

ASL RM6 - UOC FARMACEUTICA TERRITORIALE – ARICCIA

Dott.ssa S. Dell'Orco – Dott.ssa M.L. Brunelli – Dott. G. Di Manno
Elaborazioni dati in DWH a cura di: Ing. T. Colizzi

INTRODUZIONE

La categoria dei FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei) comprende una varietà di principi attivi differenti, la cui attività analgesica, antiinfiammatoria, e antipiretica si manifesta come inibizione più o meno selettiva delle due isoforme dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX). Per tali caratteristiche essi hanno ruoli consolidati nella gestione del dolore negli stati artritici, nel dolore neoplastico e negli attacchi acuti di gotta.

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella **ri-sposta individuale del paziente**. Secondo il British National Formulary il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro. Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche 3 settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco

Secondo l'ultimo **Rapporto OsMED**, i FANS sono all'undicesimo posto tra le prime 20 categorie terapeutiche a maggior quota di spesa su prezzo di riferimento (anno 2019) e sono una delle categorie a maggior uso nella popolazione: il 15% dei cittadini italiani ha ricevuto almeno una prescrizione di questi farmaci. Tuttavia nel 2019, si è registrata una diminuzione del consumo del 2% rispetto al 2018, resta invece stabile il costo medio per giornata di terapia, che si attesta ad un valore di 0,37 euro.

Nell'ambito di una strategia di contenimento e razionalizzazione della spesa farmaceutica, il presente documento fornisce indicazioni sintetiche, finalizzate al miglioramento della qualità prescrittiva di tale classe farmaceutica.

I FANS e la NOTA AIFA 66

- Introduzione
- Prescrivibilità a carico del SSN
- Appropriatezza Nimesulide, Ketorolac e COXIB
- Sicurezza
- Comunicazione EMA sull' uso di FANS per COVID-19
- Particolari avvertenze
- Principali interazioni con altri medicinali
- Utilizzo pediatrico
- Analisi di spesa

PRESCRIVIBILITA' A CARICO DEL SSN: LA NOTA AIFA 66

La prescrizione dei farmaci antiinfiammatori non steroidei per uso orale a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche, definite dalla **NOTA AIFA 66**:

FANS IN MONOTERAPIA

<ul style="list-style-type: none">✓ Artropatie su base connettivica;✓ Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;✓ Dolore neoplastico;✓ Attacco acuto di gotta	aceclofenac; acido tiaprofenico; amtolmetina guacile; celecoxib; cinnoxamic; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; etoricoxib; flurbiprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina;tenoxicam
<ul style="list-style-type: none">✓ Trattamento di <u>breve durata</u> del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte	nimesulide
	NIMESULIDE: <ul style="list-style-type: none">✓ Durata max ciclo trattamento: 15 giorni✓ Prescrivere una confezione per ricetta

FANS IN ASSOCIAZIONE FISSA CON ALTRI ANALGESICI

<ul style="list-style-type: none">✓ Trattamento di <u>breve durata</u> del dolore acuto di entità moderata, nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente	ibuprofene + codeina
--	----------------------

Ad eccezione delle indicazioni riportate nelle tabelle sovrastante, tutte le altre indicazioni autorizzate in scheda tecnica non sono rimborsate dal SSN e pertanto rientrano in fascia C, a totale carico al paziente.

APPROPRIATEZZA NIMESULIDE, KETOROLAC E COXIB

a. NIMESULIDE

Il profilo beneficio/rischio di Nimesulide non è più favorevole **nell'uso cronico del trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa**. L'utilizzo deve essere limitato esclusivamente alle condizioni acute quali:

- Trattamento del dolore acuto;
- Dismenorrea primaria.

Il farmaco deve essere prescritto pertanto solo come trattamento di seconda linea, attenendosi scrupolosamente alle indicazioni autorizzate riportate in scheda tecnica e prestando attenzione all'eventualità di danno epatico.

b. KETOROLAC

Ai medici prescrittori si pone in evidenza che:

- **La forma iniettiva** del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali. Quale complemento ad un analgesico oppiaceo, somministrato endovena, nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso;
- **La forma orale** è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo cinque giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato.

c. COXIB

Sviluppati nel tentativo di ridurre il rischio gastrointestinale, nella pratica clinica hanno mostrato solo una lieve riduzione della gastro-lesività rispetto ai FANS non selettivi ed un incremento di eventi avversi cardiovascolari. Pertanto i COXIB dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare.

