

# Proposta di indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza nel trattamento di profilassi dell'emicrania basati sui flussi amministrativi delle aziende sanitarie locali

*A proposal for indicators to monitor the prescriptive appropriateness of migraine prophylaxis based on the administrative flows of Local Health Units*

Luca Degli Esposti<sup>1,6</sup>, Elio Clemente Agostoni<sup>2</sup>, Margherita Andretta<sup>3</sup>, Pasquale Cananzi<sup>4</sup>, Pierangelo Geppetti<sup>5</sup>, Alessandro Ghigi<sup>6</sup>, Elisa Giacomini<sup>1</sup>, Alessia Pisterna<sup>7</sup>, Gioacchino Tedeschi<sup>8</sup>, Ugo Trama<sup>9</sup>, Valentina Perrone<sup>1</sup>.

## Abstract

I trattamenti di profilassi per l'emicrania comprendono farmaci beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi, antagonisti dei canali del calcio, antagonisti della serotonina, inibitori dell'angiotensina e neurotossina botulinica. L'introduzione degli anticorpi monoclonali (mAbs) che bloccano il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) od il suo recettore (mAbs anti-CGRP) ha posto l'esigenza di ricorrere ad opportuni strumenti per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva al fine di garantire l'accesso a tali terapie nel rispetto dei criteri di rimborsabilità da Piano Terapeutico (almeno otto episodi di emicrania al mese e precedente terapia fallimentare con 3 diverse classi terapeutiche somministrate per un periodo di almeno 6 settimane ciascuna). Nel presente elaborato, sono stati individuati due indicatori di

appropriatezza prescrittiva per il trattamento di profilassi dell'emicrania, quali la percentuale di pazienti affetti da emicrania avviati al trattamento con mAbs anti-CGRP senza i criteri di eleggibilità (*sovra-uso*) e la percentuale di pazienti affetti da emicrania con i criteri di eleggibilità non in trattamento con mAbs anti-CGRP (*sotto-uso*). Tali indicatori sono stati progettati per essere calcolati mediante i dati contenuti nei flussi amministrativi comunemente disponibili presso le Aziende Sanitarie Locali. L'utilizzo di tali *database amministrativi* consente di identificare sia l'avvio al trattamento con mAbs anti-CGRP (*prescrizione*), sia la presenza dei criteri di eleggibilità (*rimborsabilità*) e, quindi, di valutare l'appropriatezza prescrittiva (*in eccesso o in difetto*), avviare azioni correttive per razionalizzare l'uso delle terapie vecchie e nuove e programmare le risorse necessarie, finanziarie ed organizzative, mediante la quantificazione dei pazienti effettivamente eleggibili ai nuovi farmaci.

## English abstract

Prophylactic treatments for migraine include beta blockers, antiepileptic drugs, antidepressants, calcium channel antagonists, serotonin antagonists, angiotensin inhibitors and botulinum neurotoxins. With the introduction of monoclonal antibodies (mAbs) that target the calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor (mAbs anti-CGRP), there is the need to get adequate tools for assessing the prescriptive appropriateness in order to guarantee access to these therapies in compliance with the reimbursement criteria reported in the treatment plan: at least eight migraine episodes per month and previous failed therapy with 3 different therapeutic classes administered for a period of at least 6 weeks each. In the present manuscript, two indicators of prescriptive appropriateness for migraine prophylaxis were identified: proportion of patients with migraine receiving mAbs anti-CGRP therapies without meeting the eligibility criteria

<sup>1</sup> CliCon S.r.l. Health, Economics & Outcome Research. Ravenna.

<sup>2</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurologia e Stroke Unit, ASST GOM Niguarda, Milano.

<sup>3</sup> UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza.

<sup>4</sup> Centro regionale di Farmacovigilanza e Vaccinologia della Regione Siciliana.

<sup>5</sup> Presidente Società italiana per lo studio delle Cefalee.

<sup>6</sup> Health-db S.r.l. Bologna.

<sup>7</sup> Farmacia Ospedaliera AOU Maggiore della Carità di Novara.

<sup>8</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università della Campania "L. Vanvitelli".

<sup>9</sup> Dirigente UOD06 Politica del Farmaco e Dispositivi- Regione Campania.

