

Valutazione dell'attività della Commissione tecnico-scientifica della Valle d'Aosta

Piero Gaillard¹
Paola Bullio¹
Dino Martinod²
Filomena Fortinguerra³
Maurizio Bonati³

1. Servizio Sanità Ospedaliera,
Regione Autonoma Valle d'Aosta
2. S.C. Farmacia, Ospedale Regionale Valle d'Aosta
3. Laboratorio per la Salute Materno-Infantile,
Dipartimento di Salute Pubblica, IRFMN, Milano
fortinguerra@marionegri.it

ABSTRACT

Evaluating of activity of the Aosta Valley Pharmacy and Therapeutic Committee

► **Objectives.** *The aim of this study was to evaluate the activity of the Pharmacy and Therapeutic Committee of the Autonomous Region of the Aosta Valley in the elaboration, management and updating of the Regional Drug Formulary and in formulating opinions on clinical trial protocols in the three-year period 2005-2007.*

► **Methods.** *The Committee's work involving the review and updating of the Regional Drug Formulary and the formulation of opinions on clinical trial protocols was analysed.*

► **Results.** *In all, 58 drugs were evaluated for the inclusion in the Regional Drug Formulary: 53 (91%) were accepted, and 5 refused. Furthermore, the Committee accepted 6 requests for exclusion of a drug from the formulary. For some drugs (e.g., tacrolimus and omalizumab), the definitive inclusion depended on a one-year systematic monitoring of their use, documented by a report presented to the Committee. The new antineoplastic agents (23% of the inclusions) and the antiretrovirus agents for systemic use (19% of the inclusions) were the pharmacotherapeutic groups that most significantly characterized the extension of the Regional Drug Formulary following various operative units' requests. Among the Committee's activities associated with the Regional Drug Formulary was the review of some drug classes (e.g. antiparkinson agents and ACE inhibitors) carried out by interdisciplinary groups from various operative units. A total of 49 clinical trial protocols were evaluated and 38 (78%) were accepted. Of the original 49 protocols, 25 (51%) concerned drugs: 18 were experimental studies (13 RCTs and 5 CTs, 11 and 3 of which were accepted, respectively) and 7 were observational studies (4 of which were accepted). The 25 clinical trials on drugs involved 13 therapeutic areas: the most numerous was oncology with 5 studies (20%), followed by psychiatry with 4 studies (16%).*

► **Conclusions.** *The Committee's assessment work, based on criteria involving documented safety and efficacy in response to the unanswered and current therapeutic needs in clinical practice, was shown to be as a useful tool for technical-scientific multidisciplinary debates and, as a consequence, for a more appropriate drug use.*

RICERCA SUL CAMPO

► **Key words.** *Drug therapy | pharmacy and therapeutic Committee | drug formulary | clinical trials | decision-making.*

RIASSUNTO

► **Obiettivi.** L'obiettivo del presente lavoro è stato di valutare l'attività svolta dalla Commissione tecnico-scientifica per l'elaborazione, la gestione e l'aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), nonché per la predisposizione di pareri sui protocolli di sperimentazione clinica della Regione Autonoma Valle d'Aosta nel triennio 2005-2007.

► **Metodi.** Sono stati raccolti e presi in esame le valutazioni fatte dalla Commissione relative all'attività di revisione e aggiornamento del PTR e i pareri espressi per i protocolli di sperimentazione clinica.

► **Risultati.** Sono stati proposti 58 principi attivi per l'inserimento in PTR: 53 (91%) hanno ricevuto parere favorevole, mentre 5 (9%) hanno ricevuto parere negativo. La Commissione ha inoltre accettato 6 richieste di cancellazione. Per alcuni farmaci (per es., tacrolimus e omalizumab) l'introduzione definitiva in PTR è stata vincolata al monitoraggio sistematico del loro uso per un anno, documentato con un rapporto alla Commissione. I nuovi farmaci antineoplastici (23% degli inserimenti) e gli antiretrovirali per uso sistemico (19% degli inserimenti) sono state le categorie farmacoterapeutiche che hanno maggiormente caratterizzato l'ampliamento del PTR. Tra le attività della Commissione associate al PTR c'è stata la revisione di alcune classi di farmaci (per es., antiparkinsoniani e ACE Inibitori) effettuate da gruppi interdisciplinari delle varie Unità operative.

Sono stati valutati 49 protocolli di sperimentazione clinica e 38 (78%) hanno avuto parere favorevole; 25 (51%) erano relativi all'utilizzo di un farmaco: 18 studi di tipo sperimentale (13 RCT e 5 CT, di cui 11 e 3 approvati) e 7 studi di tipo osservazionale (di cui 4 approvati). Le 25 sperimentazioni farmacologiche hanno riguardato 13 aree terapeutiche: la più rappresentata è stata l'oncologia con 5 studi (20%), seguita dalla psichiatria con 4 studi (16%).