Si ribadisce che solo il rispetto delle indicazioni registrate e le condizioni patologiche previste dalla nota 66, consentono l'erogazione a carico del SSN.

ETORICOXIB - Indicazioni d'uso e dosaggio raccomandato in mono-somministrazione giornaliera

OSTEOARTROSI	ARTRITE REUMATOIDE	SPONDILITE ANCHILOSANTE	ARTRITE GOTTOSA ACUTA	POST CHIRURGIA DENTALE (*)
30/60 mg	60/90 mg	60/90 mg	120 (max 8 gg)	90 mg (max 3 gg)
				(*) FASCIA C

CELECOXIB - Indicazioni d'uso e dosaggio raccomandato in mono-somministrazione o in due dosi giornaliere

OSTEOARTROSI	ARTRITE REUMATOIDE	SPONDILITE ANCHILOSANTE	ARTRITE GOTTOSA ACUTA	POST CHIRURGIA DENTALE
100/200 mg	200 mg	100/200 mg	/	/

NB: La dose massima raccomandata per celecoxib è 400 mg/die per tutte le indicazioni

SICUREZZA DEI FANS

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici ed i possibili effetti collaterali.

L'impiego dei FANS classici e degli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB), secondo la letteratura scientifica e le indicazioni delle Autorità regolatorie, **dovrebbe essere limitato al dosaggio minimo efficace e al più breve tempo possibile a causa degli effetti collaterali a livello cardiovascolare, gastrointestinale, epatico e renale, che l'utilizzo cronico può indurre**; si raccomanda inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale (GI), con un rischio maggiore negli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale.

CLASSIFICAZIONE DEI FANS IN BASE ALLA LORO PROBABILE GASTROLESIVITA'

FANS a bassa lesività	ibuprofene
FANS a media lesività	sulindac, diflunisal, naprossene, diclofenac
FANS a medio alta lesività	indometacina, ketoprofene
FANS ad alta lesività	piroxicam, ketorolac
FANS a lesività non definita	nimesulide

Si consiglia pertanto di:

- Preferire i FANS associati ad un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene e ricordare che tutti i FANS (compresi i COXIB) sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica
- Iniziare la terapia con la minima dose efficace e impostare una terapia preferibilmente a cicli
- Evitare l'uso concomitante di diversi principi attivi per la possibilità di maggiori effetti collaterali, in assenza di aumento dell'efficacia terapeutica.
N.B. limitare la combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio, per aumento del rischio di effetti gastrointestinali, ai soli casi di assoluta necessità, e con attento monitoraggio del paziente
- Preferire l'utilizzo del FANS in somministrazione topica per i dolori localizzati

PARTICOLARI AVVERTENZE

I FANS devono essere utilizzati con cautela:

- **Negli anziani:** rischi di gravi effetti indesiderati anche mortali
- **Nelle patologie allergiche:** controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS, inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS
- Durante la **gravidanza e l'allattamento** e nei **difetti della coagulazione**
- Nei soggetti con **insufficienza renale** è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale per evitare possibili peggioramenti
- L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una **riduzione della fertilità femminile**, reversibile con la sospensione del trattamento
- Vari FANS possono avere un **effetto epatotossico**. La Nimesulide, ha un rischio epatotossico maggiore ed è controindicata nei pazienti epatopatici, nell'abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici
- Tutti i FANS sono controindicati nello **scompenso cardiaco grave**. I **COXIB**, devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib.

Comunicazione EMA sull'uso di anti-infiammatori non steroidei per COVID-19, del 18.03.2020

L'EMA è venuta a conoscenza di segnalazioni, in particolare dai social media, che sollevano dubbi sul fatto che l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, potrebbe peggiorare la malattia da coronavirus (COVID-19).

Attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19. L'EMA sta monitorando attentamente la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia.

A Maggio del 2019, il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha iniziato una revisione dei farmaci antinfiammatori non steroidei ibuprofene e ketoprofene, a seguito di un'indagine dell'Agenzia Nazionale Francese per la Sicurezza dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari (ANSM) che ha suggerito che l'infezione dovuta alla varicella e alcune infezioni batteriche potrebbero essere aggravate da questi medicinali. Nelle informa-

zioni sul prodotto di molti medicinali FANS sono presenti già delle avvertenze che gli effetti degli anti-infiammatori non steroidei possono mascherare i sintomi di un peggioramento dell'infezione. Il PRAC sta rivedendo tutti i dati disponibili per verificare se siano necessarie misure aggiuntive.

