



Direttore Generale dell'Agencia Italiana del Farmaco
Prof. Luca Pani

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
Prof. Walter Ricciardi

Alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS)
Presidente - Dr.ssa Patrizia Popoli
Prof. Salvatore Amoroso
Dr. Giuseppe Toffoli
Prof. Sebastiano Filetti
Dr. Antonio Addis
Dr.ssa Anna Maria Marata
Dr. Paolo Schincariol
Prof. Armando Genazzani

Via del Tritone, 181
00187 Roma

Milano 5 Ottobre 2016

Oggetto: Valutazioni dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri sul Piano Terapeutico per la Classe farmacologica R03L A/COLIN ASS BETA2-AGONISTI.

PREMESSA

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria cronica caratterizzata da ostruzione al flusso persistente, prevenibile e trattabile, associata a significativi effetti e comorbidità extrapolmonari che possono contribuire alla sua gravità (*Documento GOLD 2015*).

Nonostante gli sforzi congiunti delle maggiori Istituzioni scientifiche internazionali per favorire la diagnosi e il trattamento più appropriato della BPCO, tale malattia risulta ancora ampiamente sottovalutata sia dal punto di vista diagnostico sia terapeutico. Ciò induce un considerevole incremento dell'impatto sociale e farmaco-economico, determinato soprattutto dalle frequenti emergenze sanitarie, dalle ospedalizzazioni, e dalla perdita di produttività derivate dalla malattia non controllata (*Ford 2015*).

Anche in Italia le malattie dell'apparato respiratorio appresentano la 3^a causa di morte, dopo malattie cardiovascolari e neoplasie: la BPCO è causa di circa il 50% delle morti per malattie dell'apparato respiratorio e la mortalità interessa le fasce di età più avanzate. Oltre il 70% del costo di malattia è tuttora riconducibile ai costi diretti, nella loro grande maggioranza causati dalle ripetute



ospedalizzazioni, dal ricorso alle strutture ospedaliere specialistiche e/o di emergenza e alle visite mediche non programmate (*Dal Negro 2008*). Tali evidenze indicano come la BPCO risulti ancora ampiamente sottostimata anche in chiave terapeutica, principalmente per la sua sottodiagnosi, nonostante l'elevato impatto sia fisico sia emozionale della malattia sul paziente.

SOTTODIAGNOSI

Sono molti i motivi che concorrono a tale gestione inappropriata: l'insufficiente percezione della BPCO come malattia vera e propria (soprattutto nei suoi primi stadi evolutivi); l'esiguo ricorso alla diagnostica strumentale specialistica (anche a quella di primo livello, come la spirometria) per una più oggettiva definizione e stadiazione; la disomogenea offerta di prestazioni specialistiche di tipo pneumologico; la scarsa compliance nei confronti del trattamento farmacologico continuativo nei pazienti già diagnosticati; la difficoltà da parte del medico di Medicina Generale di inquadrare tempestivamente tale genere di pazienti. Negli studi di popolazione, nei quali è stata eseguita una spirometria con test di broncodilatazione e con informazioni certe su una precedente diagnosi di BPCO, i risultati dimostrano con certezza che la sottodiagnosi di BPCO è ancora molto elevata, indipendentemente dalla prevalenza complessiva (*Lamprecht 2015*).

Potenzialmente l'elevato peso socio e farmaco economico della BPCO può essere ridotto con tre livelli di intervento: una prevenzione primaria modificando o riducendo i fattori di rischio, in particolare l'astensione dal fumo; una prevenzione secondaria con la diagnosi precoce, che generalmente comprende l'esecuzione della spirometria ed una valutazione dei sintomi; ed infine la prevenzione terziaria che comprende una corretta gestione dei pazienti per migliorare la qualità di vita, ridurre o rallentare la progressione della malattia o ridurre il numero delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni.