## Indirizzo per la corrispondenza:

Luca Degli Esposti  
CliCon Srl, Health, Economics and Outcomes Research,  
Via Salara, 36 - 48100 Ravenna, Italy;  
Phone +39 544.38393 - Fax +39 544.212699  
E-mail: luca.degliestposti@clicon.it

(over-use) and proportion of patients with migraine eligible for mAbs anti-CGRP and not actually treated with such therapies (under-use). These indicators were designed to be measured by using data from administrative flows normally available among the Local Health Units. Such administrative databases allow to identify the initiation of treatment with mAbs anti-CGRP therapies and the presence of the eligibility criteria (reimbursement), thus evaluating the prescriptive appropriateness (in excess or in defect) and allowing to put in place actions to rationalize the use of old and new therapies and, based on the quantification of patients actually eligible for mAbs anti-CGRP, to plan the necessary financial and organizational resources.

### Epidemiologia, impatto economico e terapie dell'emicrania

L'emicrania è una patologia dolorosa ampiamente diffusa, riconosciuta come una delle principali problematiche di salute pubblica a livello globale, ed attualmente rappresenta la sesta patologia più frequente e la seconda più disabilitante nella popolazione mondiale [1]. L'emicrania ha un impatto fortemente invalidante sulla qualità della vita dei pazienti, che si ripercuote negativamente nella attività domestiche, produttive, sociali e familiari [2].

Da un punto di vista clinico, l'emicrania è definita come una patologia caratterizzata da attacchi episodici e ricorrenti di cefalea, di varia frequenza e durata (dalle 4 alle 72 ore), spesso accompagnati da sintomi quali sensibilità alla luce (fotofobia) o ai suoni (fonofobia), nausea (spesso molto intensa) e vomito [3]. Altri sintomi come stanchezza, irritabilità, ridotta concentrazione possono insorgere fin dalle 48 ore precedenti l'episodio acuto (fase prodromica). Inoltre, in circa un terzo dei pazienti con emicrania, gli attacchi sono associati a sintomi neurologici transitori e reversibili collettivamente definiti "aura emicranica" [4].

Secondo quanto riportato dalla terza edizione della Classificazione Internazionale delle cefalee, l'emicrania può essere distinta in funzione del numero di giorni in cui il paziente ha degli episodi: l'emicrania cronica è definita come una cefalea

che si manifesta per almeno 3 mesi con 15 o più giorni al mese con attacchi di cefalea, di cui almeno 8 con le caratteristiche dell'emicrania; l'emicrania episodica è definita come una cefalea che si verifica per meno di 15 giorni al mese [5]. La letteratura stima una prevalenza dell'emicrania pari al 14% a livello mondiale, con un rapporto donna/uomo pari a circa 3/1 [6]. In Italia è stata stimata una prevalenza dell'emicrania pari al 25%, corrispondente al 33% nelle donne e al 13% negli uomini, con picchi nella fascia di età compresa tra i 40 e i 49 anni (in entrambi i sessi), e tra i 18 e i 29 (nelle donne) [7]. Tali dati evidenziano come l'emicrania si presenti durante il periodo più produttivo della vita del paziente, motivo per cui gli studi internazionali posizionano l'emicrania come prima causa di disabilità nella popolazione al di sotto dei 50 anni di età [1]. Le conseguenze per il singolo paziente e per la società sono dunque considerevoli non solo in termini sociali, ma anche economici: il costo annuale nei Paesi UE è stato calcolato pari a 111 miliardi di euro, ripartiti in costi diretti (costi operativi e organizzativi dovuti al consumo di risorse sanitarie) e indiretti (riferiti alla perdita di giornate lavorative o alla perdita di produttività per ridotta efficienza) [6,8].