All'inizio del trattamento della febbre o del dolore in corso di malattia da COVID-19 i pazienti e gli operatori sanitari devono considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, incluso il paracetamolo e i FANS.

Ogni medicinale ha i suoi benefici e i suoi rischi come descritto nelle informazioni del prodotto e che devono essere prese in considerazione insieme alle linee guida Europee, molte delle quali raccomandano il paracetamolo come opzione di primo trattamento nella febbre e nel dolore.

In accordo alle linee guida nazionali di trattamento, i pazienti e gli operatori sanitari possono continuare a utilizzare FANS (come l'ibuprofene) come riportato nelle informazioni del prodotto approvate. Le raccomandazioni attuali prevedono che questi medicinali vengano utilizzati alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile.

Attualmente non ci sono ragioni per interrompere il trattamento con ibuprofene, in base a quanto riportato sopra. A seguito della revisione dei dati di sicurezza dell'ibuprofene e del ketoprofene, l'EMA sottolinea la necessità di condurre tempestivamente studi epidemiologici, al fine di fornire adeguate evidenze sugli effetti dei FANS sulla prognosi della malattia da COVID-19.

L'Agenzia sta contattando le sue controparti ed è pronta a supportare attivamente tali studi, che potrebbero essere utili per formulare eventuali raccomandazioni terapeutiche future. Una volta conclusa la revisione del PRAC, l'EMA fornirà ulteriori informazioni come opportuno.

PRINCIPALI INTERAZIONI DEI FANS CON ALTRI MEDICINALI

I FANS possono interagire con altri farmaci, compromettendo l'efficacia della terapia e aumentando il rischio di effetti indesiderati. Di seguito, alcune possibili interazioni:

Farmaco associato	EFFETTO	CONTROMISURE
ace inibitori, sartani, diuretici	↓ Effetto antipertensivo ↑ Rischio insufficienza renale	Monitoraggio PA Monitoraggio funzione renale
aminoglicosidi	↓ Escrezione aminoglicosidi ↑ Rischio tossicità	Usare con cautela
antiaggreganti	↑ Rischio Emorragia GI	Usare con cautela
anticoagulanti (es. warfarin)	↑ Effetti anticoagulanti ↑ Rischio Emorragia GI	Monitorare la coagulazione IPP secondo nota AIFA
asa/coxib e altri fans	↑ Tossicità	Non associare
chinoloni	↑ Rari casi di convulsioni	Usare con cautela
ciclosporina, tacrolimus	↑ Nefrotossicità	Monitorare la funzionalità renale
corticosteroidi	↑ Rischio Emorragia GI	IPP secondo nota AIFA
glicosidi cardiaci	↑ Concentrazione farmaci	Usare con cautela
inibitori ricaptazione serotonina (SSRI)	↑ Rischio Emorragia GI	Usare con cautela
litio	↑ Tossicità litio	Evitare o monitorare litiemia
methotrexato	↑ Tossicità per livelli methotrexato	Monitoraggio ematico
zidovudina	↑ Rischio tossicità ematica	Monitoraggio ematico

UTILIZZO PEDIATRICO

L'AIFA ha osservato un progressivo incremento del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse ai FANS in età pediatrica che riguardano in particolare la cute e il sistema gastrointestinale. In molti casi l'ibuprofene era somministrato in associazione con il paracetamolo, sia come trattamento combinato che alternato.

AIFA ha, pertanto, redatto alcune **raccomandazioni**:

- il **paracetamolo e l'ibuprofene** sono gli **unici antipiretici raccomandati in età pediatrica**;
- **l'uso combinato o alternato** di ibuprofene e paracetamolo **non è raccomandato** (scarse evidenze riguardo la sicurezza e l'efficacia) rispetto alla terapia con un singolo farmaco;
- l'ibuprofene non è raccomandato in bambini con varicella o in stato di disidratazione;
- è indispensabile prestare attenzione a possibili fattori concomitanti che possano incrementare il rischio di tossicità (trattamenti farmacologici, vomito, stato di disidratazione);