► **Conclusioni.** L'attività di valutazione della Commissione basata su criteri di documentata efficacia e sicurezza in risposta a bisogni terapeutici inevasi o correnti nella pratica clinica si è dimostrata un proficuo strumento di confronto tecnico-scientifico multidisciplinare e per un uso più appropriato dei farmaci.

► **Parole chiave.** Farmacoterapia | Commissione terapeutica | prontuario terapeutico | studi clinici | criteri decisionali.

INTRODUZIONE

Sin dalla seconda metà degli anni '70 numerose iniziative sono state intraprese per produrre prontuari terapeutici regionali (PTR), ospedalieri, extraospedalieri, ragionati e commentati. La finalità principale non era solo quella di riportare una lista aggiornata e commentata dei farmaci correntemente in uso, ma di rappresentare uno strumento essenziale (accurato ed efficace) per l'uso razionale dei farmaci nella pratica quotidiana. Fonte di informazione, quindi, ma anche di approcci terapeutici di riferimento per problemi reali, a partire dai più frequenti¹.

La redazione di un Prontuario Terapeutico (PT) è diventata col tempo non solo una selezione ragionata di medicinali e diagnostici basata sulle

I PT sono stati nel tempo strumenti per l'uso razionale dei farmaci.

evidenze scientifiche disponibili, ma anche un compito di elevata responsabilità politica e sociale, un impiego il più possibile razionale delle risorse finanziarie anche destinate alla Sanità, in modo da mettere a disposizione del clinico gli strumenti più efficaci per garantire un'adeguata assistenza terapeutica al paziente e allo stesso tempo garantirne la sostenibilità economica. Il PT ha dunque il duplice scopo: promuovere l'uso appropriato dei farmaci e assicurare al contempo il controllo dei loro costi².

L'impostazione è necessariamente dinamica: il PT è sottoposto a periodici aggiornamenti da parte di un'apposita Commissione tecnico-scientifica (aziendale, regionale) al fine di adeguarlo allo sviluppo delle nuove conoscenze farmacologiche e terapeutiche, in modo da consentire ai clinici di rispondere ai bisogni assistenziali dei pazienti, utilizzando il trattamento più efficace fra quelli disponibili, scelto secondo le più avanzate metodologie di analisi della letteratura scientifica.

Ogni proposta di inserimento nel PT viene esaminata dalla Commissione che ne valuta la rilevanza clinica e farmacologica, sulla base dei principali studi scientifici disponibili, secondo criteri oggettivi che consentano di valutarne l'appropriatezza dell'uso. Per ogni proposta la Commissione esprime pareri sempre e comunque motivati di inserimento, di esclusione o inserimento con restrizioni d'uso.

In Italia, la valutazione scientifica e metodologica, oltre che etica, dei protocolli di sperimentazione clinica dei medicinali spetta ai Comitati Etici (CE) competenti, come previsto dal Decreto Legislativo n. 211 del 2003³ e dal Decreto Ministeriale del 12 maggio 2006⁴, per cui le funzioni della Commissione per il PT sono separate da quelle dei CE. Tuttavia, alcune Regioni come la Valle d'Aosta si sono dotate di una Commissione tecnico-scientifica che, oltre ad occuparsi della gestione, revisione e aggiornamento del PTR, predisporre dei pareri sui protocolli di sperimentazione, i quali vengono poi valutati dal Comitato Etico Regionale.

La Regione Valle d'Aosta, oltre al fatto di essere dotata di uno statuto speciale, ha la particolarità di avere istituito un'unica Azienda Sanitaria Locale che copre tutto il territorio regionale con un bacino di utenza di circa 124 mila residenti e il compito di garantire adeguati e uniformi livelli di assistenza a tutti i cittadini valdostani. Tra gli obiettivi generali, oltre al miglioramento della qualità dell'offerta, c'è la particolare attenzione all'incremento dell'appropriatezza delle cure e dei profili di cura. Per questa regione, con la delibera di Giunta Regionale n. 4628 del 27 giugno 1986⁵, la Regione Autonoma Valle d'Aosta ha stabilito la costituzione di una Commissione tecnico-scientifica per l'elaborazione, la gestione e l'aggiornamento del PTR, nonché per la predisposizione di pareri sui protocolli di sperimentazione di prodotti farmaceutici e di altri rimedi terapeutici. La Commissione è stata istituita dall'Assessorato Politiche per la Salute della Regione a supporto delle scelte che riguardano la politica dei farmaci in Regione, si riunisce indicativamente 5 volte all'anno e ha la funzione di:

- ▶ rivedere e aggiornare il PTR (box 1);
- ▶ predisporre pareri sui protocolli di sperimentazione di prodotti farmaceutici e di altri rimedi terapeutici (box 2).