Le terapie farmacologiche attualmente disponibili si suddividono in trattamenti per l'attacco acuto o di profilassi; entrambe le tipologie possono essere assunte in maniera indipendente o parallela [9]. I trattamenti per l'attacco acuto sono finalizzati ad alleviare i sintomi degli attacchi di emicrania e comprendono farmaci non specifici come analgesici o antinfiammatori non steroidei, e farmaci specifici come derivati dell'ergotamina o i triptani (**Tabella I**). I trattamenti di profilassi mirano a diminuire la frequenza e la durata degli attacchi di emicrania e migliorano la risposta ai trattamenti per gli attacchi acuti [9]. Le linee guide internazionali ed italiane raccomandano la somministrazione dei trattamenti preventivi nei casi in cui la terapia per gli attacchi acuti non riesca a controllare adeguatamente i sintomi o nei casi in cui siano presenti almeno 4 episodi invalidanti di emicrania al mese [10]. Tra i trattamenti preventivi rientrano farmaci originariamente sviluppati per altre patologie e usa-

**Tabella I.** Farmaci per il trattamento dell'attacco acuto dell'emicrania.

Classe farmacologica	Modalità di somministrazione	Ambito di somministrazione	Meccanismo d'azione antiemicranico [23]	Rimborsabilità
analgesici o antinfiammatori non steroidei	orale rettale intramuscolo endovena	auto-somministrazione	inibizione della sintesi delle prostaglandine	A/C
derivati dell'ergotamina	orale rettale nasale intramuscolo	auto-somministrazione	vasocostrizione dei vasi intracranici extracerebrali; inibizione del rilascio di CGRP dai terminali trigeminali	C
triptani	orale nasale sottocutanea	auto-somministrazione	vasocostrizione dei vasi intra ed extracranici; inibizione del rilascio di CGRP dai terminali trigeminali	A/C

ti in alcuni casi off-label: beta-bloccanti, antagonisti dei canali del calcio, farmaci antiepilettici, antidepressivi (triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), antagonisti della serotonina, inibitori dell'angiotensina e neurotossina botulinica. Negli ultimi anni, è stata sviluppata una nuova classe di farmaci specifici per la profilassi dell'emigrania, quali gli anticorpi monoclonali (mAbs) che bloccano il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) od il suo recettore (mAbs anti-CGRP) [11]. La maggior parte dei trattamenti preventivi sono disponibili in formulazioni orali o sottocutanee e sono assunti direttamente dal paziente, mentre alcune classi terapeutiche richiedono somministrazioni intramuscolari dispensate in regime ambulatoriale [12]. Le differenti caratteristiche delle terapie di profilassi dell'emigrania in termini di meccanismo d'azione, via di somministrazione e ambito di somministrazione sono riportate in **Tabella II**.

Recependo l'approvazione della European Medicines Agency (EMA), in Italia, gli mAbs anti-CGRP sono stati recentemente autorizzati per la profilassi dell'emigrania in adulti con almeno 4 giorni di emigrania al mese. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), all'interno delle indicazioni di registrazione, ha individuato le indicazioni per la rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Secondo quanto riportato nei piani terapeutici degli mAbs anti-CGRP, sono eleggibili in regime SSN i pazienti adulti che abbiano presentato almeno 8 episodi di emigrania al mese negli ultimi 3 mesi e che abbiano mostrato in precedenza una risposta insufficiente o presentino delle controindicazioni ad almeno 3 diverse terapie per la profilassi dell'emigrania, ognuna della durata di almeno 6 settimane (da selezionare tra le seguenti classi terapeutiche: beta-bloccanti, antiepilettici, tossina botulinica, antidepressivi triciclici) [13–15].

In ragione dell'importanza della patologia, del prezzo dei nuovi farmaci immessi in commercio, della specificità delle

