



L'esperienza
dell'Area Vasta Emilia Nord:
dalle **equivalenze**
alla **implementazione** delle gare

Anna Maria Marata

**I PRONTUARI OSPEDALIERI COME
STRUMENTO DI GOVERNO CLINICO**

Bologna 24 – 25 maggio 2007

obiettivi principali

1

Individuare, nell'ambito di una classe omogenea e per gli usi prevalenti, i farmaci con le **migliori evidenze** * in termini di efficacia e tollerabilità

- senza trascurare le differenze
- senza dimenticare i bisogni dei pazienti
- al miglior prezzo

* I farmaci

- con il maggior numero di studi
- metodologicamente più corretti
- con esiti clinicamente rilevanti
-

obiettivi principali

1 Individuare, nell'ambito di una classe omogenea e per gli usi prevalenti, i farmaci con le migliori evidenze in termini di efficacia e tollerabilità

- senza trascurare le differenze
- senza dimenticare i bisogni dei pazienti
- al miglior prezzo

2 Armonizzare/unificare i Prontuari Terapeutici Locali (PTL) delle Aziende partecipanti (coordinamento CTL)

3 riallocare le risorse (logistica, economati) necessarie per gli acquisti.



Le equivalenze terapeutiche

Come ci siamo organizzati



Caratteristiche dei gruppi di lavoro

Sono rappresentati:

- i clinici di tutte le Az. dell'AVEN
 - gli esperti
 - i clinici generali
- i farmacisti ospedalieri
- le Direzioni sanitarie
- i Presidenti di tutte le CTL AVEN
- I servizi economici
- il CeVEAS (coordinamento)

I gruppi di lavoro sono diventati permanenti



Processo di selezione

Equivalenza terapeutica

rigorosa analisi degli studi primari e delle revisioni sistematiche

Intera classe omogenea

Principi attivi che per le principali indicazioni cliniche presentano le migliori evidenze (efficacia, sicurezza)

Individuazione di:

- **principi attivi equivalenti**
- **dosi equivalenti**
- **usi esclusivi**

1 Farmaco vincitore della gara

(70 ... 90%)
del fabbisogno

CARBAPENEMI

INDICAZIONI E DOSAGGI REGISTRATI (riportati testualmente)

Via di somministrazione	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
Indicazioni riportate in scheda tecnica			
1. Trattamento delle seguenti infezioni quando dovute a microrganismi sensibili: <ul style="list-style-type: none"> • Inf. intra-addominali • Inf. del tratto respiratorio inferiore • Inf. ginecologiche • Setticemia • Inf. del tratto genito-urinario • Inf. osteoarticolari • Inf. cutanee e dei tessuti molli • Endocarditi • Inf. miste causate da ceppi sensibili di batteri aerobi e anaerobi 	1-1,5 g/die im suddivisi in 2-3 somm.	1-2 g/die suddivisi in 3-4 somministrazioni Non superare i 50 mg/kg/die dell'associazione e, indipendentemente dal peso la dose massima di 4g/die	
2. Prevenzione di alcune infezioni post-operatorie in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche contaminate o potenzialmente contaminate o quando il verificarsi di un'infezione post-operatoria potrebbe rappresentare un evento particolarmente grave		1g ev all'induzione + 1g ev dopo 3 ore (chir. colon-retto + 500 mg dopo 8 e 16 ore dall'induz.)	
3. Trattamento, negli adulti e nei bambini, delle seguenti infezioni causate da uno o più batteri sensibili al meropenem: <ul style="list-style-type: none"> • Polmonite e polmonite nosocomiale • Inf. delle vie urinarie • Inf. intra-addominali • Inf. ginecologiche, quali endometrite e PID • Inf. cutanee e dei tessuti molli • Setticemia 			Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore in base alla gravità dell'infezione
4. Trattamento della Meningite (causata da batteri sensibili)		Non indicato per il trattamento della meningite	2 g ogni 8 ore
5. Terapia empirica , <u>in monoterapia</u> o in associazione con agenti antivirali o antifungini , di infezioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile			Da 500 mg a 1 g ogni 8 ore in base alla gravità dell'infezione
6. Trattamento di infezioni polimicrobiche da solo o in associazione ad altri antimicrobici			
7. Trattamento di infezioni croniche delle basse vie respiratorie in pazienti affetti da fibrosi cistica, sia in monoterapia che in associazione con altri agenti antibatterici			2 g ogni 8 ore

Commenti generali alle indicazioni sopra riportate:

