisti e al fine di evitare disagio ai pazienti.

Il riesame annuale (comprensivo del testo delle Note – del commento scientifico – delle referenze bibliografiche) è oggetto di una pubblicazione monografica del Bollettino di Informazione sui Farmaci del Ministero della Sanità, inviato a tutti i medici, farmacisti ed infermieri.

Nell'ambito del riesame va assicurato un confronto tra la CUF e la classe medica, per verificare preventivamente la applicabilità delle Note nella pratica clinica corrente.

b) Verifica dell'impatto e della trasferibilità delle note CUF nella medicina generale

Il DVF definisce un progetto per verificare sul campo la trasferibilità delle Note nella pratica quotidiana, per garantire un meccanismo di feed-back per il riesame periodico delle Note, per misurare l'impatto sulla pratica prescrittiva, sulla relazione medico-specialista e medico-paziente e per valutare l'appesantimento del carico gestionale.

c) Integrazione delle Note con linee-guida diagnostico-terapeutiche

Va garantita una coerenza di metodo e di contenuto tra le Note CUF e il programma nazionale per la elaborazione e l'implementazione delle linee guida, attraverso un lavoro di coordinamento tra ASSR, ISS, e CUF.

Il processo di contestualizzazione con la definizione delle linee guida, inserisce le Note-CUF in una cornice più complessiva, in cui risulta percepibile la coerenza con il percorso diagnostico-terapeutico e diventa visibile il contenuto strettamente scientifico, superando definitivamente interpretazioni di puro appesantimento burocratico o di limitazione dell'atto prescrittivo.

In particolare, considerati i tempi necessari per il riesame delle Note e per il processo in atto relativo al programma nazionale per l'elaborazione e l'implementazione delle linee-guida, è necessario assicurare una contestualità temporale delle due iniziative, con una edizione editoriale congiunta che consenta una lettura parallela e l'integrazione e la reciproca sinergia tra Note CUF e linee-guida.

d) Modalità di controllo dell'osservanza delle Note CUF

Va verificata e rivista la normativa sui controlli da effettuare da parte delle ASL sulla osservanza delle Note CUF da parte dei medici prescrittori.

La normativa (pur mantenendo le sanzioni) deve mirare non ad un mero controllo burocratico-fiscale, ma alla promozione della qualità e appropriatezza della prescrizione.

e) Continuità assistenziale ed integrazione ospedale-territorio

Le Note CUF costituiscono un buon indicatore della continuità esistente e della possibile integrazione tra la medicina ospedaliera-specialistica-territoriale .

Spesso le Note, all'atto della dimissione da parte di medici ospedalieri e nell'ambito della attività specialistica, sono sostanzialmente non conosciute e quindi disattese, finendo per introdurre forti elementi di tensione che si scaricano nel MMG, rendendo conflittuale il rapporto medico-paziente.

f) Le Note CUF e l'informazione da parte dei collaboratori medico-scientifici dell'industria farmaceutica

In passato (e sempre più nel futuro), le Note sono prevalentemente applicate a farmaci registrati con procedura comunitaria, il cui prezzo e la cui rimborsabilità sono oggetto di negozazione secondo quanto previsto dalle delibera CIPE 30 gennaio 1997. Ciò significa che le Note fanno parte del pacchetto contrattuale sottoscritto dalle Aziende produttrici e non possono poi diventare oggetto di scontro o di contro-informazione medico-scientifico da parte dei collaboratori nei confronti di medici ospedalieri e di medicina generale.

In questo senso le Note CUF possono diventare un buon indicatore della plausibilità e della tenuta di un **patto sull'informazione** tra il Ministero della Sanità e l'Industria Farmaceutica.

g) Corsi di comunicazione–formazione sulla appropriatezza delle Note-CUF

Sul modello di quanto attivato per la sperimentazione clinica, vengono organizzati dal DVF corsi specifici con l'obbiettivo di:

- spiegare la logica generale delle scelte operate dalla CUF, specie per quanto concerne le "Note" e la loro coerenza- continuità con le linee guida previste dal PSN;
- verificare la praticabilità e la trasferibilità delle note CUF e la loro capacità di impatto sulla pratica clinica corrente e di produrre o meno i risultati attesi.

Tali corsi, concordati dalle Regioni, sono rivolti a:

- medici medicina generale, specialisti, ospedalieri
- operatori sanitari responsabili di distretto
- responsabili di servizi farmaceutici regionali e aziendali.

4.1.4 Attività editoriali

In questo settore possono essere individuate tre iniziative concrete, per attivare il processo e dare un segnale rilevante a tutti i medici di medicina generale, specialisti ambulatoriali ed ospedalieri (337.000), ai farmacisti, pubblici e privati (60.000) e agli infermieri (253.000).

Bollettino di Informazione sul Farmaco (BIF) del Ministero della Sanità

Il BIF del Ministero della sanità è stato modificato rispetto alla tradizionale struttura editoriale ed è stato completamente rinnovato nei contenuti e nella veste grafica.

Le caratteristiche attuali del BIF sono:

- Periodicità:
  - bimestrale
- Contenuti:
  - profilo efficacia/rischio/costo dei farmaci
  - spiegazione delle scelte della CUF
  - comunicazioni del Dipartimento
- Obiettivi:
  - qualificare l'informazione medico scientifica
  - contribuire al miglioramento della pratica professionale del medico
  - avviare un processo di collaborazione e di dialogo con medici e farmacisti, per garantire la comprensione e la trasferibilità delle decisioni assunte e per superare il distacco, oggi esistente, tra gli organismi regolatori e il mondo della professione.

Italian National Formulary : traduzione e adattamento alla realtà italiana del British National Formulary (BNF).

Il BNF rappresenta il formulario commentato per i medici di medicina generale del NHS inglese; si tratta di una delle iniziative editoriali più conosciute, giunta alla sua 38^ edizione, e da tutti ritenuta di grande livello scientifico.
L'obbiettivo è di produrre l'edizione in lingua italiana del BNF, con aggiornamenti semestrali, assicurando una distribuzione capillare a tutti i medici e farmacisti.
L'iniziativa assume una valenza esclusivamente culturale, senza alcuna implicazione regolatoria: il testo tradotto non impegna in alcun modo gli aspetti amministrativi e normativi definiti dal Ministero, nel settore dei medicinali e per le singole specialità.
L'adattamento alla realtà italiana riguarda l'indicazione delle specialità in commercio, delle confezioni, dei prezzi, delle classi di rimborsabilità e delle Note-CUF.
La parte di traduzione del testo inglese del BNF e la parte di adattamento alla situazione italiana vengono differenziate da un diverso carattere.

Formulario del SSN

Può sembrare inverosimile, eppure non esiste una edizione "istituzionale" da parte del Ministero dei farmaci del SSN; tale compito è stato lasciato alla iniziativa privata; in particolare sono note e consolidate due iniziative (l'Informatore Farmaceutico edito da OEMF e il REFI edito da Farmindustria), che riportano elenchi in ordine alfabetico di nome commerciale delle specialità medicinali presenti sul mercato.
E' assolutamente prioritaria l'esigenza che venga editato il Formulario "istituzionale" del SSN organizzato per: classe terapeutica, principio attivo, Nota-CUF, prezzo e con indici, in ordine alfabetico, per specialità e per principio attivo.

Il Formulario del SSN costituisce lo strumento fondamentale, che deve stare abitualmente sul tavolo di ogni medico e farmacista, per poter valutare, nell'ambito delle differenti categorie terapeutiche e delle patologie ad esse correlate, la gamma dei principi attivi disponibili, la loro rimborsabilità, i dosaggi e le confezioni, le dosi-definite-die (DDD), i relativi prezzi e i farmaci di fascia C, quelli senza obbligo di prescrizione (SOP) e i medicinali da banco (OTC).
Tali parametri devono consentire al prescrittore una valutazione comparativa dei farmaci disponibili e dei costi di terapia per ciascuna categoria terapeutica omogenea.
Inoltre la classificazione ufficiale definita del Ministero, attraverso l'edizione del Formulario (ATC-DDD-Prezzi), consente ai Servizi di Farmacia Ospedaliera e ai Servizi Farmaceutici territoriali di acquisire un riferimento metodologico univoco, per garantire l'omogeneità dei dati e la comparabilità delle elaborazioni, ai fini della sorveglianza epidemiologica e dei controlli sulle prescrizioni.