**Tabella II.** Farmaci per il trattamento di profilassi dell'emigrania.

Classe farmacologica	Modalità di somministrazione	Ambito di somministrazione	Meccanismo d'azione antiemigranico [24]	Rimborsabilità
beta-bloccanti*	orale	auto-somministrazione	meccanismo non ancora definito, possibile azione antagonista dei recettori serotoninergici periferici e centrali	A
antagonisti dei canali del calcio	orale	auto-somministrazione	meccanismo non ancora definito, probabile riduzione dell'eccitabilità neuronale; azione contro l'ipossia cerebrale attraverso l'inibizione della contrazione della muscolatura vascolare.	C
farmaci antiepilettici*	orale	auto-somministrazione	meccanismo non ancora definito, probabile modulazione dell'eccitabilità neuronale attraverso gli effetti sui canali del sodio voltaggio-dipendenti.	A
antidepressivi triciclici*	orale	auto-somministrazione	molti meccanismi ipotizzati, tra cui l'inibizione della ricaptazione neuronale di noradrenalina e serotonina e azione antagonista sui recettori serotoninergici.	A/C
antidepressivi SNRI e SSRI	orale	auto-somministrazione	l'inibizione della ricaptazione di noradrenalina e serotonina.	C
antagonisti della serotonina	orale	auto-somministrazione	azione antagonista della serotonina.	A
inibitori dell'angiotensina	orale	auto-somministrazione	molti meccanismi ipotizzati, tra cui l'alterazione del tono simpatico, la promozione della degradazione dei fattori proinfiammatori, la modulazione del sistema oppioide endogeno.	C
neurotossina botulinica*	intramuscolare	ambulatoriale	Blocco della sensibilizzazione periferica e centrale e rilassamento dei muscoli della testa e del collo.	H
anti-CGRP	sottocutanea	auto-somministrazione	Inibizione dell'azione del CGRP attraverso il blocco del CGRP stesso o del suo recettore [11].	A

Abbreviazioni: CGRP, peptide correlato al gene della calcitonina; SNRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

\* ai fini dell'eleggibilità alle terapie anti-CGRP, le tre precedenti terapie fallimentari devono ricadere all'interno di queste classi terapeutiche.

caratteristiche dei pazienti su cui tali farmaci sono rimborsati e della ricerca di un equilibrio tra accesso alle terapie e sostenibilità economica, emerge dunque, la necessità di valutare l'appropriatezza prescrittiva (*in eccesso* o *in difetto*) delle terapie utilizzate, di avviare eventuali azioni correttive per razionalizzare l'uso delle terapie e di programmare le risorse necessarie, finanziarie ed organizzative, mediante la quantificazione dei pazienti effettivamente eleggibili ai nuovi farmaci.

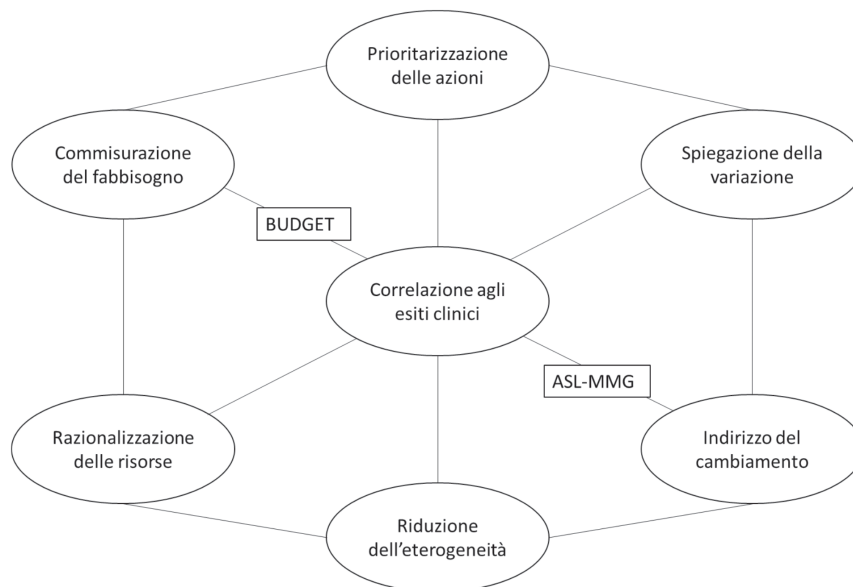
In questa prospettiva, lo scopo del presente elaborato è sviluppare una proposta di indicatori di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva per il trattamento di profilassi dell'emicrania e di definirne le modalità di calcolo mediante i flussi amministrativi delle Aziende Sanitarie Locali (ASL), cioè di flussi disponibili presso la totalità delle realtà italiane. Tali indicatori, come del resto gli indicatori in generale ed il loro monitoraggio periodico, sono uno strumento operativo e necessario alle ASL per le attività di gestione dell'assistenza e della spesa farmaceutica secondo i principi dell'accesso alle terapie e della sostenibilità economica.