Le indicazioni riportate in scheda tecnica e per brevità indicate dai numeri **1, 3, e 6** per i due antibiotici si possono sintetizzare in " trattamento empirico e mirato delle infezioni dei principali organi ed apparati causate da batteri sensibili ai carbapenemi"

Solo il meropenem presenta l'indicazione in scheda tecnica per il trattamento delle infezioni meningee (indicazione n. **4** della presente scheda) , per il trattamento delle infezioni croniche delle basse vie respiratorie in pazienti affetti da fibrosi cistica (indicazione n. **7** della presente scheda) e per la terapia empirica, in monoterapia o in associazione con agenti antivirali o antifungini, di infezioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile (indicazione n. **5** della presente scheda)

Solo l'imipenem/cilastatina sodica presenta l'indicazione in profilassi chirurgica (indicazione n. **2** della presente scheda); occorre tuttavia sottolineare che l'impiego in profilassi chirurgica dei carbapenemi è considerato inappropriato da tutte le principali Linee Guida nazionali e internazionali ed è pertanto da sconsigliare.
In scheda tecnica inoltre è precisato che l'imipenem/cilastatina non è indicato per il trattamento delle infezioni meningee.

Per ogni principio attivo:

- Indicazioni registrate
- Dosaggi registrati

Commento

che giustifica le sintesi delle indicazioni proposte

Fonti:

Schede tecniche aggiornate

	Imipenem/Cilastatina sodica	Meropenem
<p>Farmaco studiato in specifici sottogruppi di pazienti [ad es.: bambini, gravidanza, (classi A,B,C,D,X di rischio) allattamento, pat. d'organo ecc.]</p>	<p><u>Pazienti con IR</u>: sia imipenem che cilastatina sono rimosse dal circolo durante l'emodialisi; quindi il farmaco va somministrato alla fine della seduta dialitica e ad intervalli di 12 ore. In base al grado di insufficienza renale (clearance della creatinina) vanno ridotti sia il dosaggio unitario che la frequenza di somministrazione (es. clearance creatinina <20 ml/min/1.73m²: 250-500 mg ogni 12 ore, con una dose massima di 500-1000 mg /die). Non si hanno dati nei pazienti in dialisi peritoneale La formulazione Im non è stata studiata in pz con clearance della creatinina < 20ml/min/1.73m². <u>Pazienti Anziani</u>: determinare la funzione renale sulla base della clearance della creatinina. <u>Bambini (B)</u>: Per B con peso =40 kg stessa posologia degli adulti. Per B con peso <40 kg il dosaggio è 60mg/kg/die da suddividere in 4 somministrazioni senza superare i 2 g/die Non ci sono dati per B con meno di 3 mesi La formulazione Im non è stata studiata in pediatria <u>Non ci sono dati in gravidanza e allattamento</u></p>	<p><u>Pazienti con IR</u>: il meropenem è rimosso dal circolo durante l'emodialisi; quindi la dose richiesta va somministrata alla fine della seduta dialitica . Non ci sono dati nei pazienti in dialisi peritoneale Per i pazienti con clearance della creatinina < 51ml/min vanno ridotti sia il dosaggio che la frequenza di somministrazione (es. clearance della creatinina < 10 ml/min: metà dose ogni 24 ore). <u>Bambini con età dai 3 mesi ai 12 anni</u>: 10-20 mg/kg ogni 8 ore (fino ad un massimo di 2 g ogni 8 ore). Nella meningite e nella fibrosi cistica il dosaggio raccomandato è di 40mg/kg ogni 8 ore. Bambini con peso superiore a 50 kg: dosaggio come per gli adulti. <u>Pazienti anziani</u>: con funzionalità renale normale e clearance della creatinina > 50ml/min non occorre ridurre il dosaggio <u>Pazienti con insufficienza epatica</u> non occorre ridurre il dosaggio, ma è necessario monitorare i livelli di transaminasi e bilirubina <u>Non ci sono dati in gravidanza</u> <u>Allattamento</u> : concentrazioni molto basse del farmaco sono state rilevate in studi sugli animali</p>

Per ogni principio attivo

Le indicazioni registrate e gli studi in specifici sottogruppi

Fonti:

Schede tecniche
Fonti secondarie

CARBAPENEMI

SINTESI INDICAZIONI REGISTRATE E/O STUDIATE

Via di somministrazione	Imipenem/Cilastatina sodica		Meropenem
	im	ev	ev
Forme farmaceutiche disponibili	Flac. 500 mg di Imipenem/500 mg di cilastatina. + fl 2 ml solv.	Flac. 500 mg di Imipenem/500 mg di cilastatina. + sacca 100 ml solv. (monovial)	Flac. 500 di Meropenem Flac. 1000 mg di Meropenem Nella confezione non è presente il solvente
Indicazioni registrate e/o clinicamente studiate:			
Trattamento empirico della neutropenia febbrile in pz adulti		0,5 g ogni 6 ore (14)(16) (50mg/kg/die) (13)(15) 1g ogni 8 ore (12)	1g ogni 8 ore in monoterapia (12)(17)(18)(19)
Trattamento della meningite batterica in pz adulti e pediatrici		NON indicato	40mg/kg/ogni 8 ore (pz adulti)
Trattamento di infezioni gravi in pz adulti in terapia intensiva (6) ospedalizzati gravi in parte in terapia intensiva (7) (e anche in pz anziani con età >65 anni) ospedalizzati		1g ogni 8 ore (6) (7)	1g ogni 8 ore (6) (7)
Trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) (2) trattamento di riacutizzazioni in BPCO severa (4)		0,5 g ogni 8 ore (2) 1 g ogni 8 ore (4)	0,5 g ogni 8 ore (2) 1 g ogni 8 ore (4)
Trattamento delle inf. ginecologiche e pelviche (11)		0,5 g ogni 8 ore (11)	0,5 g ogni 8 ore (11)
Setticemia		2g/die	2g/die
Trattamento di infezioni intraddominali (3) (4) (5) (8) (9)		500 mg ogni 8 ore (3) (5) 500 mg ogni 6 ore (4) 1 g ogni 8 ore (8) (9)	1g ogni 8 ore (3) (8) (9) 500 mg ogni 8 ore (4) (5)
Trattamento delle osteomieliti		0,5 g ogni 6 ore	
Trattamento delle infezioni in pazienti affetti da Fibrosi cistica			2g ogni 8 ore
Trattamento di pielonefriti acute non-complicate e inf. complicate del tratto urinario		0,5 g ogni 6-8 ore	0,5 g ogni 8 ore
Trattamento delle infezioni della pelle e dei tessuti (10)		0,5 g ogni 6 ore (10)	0,5 g ogni 8 ore (10)
Profilassi delle complicanze settiche della pancreatite acuta necrotica		0,5 mg ogni 6 ore	0,5 mg ogni 8 ore

Commenti alle indicazioni sopra riportate:

In letteratura entrambi i farmaci sono stati studiati per l'impiego nel "trattamento empirico e mirato delle infezioni gravi dei principali organi ed apparati causate da batteri sensibili ai carbapenemi, compreso il trattamento della neutropenia febbrile". L'unica differenza fra i due farmaci è rappresentata dal trattamento della meningite batterica (per la quale l'imipenem/cilastatina **non è indicato**, come evidenziato nella stessa scheda tecnica) e delle infezioni respiratorie in pazienti affetti da fibrosi cistica, per cui solo il Meropenem presenta sia gli studi che l'indicazione registrata. L'imipenem/cilastatina è stato valutato nella profilassi delle complicanze settiche della pancreatite acuta in due studi di piccole dimensioni; il meropenem non presenta l'indicazione in scheda tecnica per la profilassi in tale patologia, anche se un recente studio che ha confrontato il meropenem con l'imipenem, ha mostrato risultati sovrapponibili fra i due farmaci. In merito ai dosaggi utilizzati negli studi clinici, si può osservare una discreta variabilità anche nel trattamento della stessa patologia. Tuttavia per le infezioni gravi in ambito ospedaliero (sepsi, trattamento empirico della neutropenia febbrile, **infezioni gravi** intraaddominali, del tratto respiratorio, del tratto genito-urinario da batteri resistenti ai comuni antibiotici) in cui l'uso di tali farmaci è codificato e largamente condiviso, il dosaggio giornaliero più frequentemente impiegato è di 1g ogni 8 ore per entrambi i farmaci.

indicazioni studiate

Per ogni principio attivo e per ogni indicazione si identificano:

- gli studi rilevanti
- i dosaggi impiegati

Commento

identifica e motiva:

- le indicazioni comuni su cui fare l'equivalenza
- le indicazioni specifiche di alcune molecole

Fonti:

- Studi clinici (RCT)
- Revisioni sistematiche
- Linee guida

Tabella delle evidenze dei principali studi valutati

N°	REFERENZA BIBLIOGRAFICA	DESCRIZIONE DELLO STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI
----	-------------------------	--------------------------	------------------------	---------------------------	---------------------------------	-----------