4.2 Farmacovigilanza

4.2.1 Premessa

Le norme che regolano l'attività di Farmacovigilanza in Italia sono disciplinate dal DL 29 maggio 1991 n° 178, dal DL 30 dicembre 1992 n°541, dal DL 18 febbraio 1997 n°44, e dalla Circolare 24 settembre 1997, n°12.
Senza voler entrare in una disamina di merito degli aspetti normativi, ma volendo cogliere le questioni di fondo, si può affermare che:

- La Farmacovigilanza, nella normativa vigente, è regolamentata come una funzione a prevalente carattere burocratico-fiscale, finalizzata a un processo di notifica obbligatoria, con un pesante assetto sanzionatorio che prevede (in caso di violazione) ammende e perfino l'arresto fino a 6 mesi per i responsabili dell'AIC, medici, farmacisti, sanitari e legali rappresentanti delle ASL e delle Direzioni Sanitarie.

- In particolare, la circolare del 24 settembre 1997 n°12, prevede per il flusso delle segnalazioni di Farmacovigilanza un sistema informatico (con password- help desk, software di rete , posta elettronica), che al momento risulta virtuale e che non ha creato una reale interconnessione con il mondo reale dei medici, dei farmacisti, delle regioni e delle industrie e soprattutto non ha incrementato il processo di segnalazione di reazioni avverse.

Si impone pertanto come necessaria e imprescindibile la riscrittura di un progetto di farmacovigilanza che traduca nelle norme, con un linguaggio comprensibile, la metodologia e le conoscenze circa la sorveglianza epidemiologica delle reazioni avverse da farmaci e più in generale del rapporto rischio-beneficio dei trattamenti farmacologici e terapeutici.

4.2.2 Criteri di riferimento per una strategia di Farmacovigilanza orientata in senso epidemiologico

Per la definizione di un programma di Farmacovigilanza affidabile sul piano tecnico-scientifico, in grado di coinvolgere i medici e i farmacisti in un progetto condiviso e interattivo, restituendo alla funzione regolatoria del DVF un ruolo di credibilità nel contesto della comunità scientifica e degli organismi dell'EMEA, è necessario condividere alcuni principi di fondo.

a) La segnalazione delle reazioni avverse da farmaci non può essere considerata come una funzione puramente regolatoria o una disciplina indipendente o autonoma, ma deve rientrare in una strategia complessiva di sorveglianza epidemiologica del rischio-beneficio dei farmaci e più in generale delle strategie assistenziali.

b) Assegnare la Farmacovigilanza ad una strategia complessiva significa che fanno parte integrante della definizione e del progetto gli studi e i dati di farmacoutilizzazione e l'insieme delle statistiche (prescrizioni-ospedalizzazioni-registri), che costituiscono il "denominatore" essenziale per valutare la rilevanza e l'impatto sui pazienti esposti agli effetti collaterali e tossici dei farmaci.

c) Le reazioni avverse da farmaci sono una delle espressioni del rapporto beneficio-rischio, che richiedono di attivare e condurre un programma di sorveglianza con tecniche e metodi complementari; la sorveglianza sui farmaci non può prescindere o essere separata dalla valutazione dei problemi e dalle patologie che sono correlate con l'impiego dei medicinali.

4.2.3 Dalla sorveglianza delle reazioni avverse al monitoraggio degli esiti e degli eventi

La prevenzione primaria e secondaria (specie in campo cardiovascolare) e le condizioni di cronicità (per le popolazioni esposte a trattamenti cronici), costituiscono oggi uno dei settori più critici della medicina, in cui l'effetto di un trattamento farmacologico va valutato assumendo come indicatore la sorveglianza complessiva degli esiti (Outcome-Research); costituisce parte integrante del programma di farmacovigilanza il monitoraggio per fasce di età (pediatria-gravidanza-grandi anziani);

Le esperienze di altri paesi con più lunga tradizione in questo settore documentano, in modo inequivocabile, che i medici sono tanto più attenti e collaborativi nelle segnalazioni spontanee, quanto più sono coinvolti in programmi complessivi di sorveglianza epidemiologica del processo prescrittivo ed assistenziale.

4.2.4 Attività e progetti di ricerca in Farmacovigilanza

Si possono identificare alcune strategie principali, che non devono essere intese come "moduli chiusi" ma come settori complementari a cui far corrispondere uno o più progetti specifici, da condurre sulla base di protocolli formali.

a) Attivazione di una rete culturale ed informatica dei servizi di farmacovigilanza delle ASL collegata con il Ministero e le Regioni .

b) Progetti orientati alla medicina generale

Sorveglianza prospettica, con gruppi di MMG, per un periodo limitato di tempo, per definire l'incidenza (quali-quantitativa) delle situazioni che sembrano suggerire e/o imporre dei

cambiamenti alla terapia farmacologica a causa di effetti indesiderati, inefficacia, scarsa compliance, ecc.
In tal modo è possibile avere da un lato i denominatori di problemi (le situazioni in cui si cambia la terapia) e i numeratori di effetti collaterali (pazienti con reazioni avverse) "veri"; dall'altro un gruppo importante di MMG sensibilizzati e formati.

Attivazione intensiva, in alcune aziende e in un campione di medici di Medicina Generale (MMG), come fase sperimentale e dopo adeguata stimolazione, del sistema delle segnalazioni spontanee, per verificare quanto rende effettivamente il sistema, per valutare la resa entro circa 6 mesi e ri-pianificazione a livello più allargato (magari con le modifiche opportune) del processo.

c) Sorveglianza orientata a gruppi di pazienti - popolazione

Analisi della sicurezza dei farmaci nella popolazione anziana (≥70 aa) attraverso: la registrazione delle ammissioni ospedaliere per patologia indice (es. fratture/cadute; confusioni "mentali"; emorragie; complicanze da scompenso…) da valutare rispetto ai profili di uso/prescrizione di farmaci.

Valutazione trasversale periodica, con i MMG, della prevalenza quali-quantitativa di pazienti con "problemi da farmaci".

d) Sorveglianza orientata ad "eventi" - problemi

Registro (= Sorveglianza prospettica) degli **eventi clinici gravi e rari** che necessitano dell'ospedalizzazione, o che si verificano nella medicina generale, per i quali si sospetta o si vuole verificare un'eventuale implicazione del/i farmaco/i (es. insufficienza renale acuta; epatiti non virali; discrasie ematiche gravi non legate a patologie in atto;…).

e) Sorveglianza orientata a gruppi di farmaci

Sorveglianza mirata ad un gruppo di farmaci , sia a livello ospedaliero che territoriale. Si propone la psicofarmacologia, con "moduli" specificamente orientati a :

- pazienti psichiatrici (con particolare attenzione a quelli in trattamento con i neurolettici);
- profilo d'uso di antidepressivi;
- gestione ansia/insonnia (beneficio/rischio; dipendenza; …)

4.2.5 Attività editoriali

Secondo la logica generale esplicitata al punto 3.c del presente documento, le iniziative editoriali nel settore della farmacovigilanza prevedono:

- l'edizione (trimestrale) e l'invio a tutti i medici (MMG, specialisti ambulatoriali, ospedalieri - 337.000) e a tutti i farmacisti (privati, pubblici, ospedalieri – 60.000) e agli infermieri (53.000), di un **Bollettino** di Farmacovigilanza, per mantenere vivo il dialogo e il coinvolgimento, per divulgare e far conoscere la logica e la metodologia della sorveglianza epidemiologica nel settore dei farmaci.