### Gli indicatori di appropriatezza nel trattamento di profilassi dell'emicrania

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace e, più in generale, all'interno delle indicazioni d'uso (anche in termini di dose e durata del trattamento) [16]. Il SSN deve conciliare l'esigenza di garantire l'accesso alle terapie e la cura del paziente con la necessità di rispettare i vincoli di bilancio. In questo contesto, il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, intesa come la riduzione degli "ambiti di spreco" e l'incremento degli "ambiti di investimento", insieme

con la quantificazione dei pazienti eleggibili alla terapia sono strumenti necessari alle ASL per la programmazione e la razionalizzazione delle risorse a disposizione.

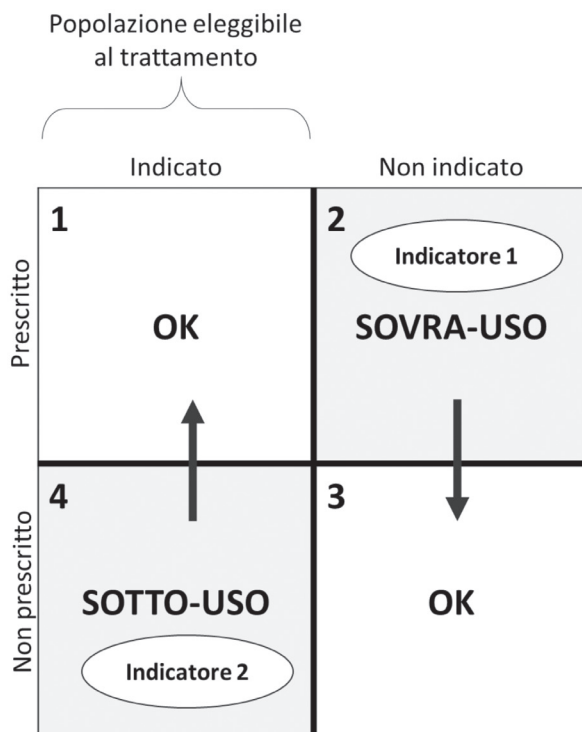
Una prima modalità di valutazione dell'assistenza farmaceutica si concretizza nell'analisi della variazione prescrittiva, solitamente espressa in termini di volumi (Dose Definita Giornaliera, DDD da *Defined Daily Dose* per 1000 abitanti die) oppure di spesa (spesa pro-capite). Tale analisi evidenzia lo scostamento dei consumi rispetto alla media di riferimento. Tuttavia, occorre ricordare che una maggiore omogeneità rispetto alla media non è di per sé sinonimo di appropriatezza prescrittiva, e che una variabilità di consumi non spiegata comporta un monitoraggio approfondito per indagarne le ragioni. Di conseguenza, l'utilizzo dei soli indicatori di consumo non fornisce un quadro esauriente circa la reale appropriatezza. Una definizione completa di appropriatezza prescrittiva richiede ulteriori analisi che permettano di confrontare le modalità prescrittive con degli standard terapeutici predefiniti basati sulle evidenze scientifiche, delle linee guida, delle note ministeriali, dei piani terapeutici. La scarsa aderenza a tali modalità è la principale causa di non efficacia della terapia farmacologica e rappresenta, di conseguenza, un fattore modificabile essenziale per il miglioramento dello stato di salute del paziente e l'ottimizzazione del consumo di risorse sanitarie. In questo scenario, gli indicatori di aderenza alle indicazioni terapeutiche dei farmaci offrono una diversa e più completa prospettiva rispetto ai più tradizionali indicatori di consumo nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, in quanto sono correlati agli esiti clinici, consentono una spiegazione della variazione prescrittiva ed una razionalizzazione delle risorse, supportano la commisurazione del fabbisogno e la prioritizzazione degli interventi, forniscono un indirizzo del cambiamento e favoriscono la riduzione dell'eterogeneità (**Figura 1**).



**Figura 1:** Fattori a supporto del cambiamento di prospettiva dagli indicatori di consumo agli indicatori di appropriatezza.