La tabulazione viene eseguita:

- Per gli studi primari più rilevanti
- Per le revisioni sistematiche della letteratura

Non vengono tabulate:

- le LG
- le fonti secondarie

1 Romanelli G
J. Chemoth.
2002

2 Hamacher J
J. Antimicrob. Chemoth.
1995

1 g ogni 8 ore in
infusione ev di 30 min

di BPCO severa 88,2 per meropenem e 89,4% per imipenem.
gestiti in ospedale
esclusi pz con fibrosi cistica, storia di convulsioni o patologie neurologiche, neutropenia, severa insufficienza epatica
Profilo di sicurezza: nausea e vomito più frequente con imipenem/cilast., aumento di aminotransferasi con meropenem
Non differenze signif nel numero di sosp per SE

Considerazioni finali

riassumono le decisioni sull'equivalenza in merito a

- **Indicazioni prevalenti**
- **Dosi equivalenti**

e propongono:

- **Caratteristiche ed entità del/i lotto/i**
- **Indicazioni e quantità di farmaco/i da acquisire per specifiche indicazioni non comprese nell'equivalenza**

Alcuni esempi di risultati economici ottenuti

GARA FARMACI AVEN IN EQUIVALENZA 2004-2005

FARMACO	% sconto rispetto ai prezzi pagati fino a quel momento
Eritropoetina (70%)	50%
Penic.+ inib. β latt.	64%
Carbapenemi	8%
Macrolidi (80%)	39%
Chinoloni antipneum. os	94%
Peg-interferone alfa	0%

Gare in equivalenza terapeutica

Opportunità/vantaggi

- Attivo coinvolgimento dei clinici
- Forte valenza culturale del processo di selezione
- Avvio integrazione tra le CTL
- Maggiore integrazione tra le diverse componenti aziendali (DG, DS, DA)
- Benefici economici
- Modifica equilibri di mercato

Limiti/svantaggi

- Entità delle risorse umane dedicate
- Necessità di strutture centralizzate di coordinamento
- Tempi relativamente lunghi
- Necessità di forme organizzative ad hoc
- Scarsamente trasferibile ad altre realtà

Gare in equivalenza terapeutica

PRINCIPALI PROBLEMI APERTI

- **Ruolo di induzione sulla prescrizione territoriale** (rapporti ospedale-territorio)
- **Possibili difficoltà nel garantire la fornitura di grandi quantitativi**
- **Reazione dell'industria**
- **Necessità di un continuo aggiornamento delle valutazioni effettuate per la selezione (annuale?)**

Ruolo delle CPF

Le equivalenze vengono:

- Valutate/approvate da tutte le CPF
- Inserite in tutti i prontuari dell'AVEN
- Monitorate nella loro applicazione
(assieme agli esiti di gara)



Implementazione e monitoraggio degli esiti di gara

**Non basta il risultato delle gare
ciò che conta di più è:**

- condividere i metodi di selezione**
- adeguare la prescrizione agli esiti di gara**
- monitorare i comportamenti**
- affrontare i problemi rilevati**