- la redazione di un **rapporto annuale** su iniziative, progetti e risultati della farmacovigilanza in Italia.

4.2.6 Attività educazionali e formative

Secondo la logica generale esplicitata al punto 3.c del presente documento, l'attività educazionale e formativa prevede la effettuazione di corsi, d'intesa con le Regioni, sui concetti generali e sulla metodologia di base, assolutamente privilegiando l'attivazione di attività e progetti concreti (v. punto 4.2.3), nell'ambito dei quali garantisce anche una formazione più mirata in termini sia di contenuti che di approcci metodologici.

4.3. Sperimentazione clinica

4.3.1 Premessa

Questo capitolo del Programma riferito alla sperimentazione clinica risulta coerente con la norma generale (art. 36, comma 14 della legge 23 dicembre 1997, n. 449) in quanto le funzioni di farmacovigilanza e di

sorveglianza sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali, devono essere considerati estesi anche alla fase pre-registrativa della sperimentazione clinica.
In particolare i tre decreti ministeriali-18 marzo 1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici" –18 marzo 1988 "Modalità di esenzione dagli accertamenti sui medicinali nelle sperimentazioni cliniche" –19 marzo 1998 "Riconoscimento della

idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali" – e l'art. 12 bis della Riforma ter "Ricerca sanitaria", in particolare i commi 9 e 10 –hanno profondamente rinnovato la normativa sulle sperimentazioni cliniche, con la istituzione dei comitati etici locali cui è demandato il compito della autorizzazione e della valutazione congiunta (etica e scientifica) dei protocolli di sperimentazione clinica.

4.3.2 Il contesto scientifico-culturale-organizzativo

Al di là degli aspetti normativi è necessario riassumere i punti chiave di questo processo di trasformazione (assai rilevante ma anche potenzialmente a rischio) per le differenti implicazioni scientifiche-culturali-organizzative che ne derivano:

- I Comitati Etici (C.E.) locali: il nuovo modello autorizzativo .

  Il nuovo quadro normativo che promuove un sostanziale decentramento di responsabilità e funzioni, affida un ruolo assai rilevante ai comitati etici locali e ne fissa le direttive per l'istituzione e il funzionamento: va comunque evitato il rischio che l'enfasi posta sugli aspetti procedurali porti ad uno stravolgimento della natura stessa dei Comitati che potrebbero diventare commissioni di puro controllo burocratico.

  I Comitati devono promuovere l'informazione dei soggetti coinvolti, sollecitando la presa di coscienza della urgenza sociale della valutazione della rilevanza e del senso delle ricerche, stabilendo una effettiva comunicazione tra società e mondo della ricerca, evitando di restringere il dibattito o, peggio, diventando essi stessi strumenti di sollecitazione dell'adesione dei cittadini-pazienti alle decisione già prese dagli esperti.

  L'arretrato e i ritardi accumulati negli anni dalla Pubblica Amministrazione sono stati di fatto normalizzati, per cui i tempi e le procedure per l'ottenimento dell'atto di notorietà e della valutazione del protocollo sono sostanzialmente in linea con gli altri paesi, garantendo all'Italia condizioni di competitività sul piano della ricerca.

  Vanno assicurate le condizioni formative e culturali per la realizzazioni dell'obiettivo che determina la natura dei Comitati Etici e cioè l'integrazione nella valutazione dei protocolli degli aspetti scientifici e degli aspetti etici e la realizzazione della caratteristica costitutiva di una autentica istanza etica, cioè l'indipendenza.

- La sperimentazione clinica in Medicina Generale e la Fase IV

Il processo di cambiamento in atto esige il completamento della normativa attuale, prevedendo la partecipazione dei medici di medicina generale alla fase III della Sperimentazione Clinica come condizione da acquisire e come parte integrante del processo.

Vi è un crescente consenso nel ritenere che la logica e la metodologia della ricerca post-marketing, costituiscono una fase diversa (anche se strettamente complementare), rispetto al modello della sperimentazione clinica controllata e randomizzata (RCTs) di Fase II e III.

I contesti dei RCTs rispetto alle condizioni di routine clinica nella fase post-registrativa (Fase IV), sono tali e così diversi (per dimensione della popolazione esposta, per durata del trattamento, per dosaggio, per presenza-assenza di patologie concomitanti, per esclusione-inclusione di altri farmaci ecc.), da poter modificare profondamente il profilo di beneficio-rischio dei farmaci originato dai RCTs.

Ne deriva che le Fasi pre e post-registrative richiedono un approccio metodologico completamente diverso; nel primo caso (RCTs) orientato alla dimostrazione dell'efficacia, nel secondo caso alla verifica sul campo della trasferibilità dei risultati e degli esiti (Outcome-Research) – vedi in particolare le referenze bibliografiche n. 28-29-30.

Vi è pertanto l'urgenza di aprire e concludere un dibattito e un confronto tra i differenti soggetti (Ministero-CUF-Comitati Etici-Centri di ricerca- MMG-Farmindustria – Società Scientifiche) per definire gli obbiettivi, il senso, la metodologia e i contenuti della fase IV post-marketing.

4.3.3 L'istituzione dei registri e dell'Osservatorio Nazionale delle sperimentazioni cliniche

L'art.7 del D.M. marzo 1998 prevede che presso il DVP vengano istituiti:

a) Il registro dei comitati etici (CE)
b) Il registro dei giudizi di notorietà dei medicinali di non nuova istituzione
c) Il registro delle sperimentazioni.

Inoltre verranno istituiti:

d) Il registro dei centri privati autorizzati alla sperimentazione
e) Il registro delle ispezioni di buona pratica clinica (GCP).

A sua volta la Riforma Ter, al comma 9, art.12-bis (Ricerca Sanitaria), nel dare fondamento giuridico primario ai Comitati Etici, affida alle Regioni la disciplina della organizzazione e del funzionamento degli stessi.
Per cogliere appieno il significato del "Registro" ed dell"Osservatorio" e per sciogliere interpretazioni fuorvianti e possibili ambiguità terminologiche è necessario precisare quanto segue:

Il Registro dei comitati etici consente di acquisire l'elenco, di definire la mappa e di assicurare il controllo della istituzione e degli atti dei Comitati Etici istituiti secondo le norme previste dalla legge.

L'obiettivo di fondo sotteso alla istituzione dei registri è l'attivazione di una rete informatica e culturale dei Comitati Etici, che partecipano collegialmente al progetto della ricerca clinica in Italia, assicurando un contatto e un dialogo interattivo, avendo ciascun comitato la visibilità dell'intero progetto e l'accesso ai dati di ritorno, in modo che ciascun C.E. (anche il più piccolo) si senta parte integrante di una struttura collettiva e quindi elemento essenziale per l'Osservatorio.

L'Osservatorio delle sperimentazioni cliniche deve quindi costituire lo strumento per garantire una sorveglianza epidemiologica della ricerca clinica in Italia e per rispondere, in maniera concreta, alle questioni di fondo e alle domande essenziali che il SSN deve porsi, per guidare un processo così strategico ai fini assistenziali e così rilevante per gli aspetti etici e di diritto dei pazienti.

Vi sono almeno 10 domande fondamentali a cui l'Osservatorio deve rispondere:

1. Il senso e la direzione della sperimentazione clinica in Italia.

2. La coerenza e il contributo della ricerca clinica in Italia rispetto al 5° accordo quadro (5th Framework research) per la ricerca a livello europeo ed internazionale.
3. Il rapporto esistente tra i bisogni di ricerca e la ricerca praticata (specie per le patologie croniche).
4. La rilevanza delle differenti sperimentazioni cliniche, in rapporto alla plausibilità della ipotesi investigata e allo stato delle conoscenze e delle terapie disponibili.
5. I farmaci che si sperimentano e le patologie oggetto di ricerca.
6. I processi decisionali dei comitati etici che esprimono valutazioni diverse sugli stessi protocolli.
7. La valutazione dei contenuti e delle modalità di formulazione del consenso informato.
8. La rilevanza delle sperimentazioni in rapporto alle fasce di età (bambini, adulti, anziani).
9. Quali sono gli sperimentatori e le strutture pubbliche e private in cui si sperimenta.
10. Il confronto e l'interazione tra la componete "laica" e non "laica" all'interno dei comitati.