L'attività di revisione e aggiornamento del PTR da parte della Commis-

PT: appropriatezza d'uso dei farmaci e controllo dei costi.

La Regione Valle d'Aosta ha messo particolare attenzione all'incremento dell'appropriatezza delle cure.

RICERCA SUL CAMPO

sione si applica ai medicinali il cui impiego sia finalizzato alla prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione delle malattie all'interno delle Strutture Ospedaliere e Sanitarie della Regione e ai medicinali erogabili ai cittadini direttamente dall'Azienda Sanitaria attraverso il Servizio Farmaceutico in ottemperanza alle disposizioni nazionali e regionali.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di valutare l'attività svolta dalla Commissione tecnico-scientifica nel triennio 2005-2007 sia per quanto riguarda l'elaborazione, la gestione e l'aggiornamento del PTR, sia per quanto riguarda le modalità di approvazione dei protocolli di sperimentazione presentati dalle diverse Unità proponenti.

Alla base della valutazione della Commissione ci sono criteri oggettivi per valutare l'appropriatezza dell'uso dei farmaci.

MATERIALI E METODI

Ogni richiesta fatta alla Commissione prevede la presentazione da parte del proponente di una domanda secondo un apposito modulo redatto e condiviso dalla Commissione che, oltre ai dati dell'Unità proponente, deve riportare una serie di informazioni.

Per l'introduzione e/o sostituzione di un medicinale nel PTR la domanda deve riportare: nome del medicinale, motivazione della richiesta, numero pazienti beneficiari in un anno, utilizzo atteso (n. di pezzi/anno), costo/pezzo del medicinale. La domanda deve essere corredata di adeguata documentazione a supporto, in genere una relazione tecnica sul nuovo me-

Box 1

Ogni proposta di inserimento nel PT viene esaminata dalla Commissione sulla base dei principali studi scientifici disponibili, secondo criteri oggettivi che consentano di valutarne l'appropriatezza dell'uso:

- ▶ **efficacia e sicurezza documentate**, prendendo in considerazione i risultati più attuali forniti dalla letteratura scientifica nazionale e internazionale (studi clinici di buona qualità: RCT, revisioni sistematiche, metanalisi e linee-guida);
- ▶ **grado di innovatività** valutato in termini di maggiore efficacia o tollerabilità o compliance rispetto ai farmaci già noti e di uso consolidato;
- ▶ **equivalenza terapeutica** rispetto ad altri farmaci appartenenti alla stessa «categoria omogenea» già presenti in PT, al fine di individuare quelli che dispongono delle migliori evidenze e che possono essere considerati sovrapponibili per gli impieghi clinici;
- ▶ **costo** della nuova specialità confrontata con le altre della stessa classe o con analogo effetto farmacologico o indicate nel trattamento della stessa patologia che sono già presenti nel PT.

Inoltre, la Commissione valuta le relazioni sull'efficacia e la sicurezza di quei farmaci per i quali l'introduzione definitiva in PTR è vincolata ad un periodo di monitoraggio sistematico del loro uso. Tra le attività della Commissione associate al PT c'è anche la revisione periodica di classi di farmaci da parte di gruppi interdisciplinari, alla luce delle ultime evidenze scientifiche disponibili, quando sia necessario focalizzarsi meglio sull'essenzialità della lista presente in prontuario.

dicinale e la bibliografia.

Per attivare la valutazione di un protocollo di sperimentazione, il modulo standard di richiesta deve accompagnare il protocollo di ricerca, l'autorizzazione ministeriale alla sperimentazione (o comunicazione al Ministero della Salute per le sperimentazioni di fase IV), la proposta di convenzione economica fra lo sponsor e l'Azienda USL, una copia della polizza assicurativa, la documentazione clinico-tossicologica, la scheda tecnica del farmaco, il modulo di consenso informato, l'elenco dei centri di sperimentazione (in caso di sperimentazione multicentrica) e la scheda riassuntiva delle caratteristiche della sperimentazione.

Per condurre il presente studio sono stati raccolti e presi in esame i verbali relativi all'attività svolta dalla Commissione tecnico-scientifica nel triennio 2005-2007. Sono stati presi in considerazione le valutazioni relative all'inserimento e/o cancellazioni di specialità medicinali dal PTR e i pareri relativi ai protocolli di sperimentazione di prodotti farmaceutici e di altri rimedi terapeutici presentati da diverse Unità proponenti.

Per l'analisi quantitativa, i dati relativi a ciascuna richiesta di valutazione sono stati inseriti in un database, così da consentirne la tabulazione e l'analisi. L'analisi qualitativa è stata condotta esaminando i verbali e le motivazioni che hanno portato al parere della Commissione.