DIAGNOSI PRECOCE

La chiave per una diagnosi precoce della BPCO è l'identificazione dei sintomi nei soggetti a rischio (*Bellamy 2007*). I Medici di Medicina Generale (MMG) rappresentano in tal senso la prima-linea per poter identificare precocemente i pazienti con BPCO. Per confermare la diagnosi va documentata la presenza di un'ostruzione bronchiale mediante la valutazione dello specialista Pneumologo (*Documento AIMAR, AIPO, SIMeR, SIMG 2013*). Il sospetto diagnostico del MMG può essere confermato dalla spirometria nel 70% circa dei casi (*Lusuardi 2006*). La BPCO è una condizione patologica cronica e complessa che tende ad evolvere progressivamente verso stati di maggiore gravità. Tuttavia la perdita funzionale è maggiore nelle fasi iniziali della malattia (*Tantucci 2012, Decramer 2010*).

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Iniziare la terapia a livelli più bassi di gravità della BPCO può essere utile per rallentare il progressivo decadimento della funzione, tipico della malattia. Con l'obiettivo di salvaguardare il più possibile la funzione polmonare e mantenerla ai livelli più elevati nel singolo paziente, ci sono evidenze favorevoli per un trattamento anticipato con Fixed Dose Combination di ICS/LABA (*Decramer 2010*). Il miglioramento degli outcome (funzione polmonare, riacutizzazioni, stato di salute, tasso di mortalità) nei pazienti con ostruzione bronchiale moderata (FEV₁ 80-50% del predetto, GOLD II) è stato significativo almeno quanto quello ottenuto nei pazienti BPCO con ostruzione bronchiale



da grave a molto grave ($FEV_1 < 50\%$ del predetto) (*Decramer 2010*). Anche il trattamento con l'associazione LABA/LAMA, oltre al noto effetto broncodilatante, è in grado di ridurre il numero delle riacutizzazioni in determinate tipologie di pazienti (*Wedzicha 2016*).

ADERENZA AL TRATTAMENTO

In Italia l'aderenza al trattamento è sempre risultata molto bassa: nello studio osservazionale prospettico OUTPUT è emerso come il 42,4% dei pazienti con BPCO in dimissione dall'Ospedale a sei mesi non sia più in una terapia appropriata (*Belleudi 2016*, studio finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco). Il dato della bassa aderenza è confermato dal rapporto OsMed 2015, in cui emerge che solo il 13,9% dei pazienti BPCO usa regolarmente la terapia per almeno l'80% dei giorni dell'anno. Una recente evidenza suggerisce come l'incremento del 5% dei giorni coperti da trattamento può contribuire a ridurre i costi per accertamenti diagnostici in campo ospedaliero (-2,6%), per day hospital (-2%), per accesso in Pronto Soccorso (-1,8%) (*Wei 2014*). La valutazione integrata da parte dello Pneumologo risulta indispensabile per uno studio di fenotipizzazione e funzionale di secondo livello (studio volumi statici, test della diffusione, etc) ai fini sia della conferma diagnostica, sia della corretta stadiazione. Tuttavia l'accessibilità dei pazienti ai centri specialistici pneumologici non è garantita in modo uniforme in tutta Italia: uno studio pubblicato nel 2008 (Studio SIRIO, promosso da AIPO, AIMAR e UIP) ha mostrato che la distanza media che un paziente deve percorrere per raggiungere il centro specialistico pneumologico è di 27,4 km, con un massimo di 122,9 km ed un minimo di 4,9 km in due centri, rispettivamente al Sud ed al Centro Italia (*Dal Negro 2008*). Aderenza alla terapia ed erogazione integrata delle cure in modalità proattiva sono ritenuti i mezzi migliori per garantire una qualità della cura al paziente.