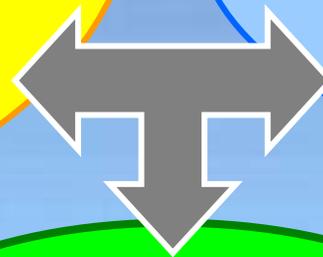


**Il monitoraggio dell'adesione alla gara
(avviato nel 2005)
risulta dall'interfaccia tra due database:**

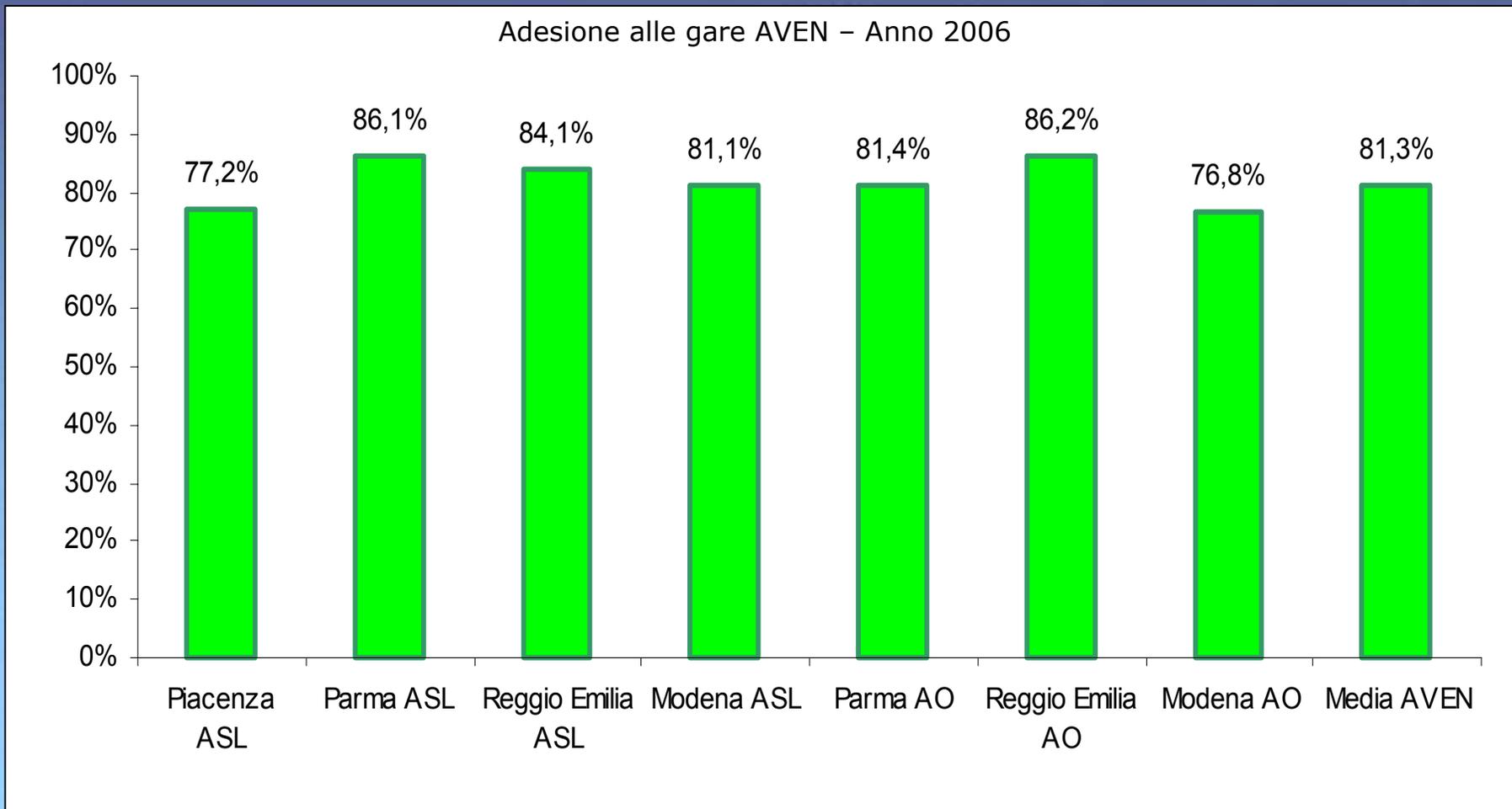
Dati da Flusso AFO

**File di aggiudicazione
delle gare AVEN**

Monitoraggio gara



Percentuali di adesione alla gara per singola Azienda Sanitaria AVEN (riferite alla spesa del 2006)



Attualmente nell'ambito AVEN

Esiste un forte valore aggiunto (a quello economico) rappresentato dall'aver instaurato rapporti collaborativi fra:

- **i clinici delle Aziende AVEN**
- **i clinici e le Aziende sanitarie**
- **fra le Aziende sanitarie**



Il compito dei gruppi di lavoro non si esaurisce con la gara

I gruppi vengono riconvocati se:

- **viene richiesto l'inserimento in un PTL AVEN di un nuovo farmaco appartenente ad una classe omogenea valutata in equivalenza o comunque di un farmaco di competenza del gruppo**
(continuo aggiornamento dei PTL)
- **a livello delle singole CTL si presentano problematiche di competenza specifica dei singoli gruppi**
- **per produrre documenti comuni alle AZ. AVEN (linee di indirizzo, schede di valutazione su nuovi farmaci anche in collaborazione con la CRF ecc.)**



quindi

L'esigenza economica di migliorare gli acquisti dei farmaci ha attivato un meccanismo virtuoso di collaborazione fra le figure professionali coinvolte che va molto oltre il risultato economico raggiunto e può rappresentare una importante base per "rivitalizzare" le CTL nell'ambito di un rapporto di collaborazione rinnovato con la CTR.