Inoltre, si è verificato se i protocolli di ricerca erano presenti nell'archi-

La Commissione può anche formulare pareri di valutazione di protocolli di sperimentazione.

Box 2

In alcuni casi, nell'ambito della propria attività tecnico-scientifica la Commissione può essere chiamata a formulare dei pareri di valutazione critica di protocolli di sperimentazione, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria finalizzata al miglioramento della pratica clinica⁶, prendendo in considerazione alcuni parametri di valutazione, come:

- ▶ **razionale dello studio:** rilevanza clinica e scientifica della ricerca rispetto alle conoscenze attuali, attraverso l'analisi critica della letteratura accreditata;
- ▶ **metodologia adottata:** adeguatezza delle metodiche sperimentali e cliniche usate in rapporto alla possibilità di conseguire gli obiettivi dichiarati. In particolare sono considerati il disegno sperimentale, il metodo di randomizzazione, l'adeguatezza della dimensione del campione (potenza dello studio), le misure di efficacia utilizzate (end-point), la correttezza del metodo statistico ipotizzato ed i risultati in termini di significatività statistica;
- ▶ **aspetti procedurali e fattibilità della sperimentazione:** trasferibilità dei risultati della sperimentazione nella pratica clinica rispetto ai criteri di inclusione ed esclusione utilizzati.

La Commissione esprime le proprie valutazioni sui protocolli di sperimentazioni proposti, anche in questo caso sempre e comunque motivate.

RICERCA SUL CAMPO

vio del sito «Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali» (OsSC) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<http://oss-sperclin.agenziafarmaco.it>), istituito nel 1998 presso l'AIFA con l'obiettivo di creare un registro nazionale delle sperimentazioni cliniche sui farmaci e di garantire la sorveglianza epidemiologica. Oggi l'Osservatorio è lo strumento che raccoglie tutte le informazioni e il flusso corrente documentale delle sperimentazioni cliniche in atto in Italia aggiornato direttamente via web dai Promotori e dai CE con il controllo centrale dell'Unità Sperimentazione e Ricerca dell'AIFA⁷.

Si è proceduto alla verifica della presenza o meno di protocolli nel sito dell'OsSC.

RISULTATI

Attività di revisione e aggiornamento del PTR

Nel triennio 2005-2007 sono stati proposti ed esaminati dalla Commissione 64 principi attivi: 58 sono stati proposti per l'inserimento in PTR e 6 per la cancellazione. Cinquantatre (91%) hanno ricevuto parere favorevole e sono stati introdotti senza restrizioni d'uso, essendo stati ritenuti superiori per efficacia, sicurezza o compliance ad altri farmaci della stessa classe già presenti in PTR (tabella I), 5 richieste (9%) hanno invece ricevuto parere negativo per le scarse evidenze disponibili di maggior efficacia o di equivalenza rispetto a farmaci già presenti in PTR. La Commissione ha inoltre accettato le 6 richieste di cancellazione (tabella II). I nuovi farmaci antineoplastici (23% degli inserimenti) e gli antiretrovirali per uso sistemico (19% degli inserimenti) sono state le categorie farmacoterapeutiche che hanno maggiormente caratterizzato l'ampliamento del PTR su richiesta delle varie Unità operative (tabella III).

Nel triennio considerato, per alcuni farmaci (per es., tacrolimus e omalizumab) l'introduzione definitiva in PTR è stata vincolata al monitoraggio sistematico del loro uso per un anno, documentato da un rapporto alla Commissione.

Tra le attività della Commissione associate al PTR c'è stata la revisione di alcune classi di farmaci (per es., antiparkinsoniani e ACE Inibitori) effettuate da gruppi interdisciplinari delle varie Unità operative. Per quanto riguarda la revisione della classe degli antiparkinsoniani la Commissione ha deciso la dismissione di alcuni principi attivi (pergolide, cabergolina, l-dopa metilcloridrato, entacapone) e il mantenimento di altri (pramipexolo, ropirinolo, l-dopa+benserazide, l-dopa+carbidopa, melevodopa+carbidopa, levodopa+carbidopa+entacapone, biperidene). La revisione riguardante la classe degli ACE inibitori non ha giustificato invece l'inserimento, la sostituzione o l'eliminazione di nessun principio attivo dal PTR.

Sono state revisionate anche alcune classi di farmaci (per es. gli antiparkinsoniani, ...).

Attività di valutazione critica dei protocolli di ricerca

Nel triennio 2005-2007 sono stati proposti e valutati 49 protocolli di sperimentazione clinica e 38 (78%) hanno avuto parere favorevole (18 riguardavano prodotti farmaceutici e 20 altri rimedi terapeutici) (figura 1).