4.3.4 Attività editoriali

Le iniziative editoriali nel settore della sperimentazione clinica prevedono:

- l'edizione (trimestrale) e l'invio a tutti i comitati etici e alle Regioni di un **Bollettino** sulle sperimentazioni cliniche, per mantenere vivo il dialogo e il coinvolgimento, per divulgare e far conoscere la logica e la metodologia della ricerca, per un aggiornamento normativo in materia e per divulgare i risultati dei registri e dell'Osservatorio Nazionale delle sperimentazioni cliniche.
- la redazione di un **rapporto annuale** su iniziative, progetti e risultati della sperimentazione clinica in Italia con particolare riferimento ai dati elaborati dall'Osservatorio.

4.3.5 Attività educazionali e formative

Secondo una iniziativa in atto vanno proseguiti e completati i corsi con i Comitati etici sulla sperimentazione clinica, sui concetti generali e sulla metodologia di base, assolutamente privilegiando l'attivazione di attività e progetti concreti nell'ambito dei quali garantire anche una formazione

più mirata in termini sia di contenuti che di approcci metodologici. Infine deve essere prevista la formazione degli ispettori di Buona Pratica Clinica, secondo il più avanzati orientamenti a livello Europeo e Statunitense..

4.4 Ricerche innovative

4.4.1.Premessa

Coerentemente con quanto previsto dall'art. 36, comma 14, della legge 23 dicembre 1997, n. 449, specifiche e qualificate iniziative devono essere assunte **sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei farmaci** anche dopo la loro registrazione e quindi nella pratica clinica di ogni giorno che interessa milioni di soggetti.
A seguito di recenti approvazioni registrative da parte dell'EMEA (con valore terapeutico talora marginale e discutibile), del voto contrario su alcune decisioni di una parte consistente di membri del CPMP, del ritiro "precoce" dal mercato di farmaci approvati con procedura centralizzata, a causa di reazioni gravi e fatali, si è aperto nel mondo scientifico un ampio dibattito, su alcuni punti particolarmente critici (per avere un primo orientamento sui problemi aperti e sulle differenti posizioni v. in particolare le referenze bibliografiche n. 20-26):

- Le pressioni del mercato e le decisioni delle Agenzie regolatorie, stanno "accelerando" i tempi per l'approvazione e la commercializzazione dei farmaci: ma ciò sta ponendo un problema assai critico in termini di sanità pubblica sulla "rilevanza" e sul "profilo di sicurezza clinica" dei farmaci registrati a livello europeo.

- La registrazione (e l'eventuale rimborsabilità) di un farmaco non chiude il processo regolatorio e tanto meno la fase conoscitiva: alcuni farmaci anche dopo la registrazione, devono essere classificati "under – research" e la immediata fase post registrativa deve essere considerata "controlled – release" per originare conoscenze ulteriori circa la trasferibilità, le valutazioni di esito, la definizione del ruolo relativo di un farmaco rispetto alla strategia assistenziale complessiva (v. il recente dibattito riportato su JAMA e BMJ-vedi referenze 24-25-26-27-28-29-30).

4.4.2 Obbiettivi generali

- L'obiettivo generale di fondo è quello di contribuire a favorire lo sviluppo di **studi pubblici** sull'impiego di medicinali nella fase post-registrativa, che risultino rilevanti sia in termini di sanità, che di spesa a carico del SSN.
- Le conoscenze sui farmaci originate nella fase pre-registrativa, hanno necessità di essere verificate circa la loro trasferibilità nella pratica clinica reale, un rapporto agli esiti sulla storia culturale della malattia (Outcome-Research), secondo la logica e la metodologia riportate al punto 4.3.2.
- In questa prospettiva si assume una area modello, con un protocollo formale di ricerca che viene riportato nell'allegato 1:

Epatite C: progetto di ricerca orientato ad una patologia espressione di una popolazione ad alto carico di morbi-mortalità, con terapie potenzialmente risolutive, a costo assai elevato, da valutare in termini di trasferibilità di linee guida e di esito nel lungo periodo.

5. ISTITUZIONE DEL COMITATO DI COORDINAMENTO E DI INDIRIZZO

Contestualmente alla definizione del Programma viene nominato un Comitato di coordinamento e di indirizzo, per definire le priorità e il piano generale delle attività e per garantire il coinvolgimento e la interazione con i soggetti istituzionali, le strutture sanitarie regionali e periferiche, e gli operatori sanitari.
Il Comitato è costituito da:

a) Presidente del Comitato

b) Rappresentanti:
- Servizi farmaceutici regionali
- ASSR
- ISS
- Responsabile dell'Osservatorio presso il Dipartimento
- Dipartimento Programmazione
- Dipartimento Prevenzione
- Commissione spesa

- Servizi farmaceutici delle ASL
- Medici di medicina generale
- Medici ospedalieri
- Federfarma-Assofarm
- Dirigenti del DVP
- Attività infermieristiche

c) Segreteria tecnico-scientifica

6. CONTINUITÀ DEL PROGRAMMA CON LE ATTIVITÀ DELLE REGIONI

Le linee di attività, i progetti e le iniziative definite nel presente Programma, devono trovare una continuità a livello delle Regioni, valorizzando le funzioni di indirizzo e coordinamento del Comitato previsto al punto 5, al fine di evitare che i 50 MDL di competenza delle Regioni vengano utilizzati per finanziare attività o settori inpropri rispetto a quanto definito dalla Legge e da quanto esplicitato nelle linee direttive del Programma

7. FINANZIAMENTO E BILANCIO DI PREVISIONE 1999

Il DVF può avvalersi in misura non superiore a 40 miliardi di lire, delle disponibilità di cui all'art.36, comma 14, della legge 27 dicembre 1997, n°449.

Nella tabella 1 vengono indicati distintamente per il **funzionamento** e le **attività** del Programma i contenuti specifici e la spesa prevista per l'anno 1999.

8 DOCUMENTI DI RIFERIMENTO E BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE CONSULTATA

Il contesto e le basi tecnico-scientifiche da cui origina l'Osservatorio.

Nella stesura del presente documento sul Programma e delle differenti parti in cui si articola, si è cercato di tener conto e di dare indicazioni dei documenti e delle principali referenze bibliografiche che sono state consultate, per offrire la possibilità di meglio identificare il contesto e le basi tecnico-scientifiche, da cui originano le proposte formulate in ordine alle finalità, alla

strutturazione e alle attività del Programma.

1. Testi e volumi

1) Tognoni G. Laporte JR. Epidemiologia del Farmaco. Anno XX n°1 Gen-Mar 1984.

2) Pharmacoepidemiology. ISHP (Italian Society of Hospital Pharmacy) and ESCP (European Society of Clinical Pharmacy). Verona-Giugno 11-13 1991.

3) Nordic Statistics on Medicine 1978-1980. Nordic Drug Index with classification and defined daily dose Drug Utilization studies. Laporte-Tognoni.

4) Nordic Statistics on Medicine 1978-1980. Guideline for ATC classification.

5) Caffari B. Raschetti R. Maggini M. Progetto VIDEOFAR: le basi dati farmaci per i sistemi di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche. Rapporti ISTISAN 1989/13.

6) Cineca. Gruppo Gestione ed Analisi dell'Informazione. Progetto Arno. Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica. Rapporto 1995-1996; Rapporto 1996-1997.

7) Vaccheri A. Castelvetri C. Rapporto sulla prescrizione di farmaci in Emilia Romagna 1996-1997 e dati preliminari 1998. Marzo 1999.