PIANO TERAPEUTICO

- Il piano terapeutico per la prescrizione dell'associazione fissa con LABA/LAMA, rischia di peggiorare ulteriormente il sotto-trattamento della BPCO. In mancanza di accesso a centri pneumologici, anche per le lunghe liste d'attesa, i pazienti potrebbero essere trattati con i medesimi farmaci, ma con inalatori separati. Questo comporterebbe un aggravio della spesa, visto che singoli principi attivi assunti con due inalatori separati hanno un costo maggiore rispetto ad una associazione precostituita in singolo inalatore, ed un peggioramento della compliance. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che l'associazione precostituita migliora l'aderenza dei pazienti al trattamento (*Bryant 2013*).
- La riduzione dell'aderenza comporta un incremento delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni, con conseguente impatto sulla storia naturale della malattia e della spesa farmaco-economica complessiva.



CONCLUSIONI

- Negli ultimi anni AIPO ha svolto un ruolo cruciale nell'aggiornamento degli Specialisti Pneumologi e dei Medici di Medicina Generale, ha prodotto documenti che invitano ad una corretta ed appropriata gestione dei farmaci. *L'efficacia della formazione è confermata dall'andamento del mercato farmaceutico respiratorio, che ha ridotto la spesa negli ultimi anni (-5,48% nei primi mesi del 2016, IMS Health).*
- AIPO ritiene che le associazioni LABA/LAMA debbano essere prescritte in specifiche tipologie di pazienti, *dopo corretta valutazione clinica e funzionale da effettuarsi da parte dello specialista pneumologo, ma che una limitazione prescrittiva di questa categoria farmacologica potrebbe comportare un peggioramento della gestione complessiva della malattia ed un incremento dei costi.*
- **Tutti i Pazienti affetti da BPCO, che non riescono in tempi adeguati ad ottenere un nuovo piano terapeutico od il rinnovo secondo i tempi previsti, rischiano una interruzione della loro abituale terapia, con conseguente incremento delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni, oppure una prescrizione dei due principi attivi in distinti inalatori, con conseguente aumento di spesa.**

In base a quanto sopra esposto l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), chiede di eliminare il piano terapeutico per le associazioni LABA/LAMA.

Voglia considerarci a disposizione dell'Agenzia per qualsiasi supporto e/o ulteriore chiarimento e ringraziandoLa sin d'ora per l'attenzione che vorrà porre alla presente, l'occasione ci è gradita per porgere cordiali saluti.

Stefano Gasparini
Presidente

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri



Bibliografia di riferimento

- AIMAR, AIPO, SIMeR, SIMG. *La gestione clinica integrata della BPCO*. Versione Ottobre 2013. <http://www.aiponet.it>
- Bellamy D, Smith J. *Role of primary care in early diagnosis and effective management of COPD*. Int J Clin Pract 2007;61:1380-9.
- Belleudi V, Di Martino M, Cascini S, et al., on behalf of the OUTPUT Study Group. *The impact of adherence to inhaled drugs on 5-year survival in COPD patients: a time dependent approach*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016; doi: 10.1002/pds.4059 [Epub ahead of print].
- Bryant J, McDonald VM, Boyes A, et al. *Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review*. Respir Res 2013;14:109.
- Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, et al. *Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes)*. Respir Med 2008;102:92-101.
- Decramer M, Cooper CB. *Treatment of COPD: the sooner the better?* Thorax 2010;65:837-41.
- Ford ES. *Hospital discharges, readmissions, and ED visits for COPD or bronchiectasis among US adults: findings from the nationwide inpatient sample 2001-2012 and Nationwide Emergency Department Sample 2006-2011*. Chest 2015;147:989-98.
- Ford ES, Murphy LB, Khavjou O, et al. *Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥ 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020*. Chest 2015;147:31-45.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2015). <http://www.goldcopd.org>
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. *Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys*. Chest 2015;148:971-85.
- Lusuardi M, De Benedetto F, Paggiaro P, et al. *A randomized controlled trial on office spirometry in asthma and COPD in standard general practice. Data from spirometry in asthma and COPD: a comparative evaluation Italian study*. Chest 2006;129:844-52.
- Tantucci C, Modena D. *Lung function decline in COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:95-9.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. *Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD*. N Engl J Med 2016;374:2222-34.
- Wei L, Yang X, Li J, et al. *Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study*. J Thorac Dis 2014;6:656-62.