Dei 49 protocolli, 25 (51%) erano relativi all'utilizzo di un farmaco: 18 studi di tipo sperimentale (13 RCT e 5 CT, di cui 11 e 3 approvati) e 7 studi di tipo osservazionale (di cui 4 approvati). Sette sperimentazioni farmacologiche (3 studi osservazionali, 2 RCT e 2CT) non sono state approvate a

Tabella I. Farmaci inseriti in PTR.

| Categoria farmacoterapeutica | N° | Principi attivi |
|---|-----------|---|
| Antineoplastici e immunomodulatori (L) | 12 | |
| Antineoplastici (L01) | 8 | temozolomide, perimetrexed, cetuximab, bevacizumab, erlotinib, sitinib, sorafenib, bortezomib |
| Immunosoppressori (L04) | 2 | acido micofenolico, natalizumab |
| Immunostimolanti (L03) | 1 | pegfilgastrim |
| Terapia endocrina (L02) | 1 | fulvestrant |
| Antiinfettivi generali per uso sistemico (J) | 10 | |
| Antivirali per uso sistemico (J05) | 8 | fosamprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir, emtricitabina, entecavir, telbivudina, emtricitabina+tenofovir disoproxil |
| Antibatterici per uso sistemico (J01) | 2 | daptomicina, tigeciclina |
| Sistema nervoso (N) | 9 | |
| Anestetici (N01) | 2 | desflurane, levobupivacaina |
| Analgesici (N02) | 2 | idromorfone, ossicodone |
| Psicolettici (N05) | 2 | amisulpride, aripiprazolo |
| Psicoanalettici (N06) | 2 | metilfenidato, atomoxetina |
| Antiparkinsoniani (N04) | 1 | carbidopa+melevodopa |
| Sistema cardiovascolare (C) | 4 | |
| Sostanze attive sul sistema renina-angiotensina (C09) | 2 | telmisartan, valsartan |
| Betabloccanti (C07) | 1 | nebivololo |
| Sostanze modificatrici dei lipidi (C10) | 1 | rosuvastatina |
| Apparato gastrointestinale e metabolismo (A) | 3 | |
| Vitamine (A11) | 2 | colecalfiferolo, paracalcitolo |
| Farmaci usati nel diabete (A10) | 1 | insulina aspart |
| Dermatologici (D) | 3 | |
| Altri preparati dermatologici (D11) | 2 | tacrolimus, pimecrolimus |
| Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico (D06) | 1 | connettivina plus |
| Sistema respiratorio (R) | 3 | |
| Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (R03) | 3 | beclometasone+formoterolo, tiotropio bromuro, omalizumab |
| Organi di senso (S) | 2 | |
| Oftalmologici (S01) | 1 | pegaptinib |
| Otologici (S02) | 1 | betametasona+tetraciclina |
| Sangue ed organi emopoietici (B) | 2 | |
| Antiemorragici (B02) | 2 | fattore VII ricombinante, fibrinogeno+trombina umana (spugna medicata) |
| Vari (V) | 2 | |
| Mezzi di contrasto (V08) | 1 | gadofosfoveset |
| Altri prodotti terapeutici (V03) | 1 | deferasirox |
| Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali (G) | 1 | |
| Urologici (G04) | 1 | sildenafil |
| Preparati ormonali (H) | 1 | |
| Calcio-omeostatici (H05) | 1 | cinecalcetum |
| Sistema muscolo-scheletrico (M) | 1 | |
| Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa (M05) | 1 | acido zoledronico |
| Totale | 53 | |

RICERCA SUL CAMPO

Tabella II. Farmaci non inseriti o cancellati dal PTR.

| ATC | Gruppo terapeutico | Principio attivo | Proponente |
|----------------------------------|---|--------------------------------|----------------------|
| Inserimenti non accettati | | | |
| N03AX16 | antiepilettici | pregabalin | neurologia |
| N06AX21 | psicoanalitici | duloxetina | psichiatria |
| B01AC16 | antitrombotici | eptifibatide | cardiologia |
| J01MA17 | antibatterici per uso sistemico | prulifloxacin | urologia |
| M03AX01 | miorilassanti | tossina botulinica | urologia |
| Cancellazioni | | | |
| M03AC04 | miorilassanti | atracurio | reveil e tipo |
| A11CC04 | vitamine | calcitriolo | nefrologia e dialisi |
| B05AA05 | sucedanei del sangue e soluzioni perfusionali | destrano | farmacia |
| N01AB06 | anestetici | isoflurano | anestesia |
| S03AA30 | preparati oftalmologici e otologici | clortetraciclina+sulfacetamide | otorinolaringoiatria |
| R01AD99 | preparati rinologici | fluocinolone+neomicina | otorinolaringoiatria |

Tabella III. Distribuzione dei farmaci inseriti in PTR in base alle Unità operative proponenti.