8) CERGAS. Osservatorio Farmaci. Report annuali n°1-3. Marzo 1997-1998.

9) CRESA. Il controllo della spesa farmaceutica attraverso l'analisi del comportamento prescrittivo del medico di base. Rapporto finale (dati on file non pubblicati). Maggio 1997.

10) Studio interregionale sul consumo di farmaci. La Prescrizione Farmaceutica in 13 Regioni Italiane per l'anno 1997: Volumi prescrittivi, Spesa lorda e Graduatorie per principi attivi. 29 aprile 1999.

11) Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Commitee (PABC) – Australia Commonwealth department of human services and health, novembre 1995

12) Le prescrizioni farmaceutiche convenzionate in 9 Regioni italiane : variazioni quantitative e qualitative 1994-1995. Spesa per beni e servizi del SSN nel 1995: sintesi dell'indagine ASSR. Rivista di Studi e Ricerche sui Servizi Sanitari Vol I , Suppl n°1 Giugno 1997. Drug Utilization studies. Laporte-Tognoni.

13) Analysing and monitoring the pharmaceutical sector in Europe: need for concerted action; WHO/EURO Programme for Pharmaceuticals. EURO-Medicines and CEE-Medicines. Rome, 27 May 1999. Drug Utilization studies. Laporte-Tognoni.

14) Austrian Health Institute. Pharmaceuticals, Market Control in Nine European Countries. Vienna, November 1998.

15) Rapporto sui consumi di farmaci di fascia A, B, C per gli anni 1997 e 1998. Dipartimento per la valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza. (Dati non pubblicati). Drug Utilization studies. Laporte-Tognoni.

16) Traversa G., Raschetti R., Magrini N., Montanaro N. I cambiamenti nell'uso dei farmaci in Italia. In: Geddes M e G Berlinguer, eds. La salute in Italia. Rapporto 1998, coniugare risparmio e qualità. EDIESSE, 1998; 233-59.

17) Il Governo della Sanità. Atti della prima conferenza annuale su "Innovazione e Regolamentazione dei Mercati", Angeli Editore, 1999.

18) NICE: National Institute for Clinical Excellence. In: A First Class Service: quality in the new NHS. London, April 1999.

2. Referenze bibliografiche

1) GIFC Numero monografico di farmacoeconomia. Vol 7 n°3 Luglio-Settembre 1993.

2) GIFC Numero monografico sulle DDD (Defined Daily Dose) Vol 3 n°3 Luglio-Settembre 1989.

3) Traversa G., Caracciolo B., Da Cas R., Rossi A., Raschetti R. Politiche di compartecipazione, modelli di prontuari terapeutici e livelli d'uso dei farmaci efficaci. Prospettive sociali e sanitarie.1998; 2: 16-21.

4) Terzian E. Tognoni G. Un contesto epidemiologico per i farmaci essenziali. Ricerca e Pratica n°33. Mar-Giu 1990.

5) Tognoni G. Migliorare le prescrizioni in medicina di base: un punto di vista antitetico. Ricerca e Pratica n°19 .Gen-Feb 1988.

6) Tognoni G. Cultura e politica dei farmaci. Ricerca e Pratica n°23. Sett-Ott 1988.

7) Autori vari. L'uso dei database in medicina generale. Ricerca e Pratica. Gen-Feb 1999

8) Raschetti R. Maggini M. Spila Alegiani S. Taroni F. Modelli di analisi delle attività di prescrizione farmaceutica in medicina di base. GIFC 1989; 3: 169-178.

9) Les références médicales opposables (RMO) applicables en 1997, Prescrire 17, 508-523, 1997.

10) Freemantle N. Bloor K.: Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure. I: influencing patients. BMJ. 312, 1469-1471,1996.

11) Freemantle N. Bloor K.: Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure. II: influencing doctors. BMJ 312, 1525-1527, 1996.

12) Freemantle N. Bloor K.: Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure. III.:regulating industry. BMJ. 313, 33-35, 1996.

13) Harrison A. Dixon J. New B. Judge K. Founding the NHS. Is the NHS sustenaible. BMJ: 1997; 314, 296-8.

14) Pharma Pricing Review: Lies, Damned Lies and Statistics on Pls? (Part1); 2: 236-9 1997.

15) "Le evidenze negate". A cura del Dipartimento per la valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza del Ministero della Sanità, in risposta al documento di Farmindustria intitolato "Le opportunità terapeutiche negate". ASI Anno 6 ; 22 giugno 1998.

16) Maggini M. Salmaso S. Spila Alegiani S. Caffari B. Raschetti R. Epidemiological use of drug prescriptions as markers of disease frequency: an Italian experience. J. Clin. Epidemiol. 1991; 44: 1299-1307.

17) Tognoni G. Per una informazione con radici epidemiologiche. Inf. Farm. 1997; 21:93-4". Drug Utilization studies. Laporte-Tognoni..

18) Tognoni G. Informazione sui farmaci e piano sanitario nazionale. Inf. Farm. 1998; 22:85-7.

19) Abbasi K. Herxheimer A.The European Medicines Evaluation Agency:open to criticism. BMJ 1998; 317:898-900.

20) Sauer F. European Medicines Evaluation Agency is ahead of national licensing authorities. BMJ 1998; 317:1078.

21) Dent THS. Hawke S. Too soon to market: doctors and patients need more information before drugs enter routine use.BMJ 1997; 815:1248-1249.

22) Horton R. Smith R. Time to register randomised trials. BMJ 1999; 319: 865-866.

23) Abraham J. Lewis G. Harmonising and competing for medicines regulation: how healthy are the European Union's systems of drug approval? Social Science & Medicine 1999;48:1655-1667.

24) Freemantle N. Mason J. Not playing with a full DEC: why development and evaluation committee methods for appraising new drugs may be inadequate. BMJ 1999; 318:1480-1482.

25) Friedman MA & al.The Safety of Newly Approved Medicines. JAMA 1999; 281:1728-1734.

26) Wood AJJ. The Safety of New Medicines. JAMA 1999; 281:1753-1754.

27) Time to register randomized trials. BMJ: 319, 865-6, 1999.

28) B.Haynes. Can it work? Does it work? Is it worth it? BMJ: 319, 652-3, 1999.

29) Bucher H. C. et al. Users' Guides to the Medical Literature XIX. Applying Clinical Trial Results A. How to Use an Article Measuring the Effect of an Intervention on Surrogate End Points. JAMAA 282-771-8, 1999.

30) Drug utilization studies. J.R. Laporte, G.Tognoni. WHO, 1996.

ALLEGATO 1

1.EPATITE C-RIBAVIRINA

Introduzione

La storia naturale dell'epatite cronica C può essere sintetizzata in tre fasi: **1.** Epatite cronica propriamente detta, con un grado variabile di attività necroinfiammatoria (grading) e di fibrosi (staging), della durata media di uno o due decenni, asintomatica o con sintomi non specifici (1, 2). **2.** Cirrosi compensata, con fibrosi estesa e distorsione della struttura del fegato, che in uno o due decenni si sviluppa nel 20-30% dei casi di epatite cronica (2) e che dal punto di vista dei sintomi è assai simile alla prima; da questa fase il 5- 10% dei pazienti/anno sviluppano complicanze della cirrosi (3, 4, 5), la cui comparsa segna il passaggio alla terza fase. **3.** Una fase finale, di cirrosi con complicanze (che includono il carcinoma epatocellulare, HCC), caratterizzata da una grave compromissione della qualità di vita e conclusa dall'exitus dopo una durata media (in assenza di trapianto) di circa 2 anni (4).

Durante la prima fase di malattia il trattamento con Interferon (IFN) ottiene una negativizzazione di HCV-RNA sostenuta (cioè persistente a tempo indefinito se mantenuta per 6 mesi dopo la fine del trattamento) nel 10-20% dei casi, associata a normalizzazione di ALT e seguita –molto più lentamente- a normalizzazione o spiccato miglioramento delle lesioni istologiche (6,7,8). Molto meno frequente e di incerto beneficio clinico è la risposta favorevole all'IFN nella cirrosi compensata (9), mentre gli effetti sfavorevoli del farmaco escludono la prospettiva di trattamento nella terza fase (9).