- è raccomandata cautela in casi di grave insufficienza epatica/renale o in soggetti con malnutrizione grave;
- non vi è alcuno studio pubblicato in letteratura che abbia dimostrato l'efficacia dei FANS nell'abbreviare la durata della sintomatologia presente in corso di infezioni acute delle vie respiratorie. **Pertanto il loro impiego, con un presunto obiettivo antinfiammatorio, è fortemente sconsigliato.**

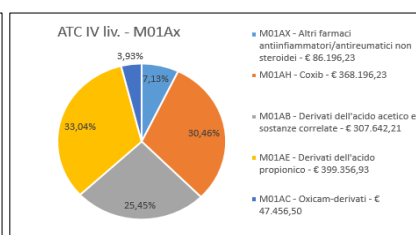
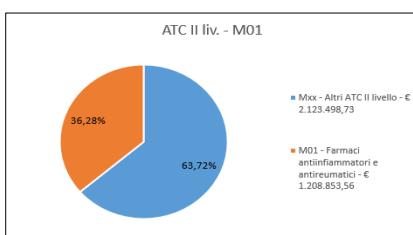
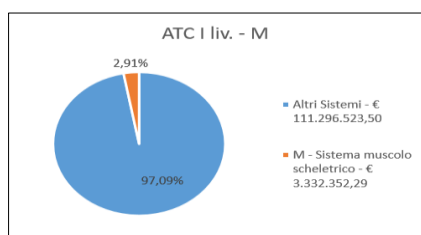
PRINCIPALI CONTROINDICAZIONI DEI FANS IN ETÀ PEDIATRICA

FARMACO	CONTROINDICAZIONE
Acido Niflumico	CONTROINDICATO < 6 mesi di età
Diclofenac, Indometacina, Nabumetone	CONTROINDICATO < 14 anni
Etoricoxib, Meloxicam, Ketorolac	CONTROINDICATO <16 anni
Flurbiprofene	NON RACCOMANDATO <12 anni
Ibuprofene	CONTROINDICATO < 3 mesi e peso <5,6 kg
Ketoprofene	CONTROINDICATO < 6 anni
Naprossene	CONTROINDICATO < 2 anni
Nimesulide	CONTROINDICATO <12 anni

ANALISI DI SPESA

Dall'analisi effettuata, si nota che l'impatto della spesa farmaceutica dei FANS della ASL RM6 è poco meno del 10% della spesa regionale della classe mentre la spesa pro capite è paragonabile alla media regionale.

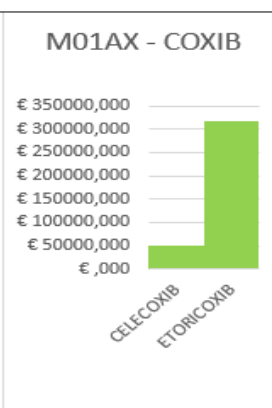
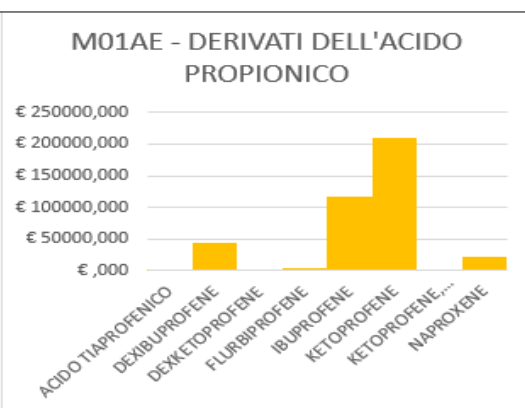
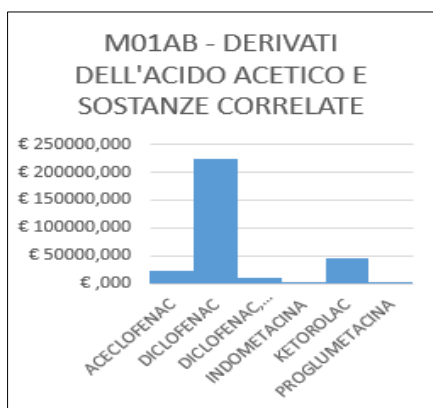
	2017	2018	2019	2020 (1° semestre)	Assistiti Trattati 2019	Spesa Pro Capite Assistiti Trattati 2019
LAZIO	€ 15.072.146	€ 12.709.546	€ 12.424.977	€ 7.991.265,12	1.187.468	€ 6.73
ASL RM 6	€ 1.437.581	€ 1.222.041	€ 1.209.584	€ 807.705.96	114.751	€ 7.04
% ASL RM6	9,54%	9,62%	9,74%	10,11%	9,66%	



Nella Asl Roma 6, l'impatto dell'ATC "M" sull'intera spesa farmaceutica per l'anno 2019, in quanto annualità completa, è pari al 2,91%; al suo interno, l'ATC "M01" risulta pari al 36,28% (tale importo risulta identico a quello dell'ATC "M01A" in quanto è presente solo questo ATC di III livello).