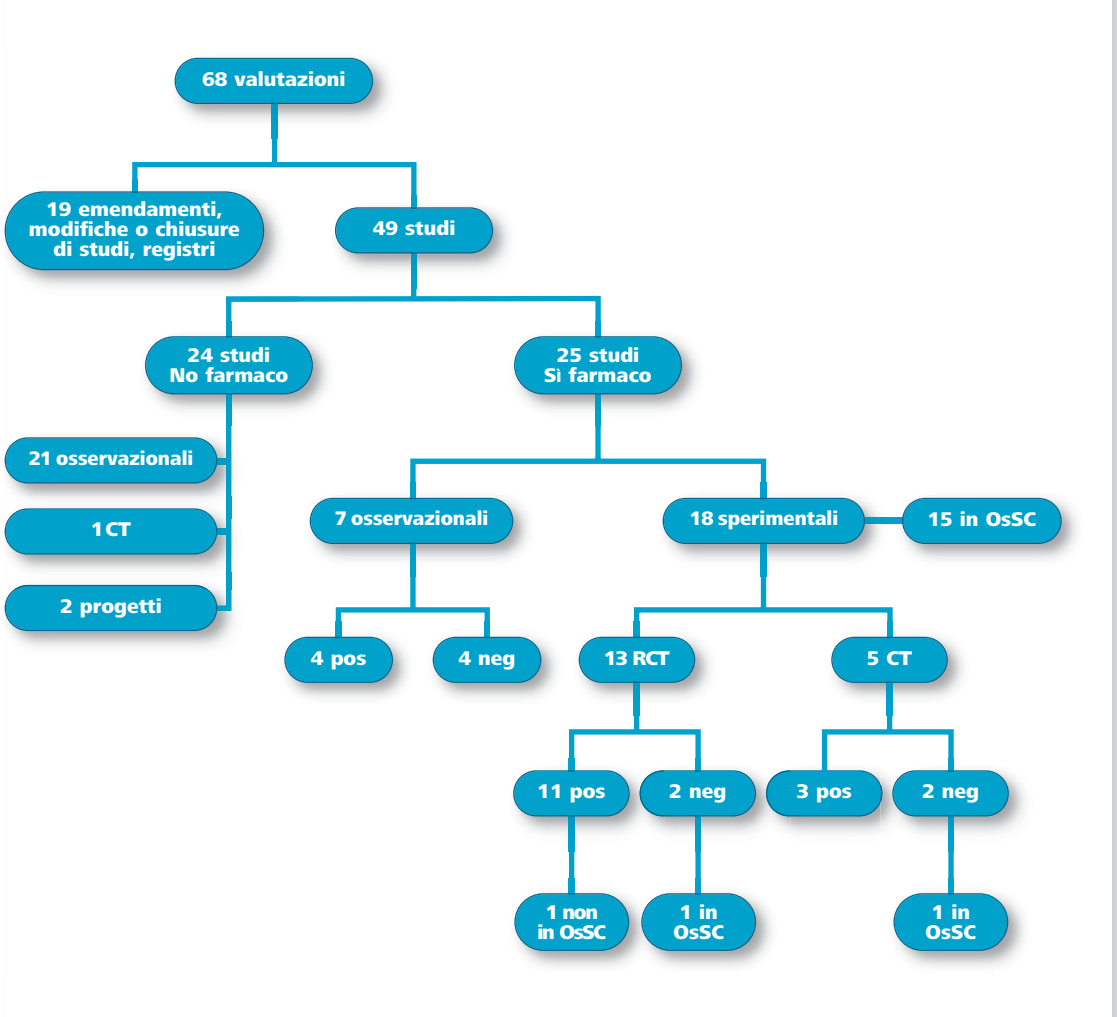
| Unità operativa proponente | N° richieste |
|----------------------------|--------------|
| Malattie infettive | 10 |
| Oncologia | 9 |
| Neurologia | 4 |
| Nefrologia e dialisi | 3 |
| Pediatria | 3 |
| Terapia antalgica | 3 |
| Medicina | 2 |
| Dermatologia | 2 |
| Otorinolaringoiatria | 2 |
| Psichiatria | 2 |
| Pneumotisiologia | 2 |
| Oculistica | 1 |
| Andrologia | 1 |
| Anestesia | 1 |
| Chirurgia toracica | 1 |
| Diabetologia | 1 |
| Geriatrics | 1 |
| Pneumologia | 1 |
| Radiologia | 1 |
| Cardiologia | 1 |
| Riabilitazione | 1 |
| Blocco operatorio/farmacia | 1 |

causa dei limiti metodologici del protocollo di studio (dimensione del campione, criteri di inclusione, end-point) o per la scarsa rilevanza clinica dello studio.