Questi dati suggeriscono che la negativizzazione post-IFN della viremia sostenuta per almeno 6 mesi è un convincente end point surrogato della progressione in cirrosi dell'epatite cronica C; a sua volta la progressione in cirrosi è sicuramente il passaggio decisivo nella storia naturale dell'epatite cronica C, non più reversibile e predittivo di complicanze gravi ed exitus, che di fatto non si manifestano in assenza di cirrosi (2).

1. Niederau C & al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. Hepatology 1998; 28: 1687-95

2. Pagliaro L & al. Natural history of chronic hepatitis C. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 28-44

3. Fattovich G & al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis Type C:
a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463-72

4. D'Amico G & al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31: 468-75

5. Ginès P & al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors.
Hepatology 1987; 7: 122-8

6. Reichard O & al. Two-year biochemical, virological and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to Interferon alfa-2b treatment. Hepatology 1995; 21: 918-22

7. Lau DT-Y & al. 10-year follow-up after Interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. Hepatology 1998; 28: 1121: 7

8. Marcellin P & al. Long-term histologic improvement and loss of detectableintrahepatic HCV-RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to Interferon alfa therapy. Ann Intern Med 1997; 127: 875-81

9. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. J Hepatol 1999; 30: 956-61.

Trattamento con IFN più Ribavirina: sintesi delle evidenze

La Ribavirina è un nucleoside antivirale largamente sperimentato nella terapia dell'epatite cronica C. In monoterapia riduce moderatamente ALT e le lesioni istologiche senza modificazioni dell'HCV-RNA in circolo; la risposta si esaurisce alla sospensione del farmaco (DiBisceglie AM & al. Ann Intern Med 1995; 123: 897-903; Dusheiko G & al. J Hepatol 1996; 25: 291-8). Per queste ragioni la Ribavirina non è raccomandata per il trattamento dell'epatite cronica C (1).

E' invece ben dimostrato da più trials controllati e randomizzati che, **rispetto all' Interferone alfa-2b da solo, la combinazione IFN più ribavirina ottiene risposta risposta virologica sostenuta, con normalizzazione di ALT e miglioramento dell'attività necroinfiammatoria istologica. Le percentuali di risposta virologica relative al trattamento con solo Interferone sono le seguenti.**

- da 2 a 5 volte più elevate in pazienti mai trattati ("naif") 1; (2-6; tabella 1);
- circa 9 volte più elevate (7; tabella 2) in pazienti "relapsers, cioè con ricomparsa della viremia e di iper-ALT dopo risposta favorevole a un trattamento con IFN;
- Nei due trials maggiori (3, 4) in pazienti "naif" sono stati identificati con analisi multivariata i fattori predittivi della probabilità di risposta terapeutica di cui i pricipali sono, in ordine di significatività statistica: genotipo diverso dal genotipo 1; viremia uguale o inferiore a 2 milioni di copie/ml; assenza di cirrosi o di fibrosi intralobulare. Nei pazienti con predittori sfavorevoli (genotipo 1, viremia > 2 milioni di copie, presenza di fibrosi severa) le percentuali di risposta sono più elevate se il trattamento non si ferma a 24 settimane ed è protratto per 48 settimane (v tabelle 5 e 6 del documento EMEA, qui inserite come tabelle 2 e 3);
- Nei pazienti "relapsers" (7) una valutazione non multivariata segnalava come fattori predittivi di risposta il genotipo non-1 e la viremia inferiore a 2 milioni di copie/ml;
- Nei pazienti "non-responders" a un primo trattamento con IFN, la risposta a un ritrattamento con o senza ribavirina è assai raramente positiva (9); nell'unico, piccolo trial randomizzato pubblicato nessun paziente ebbe risposta sostenuta (10; tabella 4). La posizione espressa dalla Consensus Conference EASL è la seguente: "there are no clear data to indicate that retreatment [with IFN plus Ribavirin] will be beneficial [in non responders];
- L'effetto sfavorevole più frequente della Ribavirina è l'anemia, dovuta ad iperemolisi e ad inibizione degli stadi finali di maturazione eritrocitaria (AHFS 1999: 549). Le percentuali di pazienti che devono sospendere o

ridurre le dosi dell'uno o dell'altro farmaco è maggiore per il trattamento combinato che per il solo IFN, specie se esso è prolungato per 48 settimane (tabella 3; v. tabella 1 del documento EMEA, qui inserita come tabella 6);

- Fra i criteri di esclusione nei trials maggiori (Poynard e McHutchison nei naif, Davis nei relapsers) da notare: infezione da HIV, diabete mal controllato, cirrosi scompensata, infezione da HIV, emofilia, emoglobina < 13 g/dl nell'uomo e < 12/dl nella donna.
- Nei pazienti inclusi nei tre trials maggiori (naif: Poynard et al; McHutchison & al; relapsers: Davis & al) la durata media stimata dell'infezione era stata di 15, 18 e 16 anni, rispettivamente; le percentuali di cirrosi erano, rispettivamente, del 4, del 6 e del 3%. Il contrasto fra lunga durata dell'infezione e minima prevalenza di cirrosi può indurre a pensare che i pazienti dei trials avessero un decorso più lento o una probabilità di evolvere in cirrosi particolarmente bassa.

Trattamento con IFN più Ribavirina: considerazioni

Le evidenze sopra riassunte indicano il trattamento combinato IFN più Ribavirina come il più efficace nei pazienti "naif" o "relapsers". Tenendo presente tuttavia che il livello di efficacia non è elevato e le reazioni avverse sono frequenti, la Consensus Conference EASL (1) ammonisce che "molti pazienti con epatite C non sono candidati convenienti (suitable) alla terapia". Suggerisce di non trattare pazienti con cirrosi scompensata; quelli con abuso attivo di alcool (che hanno scarsa probabilità di risposta terapeutica) o tossicodipendenti (perchè a rischio di reinfezione); di non trattare i pazienti con transaminasi stabilmente normali; di trattare preferibilmente in trials controllati i pazienti con cirrosi compensata. Precisa che è dubbio il vantaggio terapeutico del trattamento nei pazienti con malattia istologicamente lieve, specie se anziani e con patologia associata.

Con riferimento all'età si fa rilevare che:

- l'età media dei pazienti inclusi nei trials sopra riassunti va da 39 a 45 anni, con DS di 8-11 anni, il che implica che il 95% avevano meno di 60 anni;
- la storia naturale dell'epatite cronica C è molto lunga, sviluppando cirrosi nel 20-30% dei casi nell'arco in media di almeno un decennio; in pazienti anziani diventano probabili altre cause di morbosità e mortalità che riducono o annullano il peso prognostico sfavorevole dell'epatite.

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26-28 February 1999. J Hepatol 1999; 30: 956-61
2. Chemello L & al. The effect of Interferon alfa and Ribavirin combination therapy in naive patientes with chronic hepatitis C. J Hepatol 1995; 23: 8-12
3. Poynard T & al. Randomised trial of Interferon α-2b plus Ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks vs Interferon α-2b plus placebo for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426-32
4. McHutchison JG & al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1485-92
5. Reichard O & al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Interferon α-2b with and without Ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 1998; 351: 83-7
6. Lai MY & al. Long-term efficacy of Ribavirin plus Interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterology 1996: 111: 1307-12

7. Davis GL & al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1493-9

8. Alberti A & al. Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha Interferon. Hepatology 1997; 26 (Suppl 1): 137S-42S

9. Schalm S & al. New treatment strategies in non-responders. In: Proc of the EASL Consensus Conference EASL, Paris 1999, 26-28 Feb, data re-evaluated from: Schalm S & al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of Interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patiuent data from european Centers. J Hepatol 1997; 26: 961-6

10. Andreone P & al. Interferon-α plus Ribavirin in chronic hepatitis C resistant to previous Interferon-α course: results of a randomized multicenter trial. J Hepatol 1999; 30: 788-93

Trattamento con IFN più Ribavirina: tentativi di stima del costo della Ribavirina in fascia A.