L'impatto sulla spesa degli ATC di IV livello risulta elevata per 3 ATC (Derivati dell'Acido acetico, Derivati dell'Acido propionico e COXIB), che globalmente assorbono quasi il 90% della spesa. Si noti l'elevata percentuale dei COXIB, nonostante le limitazioni d'uso.

Scendendo agli ATC di V livello, si evidenzia l'impatto sulla spesa, tra i FANS tradizionali dell'**Ibuprofene**, **Ketoprofene** e **Diclofenac**, e tra i COXIB dell'**Etoricoxib**, notevolmente disallineato al **Celecoxib**.



Ai fini della razionalizzazione della spesa e di una migliore allocazione delle risorse del SSN, è importante incentivare la prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto (equivalenti), in quanto dotati di minor costo e di pari efficacia e sicurezza degli originators.

Nella tabella seguente, sono elencati i FANS inseriti nella lista di Trasparenza con i relativi prezzi di riferimento (aggiornata al 15-03-2021).

Tra i principi attivi appartenenti all'ATC MO1A, coperti da brevetto, il **Dexibuprofene** risulta essere impattante sulla spesa della ASL RM6.

Al fine di contenere i costi della spesa farmaceutica convenzionata, si raccomanda, a parità di efficacia e sicurezza, di prescrivere la molecola equivalente a minor costo, all'interno di una rosa di farmaci "analoghi" per indicazione terapeutica, ed inoltre a parità di stesso principio attivo e dosaggio, prediligere le confezioni che per unità posologiche risultano più convenienti per il SSN.

LISTA DI TRASPARENZA FANS

ATC	PRINCIPIO ATTIVO	CONFEZIONE	PREZZO DI RIFERIMENTO SSN (€)
M01AB16	ACECLOFENAC	40 UNITA' 100 MG - USO ORALE	5,64
M01AH01	CELECOXIB	20 UNITA' 200 MG - USO ORALE	7,00
M01AB05	DICLOFENAC	30 UNITA' 50 MG - USO ORALE	3,51
		30 UNITA' 75 MG - USO ORALE	3,86
		20 UNITA' 75 MG - USO ORALE	3,98
		5 UNITA' 75 MG - USO PARENTERALE	1,96
		6 UNITA' 75 MG - USO PARENTERALE	1,93
		20 UNITA' 100 MG - USO ORALE	3,17
		21 UNITA' 100 MG - USO ORALE	4,82
M01AH05	ETORICOXIB	20 UNITA' 60 MG - USO ORALE	9,01
		20 UNITA' 90 MG - USO ORALE	9,59
		5 UNITA' 120 MG - USO ORALE	2,74
M01AE03	KETOPROFENE	28 UNITA' 200 MG - USO ORALE	8,98
		30 UNITA' 200 MG - USO ORALE	8,98
		30 UNITA' 50 MG - USO ORALE	2,41
		30 UNITA' 80 MG - USO ORALE	2,84
		6 UNITA' 100 MG - USO PARENTERALE	3,28
M01AB15	KETOROLAC	3 UNITA' 30 MG - USO PARENTERALE	2,16
M01AE01	IBUPROFENE	30 UNITA' 400 MG - USO ORALE	2,78
		30 UNITA' 600 MG - USO ORALE	3,72
M01AC06	MELOXICAM	30 UNITA' 15 MG - USO ORALE	6,02
		30 UNITA' 7,5 MG - USO ORALE	4,90
M01AE02	NAPROSSENE	30 UNITA' 500 MG - USO ORALE	4,78
		20 UNITA' 750 MG - USO ORALE	7,68
M01AX17	NIMESULIDE	30 UNITA' 100 MG - USO ORALE	2,36
M01AC01	PIROXICAM	30 UNITA' 20 MG - USO ORALE	2,84
		6 UNITA' 20 MG - USO PARENTERALE	3,12