Le 25 sperimentazioni farmacologiche hanno riguardato 13 aree terapeutiche: la più rappresentata è stata l'oncologia con 5 studi (20%), seguita dalla psichiatria con 4 studi (16%). In particolare, i 18 studi di tipo sperimentale hanno riguardato 10 categorie farmacoterapeutiche (tabella IV), le più rappresentate sono state quelle degli antineoplastici (4 studi), degli antitrombotici (4 studi) e degli psicolettici (3 studi) e la metà di questi era di tipo no-profit.

Delle 25 sperimentazioni farmacologiche valutate dalla Commissione, 3 non erano presenti in OsSC. Una sola sperimentazione era stata approvata

Figura 1. Schema riassuntivo dell'attività svolta dalla Commissione tecnico-scientifica nel periodo 2005-2007 per la valutazione di protocolli di sperimentazione clinica.



RICERCA SUL CAMPO

dalla Commissione, ma non era presente in OsSC: lo studio OSMO-CONTROL, un RCT proposto dall'area «Terapia del dolore» con lo scopo di confrontare l'efficacia dell'oxicodone vs quella della morfina. La Commissione ha deciso di approvare lo studio in considerazione della rilevanza del problema e della ricaduta nella pratica clinica dei risultati ottenuti, sottolineando l'importanza di poter disporre di un ulteriore farmaco nel trattamento del dolore intenso. Per contro 2 studi presenti in OsSC non sono stati invece approvati dalla Commissione. In un caso si tratta della sperimentazione clinica EUROSMA, uno studio internazionale randomizzato in aperto di fase IV volto a confrontare l'efficacia e il rapporto costo-efficacia di Symbicort (associazione budesonide+formoterolo fumarato) quale terapia di mantenimento e al bisogno nel trattamento dell'asma persistente utilizzando un dosaggio di mantenimento pari a 1 o 2 inalazioni due volte al giorno su cui la Commissione ha espresso un parere negativo a causa della scarsa rilevanza dello studio alla luce della presentazione, anche metodologica, del protocollo. Nell'altro caso si tratta dello studio SWEET-acs, non comparativo di fase III, proposto dall'area di cardiologia, con lo scopo di valutare l'efficacia delle insuline e analoghi nei pazienti con iperglicemia affetti da sindrome coronarica acuta. La Commissione ha espresso parere negativo in quanto il disegno dello studio era limitato e metodologicamente non adeguato ai bisogni di conoscenza circa l'associazione tra sindrome coronarica acuta, livelli glicemici e outcome.

Una sperimentazione approvata dalla Commissione e non presente in OsSC; 2 studi presenti in OsSC rifiutati dalla Commissione.

Tabella IV. Distribuzione dei protocolli clinici di tipo sperimentale in base al tipo di farmaco oggetto di studio.

| Gruppo terapeutico | Principio attivo |
|---|--|
| Antineoplastici (L01) | bevacizumab, trastuzumab, aflibercept, docetaxel |
| Antitrombotici (B01) | terutroban, sulodexide (2 protocolli), parnaparina |
| Psicolettici (N05) | aripiprazolo, olanzapina, quetiapina |
| Antiemetici e anti-nausea (A04) | tropisetron |
| Farmaci usati nel diabete (A10) | insuline ed analoghi |
| Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (C09) | inibitori del recettore AT1 dell'angiotensina II |
| Antinfiammatori e antireumatici (M01) | diclofenac |
| Analgesici (N02) | oxicodone |
| Antiepilettici (N03) | levetiracetam |
| Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (R03) | budesonide/formeterolo |

DISCUSSIONE

Il PTR rappresenta un importante strumento per il governo clinico, inteso come valutazione critica delle risorse terapeutiche disponibili per curare tutte le patologie cliniche rilevanti, strategia attraverso la quale i sistemi sanitari si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dell'assistenza, dotandosi di elevati standard delle cure e creando un ambiente che favorisca l'espressione dell'eccellenza clinica. In questo contesto si introduce il principio guida dell'efficacia e dell'appropriatezza degli interventi, secondo cui sono escluse dai livelli di assistenza erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale quelle prestazioni sanitarie la cui efficacia e appropriatezza non sono dimostrabili in base alle evidenze scientifiche disponibili. Inoltre, la razionalizzazione della spesa sanitaria regionale impone scelte ragionate basate su evidenze scientifiche e una serie di attenzioni economiche necessarie per il contenimento della spesa, sempre con la garanzia di un livello minimale di assistenza. Quindi, la redazione del PTR rappresenta non solo una selezione delle specialità medicinali e degli strumenti diagnostico-terapeutici più efficaci, ma anche uno strumento valido per il governo ragionato della spesa farmaceutica, uniforme su tutto il territorio regionale, che tiene in debito conto le caratteristiche del suo bacino d'utenza nel contesto sociale e sanitario, senza trascurare gli attuali consumi, nel pieno rispetto dei rapporti rischio/beneficio e costo/beneficio che l'uso dei farmaci comporta.