1 Previsione del numero di pazienti da trattare per 6 o per 12 mesi.

Per stimare il numero di pazienti trattati nel 1998 si assume che ogni paziente sia stato trattato con 6 MU x3/settimana per 12 mesi; vero è infatti che nei pazienti con transaminasi ancora alte al 4° mese il trattamento dovrebbe essere sospeso; ma è invece diffuso il costume di seguitare il trattamento, eventualmente sostituendo l'IFN usato fino a quel momento con un altro.

Il consumo di IFN per paziente dovrebbe essere pertanto pari a 9 DDD/settimana x 52 settimane = 468 DDD (1 DDD = 2.2 MU). Questa stima potrebbe essere in eccesso tenuto conto del fatto che non tutti i pazienti sono trattati per 1 anno in mancanza di risposta; ma l'eccesso può essere bilanciato dalla tendenza recente a usare dosi ancora maggiori o quotidiane di IFN nei non-responders.

Le DDD vendute nel 1998 sono state in totale 7.532.000; secondo una stima generalmente accettata, circa 1/3 dell'IFN venduto, pari a circa 2.510.666 DDD trova impiego in oncologia; il restante, pari a circa 5.021.333 DDD, in epatologia. Di questa quantità, il 90% (4.519.200 DDD) circa dovrebbe essere stato impiegato per l'epatite C (le epatiti B e B/Delta sono circa il 10% del totale). Il numero di pazienti con epatite C trattati con IFN nel 1998 dovrebbe essere quindi uguale al rapporto 4.519.200 DDD/468 = 9656. Di questi, circa il 50% dovrebbero essere

stati non-responders; il 25% responders con risposta sostenuta; il 25% responders con relapse. Solo questi ultimi, cioè circa 2.400 pazienti, sarebbero candidati al ri-trattamento con IFN più Ribavirina. Non è possibile stimare invece il numero dei pazienti "naif" candidati al trattamento con IFN più Ribavirina. Bisognerebbe infatti conoscere quanti sono i pazienti con epatite C mai trattati con IFN in questi anni, e quanti di essi sarebbero proposti al trattamento nell'anno in corso. Si possono ipotizzare numeri differenti di candidati, e calcolare il costo per ognuna delle ipotesi.

In questa sede, si può assumere un numero (arbitrario) pari a quello dei relapsers, con un numero totale di trattamento approssimato a 5.000.

2 Costo del trattamento con IFN delle epatiti croniche nel 1998.

La spesa 1998 per IFN alfa è stata di 338.386.025.000 lire; assumendo che un terzo sia stato impiegato in oncologia, il costo dell'IFN per le epatiti croniche dovrebbe essere di circa 225.590.683.200 lire, di cui il 90%, pari a 203.031.615.000 per epatite C.

3 Costo del trattamento dell'epatite C con INF più Ribavirina (Riba).

I pazienti con epatite C che possono ricevere il trattamento sono quelli mai trattati (naif) e quelli che sono stati trattati con IFN e, dopo una risposta alla fine del trattamento hanno avuto una ricaduta (relapsers). Il trattamento è infatti inutile nei non responders a un primo trattamento con IFN. Poichè esiste presumibilmente un serbatoio di relapsers accumulatosi negli anni scorsi, può essere ragionevole l'ipotesi già prospettata che i candidati "naif" al trattamento saranno in numero uguale a quello dei relapsers. Come già proposto, prove di sensibilità variando questa proporzione possono contribuire a un orientamento sulla spesa.

Assumendo che nel primo anno post-autorizzazione alla rimborsabilità si propongano al trattamento 5.000 pazienti, di cui 2.500 naif e 2.500 relapsers, e assumendo che tutti vengano trattati, si può prevedere un trattamento per 6 mesi (secondo i trials: 24 settimane) per i relapsers (v. trial di Davis & al).

Per i naif, la stima dev'essere più articolata. Infatti: il trattamento può essere sospeso dopo 6 mesi nel 50% di pazienti per mancata risposta virologica; dei responders a 6 mesi, quelli con infezione da genotipo 1 (circa il 60% in Italia: Pontisso P & al, J Viral Hepatitis 1995; 2: 33-38) dovrebbero seguitare il trattamento per un anno (secondo i trials: 48 settimane), perchè questo aumenta nettamente la risposta long term; per un anno dovrebbero essere trattati anche i pazienti con genotipo diverso da 1 ma con fibrosi severa, che potrebbero essere

(stima arbitraria) il 25% del 40% con genotipo non-1, pari al 10% del totale. Per gli altri, il prolungamento del trattamento a 1 anno non modifica significativamente la risposta long term. Con molta approssimazione, dunque (perchè il comportamento prescrittivo dei medici è poco prevedibile), dovrebbero essere trattati per 1 anno (48 settimane) circa il 70% dei pazienti naif con risposta virologica a 6 mesi; poichè questi sono circa il 50% dei trattati, la % di pazienti che richiedono trattamento per un anno dovrebbe essere vicina al 35% di quelli che hanno iniziato il trattamento. In tutti i pazienti la dose di IFN è di 3 MU x3/settimana (≅ 4 DDD/settimana). La dose/die di Riba è di 1 g per i pazienti fino a 75 kg (probabilmente i 2/3); di 1.2 g per quelli al disopra dei 75 kg.

Le previsioni su cui può essere basata la stima di spesa sono pertanto le seguenti; le cifre dei risultati sono quelle dei trials di Davis & al (relapsers) e di McHutchison & al (naif), nonchè le tabelle del documento EMEA (allegate).

1. Pazienti relapsers: ≅ 2.500
   - IFN: 3 MU/3 settimana per 24 settimane e Riba: 1 g/die in circa il 75% dei pazienti; 1.2 g/die nel 25%, per 6 mesi (24 settimane).
   - Risultato: risposta virologica long term (6 mesi dopo la fine del trattamento):
     genotipo 1, viremia > 2 milioni di copie/ml: 25%
     genotipo 1, viremia < 2 milioni di copie/ml: 40%
     Altri genotipi, viremia > 2 milioni di copie/ml: 65%
     Altri genotipi, viremia < 2 milioni di copie/ml: 100%

2. Pazienti "naif": ≅ 2.500
   - IFN: 3 MU/3 settimana e Riba: 1 g/die in circa il 75% dei pazienti; 12 g/die nel 25%:
   - per 6 mesi (24 settimane): su 100 pazienti, circa 50 non hanno risposta virologica a 6 mesi e sospendono; dei 50 con risposta virologica, circa 15 hanno genotipo diverso da 1 e fibrosi non severa; in questi il trattamento si considera concluso per mancata evidenza di maggior efficacia con trattamenti più lunghi;
   - per 1 anno (48 settimane): nel 65% circa dei pazienti che hanno iniziato il trattamento, corrispondenti al 30-35% di quelli con risposta virologica a 6 mesi.

- Risultati: risposta virologica long term (6 mesi dopo la fine del trattamento):
  genotipo 1, viremia > 2 milioni di copie/ml: 10% con trattamento per 24 settimane; 33% con trattamento per 48 settimane;
  genotipo 1, viremia < 2 milioni di copie/ml: 32% con trattamento per 24 settimane; 33% con trattamento per 48 settimane;
  Altri genotipi, viremia > oppure < 2 milioni di copie/ml, trattamento per 24 settimane o 48 settimane: circa 65%.