I recenti processi tecnologici stanno modificando in modo sostanziale le pratiche terapeutiche con costi sempre più elevati che talvolta pongono anche problemi relativi alla sostenibilità delle cure. Di conseguenza le modalità di analisi e valutazione relative all'appropriatezza dell'uso necessitano di una continua revisione per essere adeguate alle nuove strategie terapeutiche. Ciò vale sempre più spesso per i farmaci oncologici così come per i farmaci antiretrovirali, che giungono alla registrazione attraverso meccanismi rapidi avendo prodotto solo dati preliminari di efficacia e quasi sempre senza studi di confronto con gli standard terapeutici attuali. Per quanto riguarda i farmaci oncologici, per esempio, i vantaggi dimostrati dal nuovo trattamento sono spesso molto scarsi (in genere la riduzione della massa tumorale rappresenta l'esito principale dello studio) e talvolta non riguardano la sopravvivenza.

La scelta di introdurre o escludere un medicinale dal PTR deve essere basata sull'utilizzo sistematico di criteri espliciti e concordati e la medicina basata sulle prove di efficacia si è dimostrata un utile strumento di valutazione sistematica dei farmaci⁸, che ha avuto un riscontro favorevole anche da parte dei clinici. I criteri seguiti dalla Commissione regionale per la valutazione dei protocolli di sperimentazione si sono basati su elementi di efficacia e sicurezza, oltre che di rilevanza clinica locale: sono stati infatti privilegiati gli studi clinici che sono di adeguata numerosità, che vengono condotti attraverso una metodologia corretta e che dimostrano la superiorità rispetto ai farmaci della stessa classe omogenea, utilizzando esiti (end-point) clinicamente rilevanti.

L'attività di valutazione della Commissione basata su criteri di documentata efficacia e sicurezza in risposta a bisogni terapeutici inevasi o cor-

Vale il principio guida dell'efficacia e dell'appropriatezza degli interventi.

La decisione su un medicinale dentro o fuori dal PTR si basa su criteri espliciti e concordati.

RICERCA SUL CAMPO

renti nella pratica clinica si è dimostrata un proficuo strumento di confronto tecnico-scientifico multidisciplinare. Il percorso fatto ha rappresentato anche uno strumento metodologico di formazione attiva all'uso appropriato dei farmaci, incentivando anche il monitoraggio sistematico e continuo della pratica terapeutica.

Il tutto può essere ricondotto ad un'azione di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza che, partendo da bisogni della pratica, richiama l'attenzione non solo sulla dimensione dei costi, ma anche su quelle dell'efficacia e della sicurezza di utilizzo dei farmaci. In questo contesto il PT costituisce non solo uno strumento pratico di riferimento e consultazione per l'uso razionale dei farmaci, ma anche uno strumento di lavoro e progresso culturale, soggetto a revisione continua e ad aggiornamenti periodici (in base allo sviluppo delle conoscenze farmacologiche e terapeutiche) in grado di offrire una selezione di farmaci scelti secondo criteri di scientificità ed economicità e di appropriatezza. Tutto questo non deve essere inteso come un vincolo prescrittivo per i professionisti, ma come uno strumento pratico per gestire, orientare (ottimizzare) la prescrizione farmaceutica e quindi la pratica clinica verso un comportamento basato sulle evidenze scientifiche secondo i principi della evidence-based medicine. **R&P**

Un percorso che è stato anche di formazione attiva all'uso appropriato dei farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Haslé-Pham E, Arnould B, Späth HM, Follet A, Duru G, Marquis P. Role of clinical, patient-reported outcome and medico-economic studies in the public hospital drug formulary decision-making process: results of a European survey. *Health Policy* 2005; 71: 205-12.
2. Fijn R, de Jong-van den Berg LTW, Brouwers JRB. Rational pharmacotherapy in The Netherlands: formulary management in Dutch hospitals. *Pharm World Sci* 1999; 21: 74-9.
3. Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/normativa/dlgs_211_24-6-03_Dir_UE_sper.pdf (accesso del 24/07/08).
4. Decreto Ministeriale del 12 maggio 2006, Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/normativa/decreto_CE_12maggio2006.pdf (accesso del 24/07/08).
5. Regione Autonoma Valle d'Aosta, Delibera di Giunta Regionale n. 4628 del 27 giugno 1986.
6. Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/normativa/decreto_noprofit_2202_2005.pdf (accesso del 24/07/08).
7. Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) <http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/presentazione.htm>
8. Nissen SW, Olsen KM. Selection of proton pump inhibitors for formulary inclusion: Making decisions based on appropriate criteria. *Dis Manage Health Outcomes* 2007;15: 289-98.