Possibili indicazioni di una nota CUF (più commento) che definisca i limiti di rimborsabilità

Prima ipotesi (è quella proposta). Biopsia obbligatoria nei pazienti "naif" e nei relapsers non biopsiati in precedenza: rimborsabilità del trattamento condizionata anche ai reperti istologici. Il trattamento infatti potrebbe essere reso rimborsabile in soggetti con epatite cronica istologicamente moderata/severa di età non superiore ai 60 anni, ed esteso ai pazienti con epatite lieve (score totale HAI modificato da Desmet ≤ 8: v. tabella in appendice) di età non superiore a 40 anni. Sono esclusi (perchè non inclusi nei trials) i soggetti di età inferiore ai 18 anni; a confermare l'innocuità dell'esclusione di questi giovani è anche l'osservazione (v. pagina) della lunga durata dell'infezione nei pazienti dei trials maggiore, e la considerazione che pertanto i rari pazienti di meno di 18 anni potrebbero, se necessario, essere trattati dopo il 18 anno di età. Non sarebbe rimborsabile in soggetti con epatite istologicamente lieve di oltre 40 anni, in tutti i pazienti oltre i 60 anni, nei pazienti con abuso alcoolico (> 45 g/die nell'uomo, oltre 30 g/die nella donna) e nei tossicodipendenti. Da decidere la rimborsabilità nei cirrotici (v **nota §**); dato il limitato numero di cirrotici trattati nei trials sarebbe preferibile escluderli dalla rimborsabilità, almeno fino all'acquisizione di nuovi dati. La durata del trattamento rimborsabile potrebbe essere di 6 mesi in pazienti con genotipo diverso dal genotipo 1, in quelli con genotipo non-1 e con fibrosi non severa, e nei relapsers. Nei "relapsers", in assenza di risposta virologica il trattamento con IFN più Ribavirina potrebbe essere sospeso alla quarta settimana: infatti, l'88% dei pazienti con HCV-RNA ancora presente a quella data non raggiunsero una risposta sostenuta (7); tuttavia, questo dato potrebbe essere considerato ancora non consolidato, e il trattamento potrebbe essere prolungato fino al 6° mese fino all'emergere di nuove evidenze. La persistenza di HCV-RNA positivo a 4 settimane non ha invece valore predittivo di risposta sostenuta nei pazienti "naif" (McHutchison et al (4); Poynard (comunicazione personale)), e il trattamento va seguitato fino a 6 mesi anche in assenza di più precoce risposta.

Seconda ipotesi (non raccomandata). Biopsia non obbligatoria. Le condizioni per la rimborsabilità non possono essere correlate ai reperti istologici. Il trattamento potrebbe essere reso rimborsabile nei soggetti con epatite cronica di età non superiore ai 60 anni in assenza di cirrosi. Sono esclusi (perchè non ammessi ai trials) i soggetti di età inferiore ai 18 anni. Non sarebbe rimborsabile in soggetti oltre i 60 anni, nei pazienti con cirrosi con varici esofagee o leuco- o piastrinopenia (≤ 3.500 o 100.000/mmc, rispettivamente) che anche se non scompensata deve essere considerata avanzata, nei pazienti con abuso alcoolico (> 45 g/die nell'uomo, oltre 30 g/die nella donna) e nei tossicodipendenti.

(nota §). No. di cirrotici inclusi negli studi maggiori (≥ 100 pazienti):
Naif: Reichard 13 (8 Comb, 5 IFN); Poynard 48 settimane: 23 (14 Comb, 9 IFN); McHutchison 24 settimane: 24 (9 Comb, 15 IFN; 48 settimane: 25 (15 Comb, 10 IFN). Totale: 85 (46 Comb, 39 IFN)
Relapsers: 9 (3 Comb, 6 IFN)
Correlazione cirrosi/risposta sostenuta (solo naif): Reichard: "histology score did not influence the sustained-response outcome" (p.85); Poynard: risultati riportati per "septal fibrosis", definizione che include anche non cirrotici: Comb 33%, IFN 10% (risposta = a quella dei pazienti > 40 anni); McHutchison 24 settimane: Comb 29%, IFN 5%; 48 settimane: Comb 38%, IFN 13%. Da questi due trials la risposta nei cirrotici è simile a quella dei soggetti con virologia sfavorevole (Genotipo 1 o viremia > 2.000.000 copie/ml).

Appendice: Histological Activity Index, HAI; Knodell, modificato da Desmet, Hepatology 1994; 19: 1513-20

Attività necroinfiammatoria (grading)

- periportale, con o senza bridging: 0-10
- degenerazione intralobulare, necrosi focale: 0-4
- Infiammazione portale: 0-4

Fibrosi (staging)

- Non fibrosi: 0
- fibrosi lieve (espansione degli spazi portali): 1
- fibrosi moderata: 2
- fibrosi severa (bridging, setti porto-portali o porto-centrali): 3
- cirrosi: 4

In genere si definisce lieve l'epatite con grading < 8 e fibrosi 0-1.

IPOTESI DI SCHEDA

La scheda proposta è costituita da due parti,

- **la prima** contenente la richiesta di dati da rilevarsi ALLA PRESCRIZIONE,
- **la seconda** contenente dati riferiti alla situazione del paziente ad almeno sei mesi dal termine della terapia.

PARTE PRIMA (alla prescrizione)

Dati anagrafici
Cognome Nome Paziente …….
Codice fiscale …….

Dati clinici
- Dati inizio terapia data
- ALT dell'ultimo anno (ultimi tre valori)
- HCV :
  - Genotipo :
  - Viremia :
- Eventuali coinfezioni •
  - HBV; AbsAg +vo SI • NO •; AntiHBc +vo SI • NO •;
  - Anti HBs +vo SI SI • NO •; HIV SI • NO •
- Esame emocromocitometrico:
- Hb, g/dl
- Leucociti/mmc
- Neutrofili %
- Piastrine/mmc
- Pregresso trattamento con interferone
  - NO •; SI • responder con recidiva

I pazienti che non hanno risposto ad un precednte trattamento con Interferone non vanno trattati con la combinazione Interferone più Ribavirina

- -Biopsia epatica
- Cirrosi epatica SI • NO •

I pazienti con cirrosi non vanno trattati con la combinazione Interferone più Ribavirina

Attività necro infiammatoria , score totale (grading : fino a 18)
Fibrosi , score totale (staging fino a 4)

I pazienti >40 anni con score < 8 non vanno trattati con la combinazione Interferone più Ribavirina

Piano terapeutico

♦ Ribavirina, g/die……Interferone (tipo) dosaggio non superiore a 3 MU/3 volte la settimana

Durata prevista del trattamento in caso di risposta virologica iniziale (HCV-RNA non più dimostrabile nel siero alla quarta settimana nei pazienti in precedenza trattati con solo Interferone e recidiva post-risposta; alla 24ma settimana nei pazienti in precedenza mai trattati con solo interferone)
24 settimane : •; 48 settimane : •

PARTE SECONDA (da compilare dopo 6 mesi dalla fine del trattamento)

-Data fine della terapia ……
- a conclusione del piano terapeutico previsto ? SI/NO

Se NO –Motivi della prematura sospensione

- NON COMPLIANCE
- EFF.indesiderati non tollerati
  - Attribuiti alla Ribavirina
  - Attribuiti all'Interferone
  - Al trattamento in toto

Se la terapia è stata sospesa per effetti indesiderati specificare quali :…….
……..

Eventuali riduzioni di dosaggio

Della Ribavirina : da……./die a ……./die, in data……..

Dell'Interferone : da 9MU/settimana a…….MU/settimana, in data……

Motivi della riduzione del dosaggio :……

Risultati del trattamento (valutazione al 6° mese dopo la fine della terapia)

HCV-RNA stabilmente negativo alla fine del trattamento e al sesto mese dopo la fine del trattamento •
Oppure negativo alla fine del trattamento, con successiva ri-positivizzazione •

ALT stabilmente normale alla fine del trattamento e al sesto mese dopo la fine del trattamento •
Oppure normale alla fine del trattamento, con successiva ri-elevazione