Nel contesto delle terapie di profilassi dell'emicrania, analogamente a quanto fatto in occasione dell'immissione in commercio di farmaci con un prezzo significativamente superiore rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili e con "rimborsabilità" inferiore rispetto alla "prescrivibilità" e limitata a pazienti con specifiche caratteristiche [17], il presente elaborato si pone come esercizio metodologico volto allo sviluppo di una proposta di indicatori di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva. Una analisi applicativa della metodica qui riportata è attualmente in fase di sperimentazione anche in merito alla recente immissione in commercio dei farmaci mAbs anti-CGRP. Gli indicatori individuati sono i seguenti:

1. Percentuale di pazienti affetti da emicrania avviati al trattamento con mAbs anti-CGRP senza i criteri di cui all'eleggibilità (presenza di almeno 8 episodi di emicrania al mese per 3 mesi e assenza di risposta ad almeno 3 classi di farmaci di profilassi della durata di almeno 6 settimane per ogni trattamento) – Indicatore 1. Sovra-uso;
  2. Percentuale di pazienti affetti da emicrania con i criteri di cui all'eleggibilità (presenza di almeno 8 episodi di emicrania al mese per 3 mesi e assenza di risposta ad almeno 3 classi di farmaci di profilassi della durata di almeno 6 settimane per ogni trattamento) non in trattamento con mAbs anti-CGRP – Indicatore 2. Sotto-uso.
- Come riportato in **Figura 2**, il primo indicatore, calcolato come rapporto tra il secondo quadrante e la somma tra il



**Figura 2:** Matrice di appropriatezza prescrittiva: avvio al trattamento con farmaci anti-CGRP (*prescrizione*) e presenza dei criteri di cui all'eleggibilità (*rimborsabilità*).

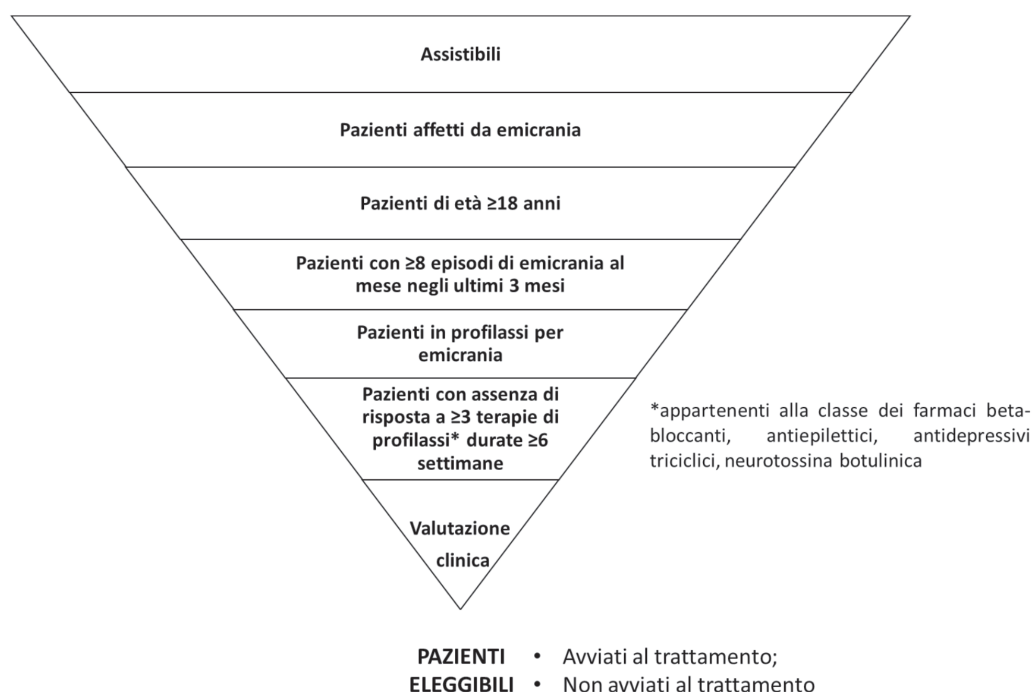
primo ed il secondo, misura la quantità di pazienti avviati al trattamento con mAbs anti-CGRP in eccesso rispetto all'indicazione prevista dalla rimborsabilità (*sovra-uso*), mentre il secondo indicatore, calcolato come rapporto tra il quarto quadrante e la somma tra il primo ed il quarto, misura la quantità di pazienti che presentano i criteri di cui all'eleggibilità ma non avviati al trattamento con mAbs anti-CGRP, quindi, in difetto rispetto all'indicazione prevista dalla rimborsabilità (*sotto-uso*).

Tali indicatori sono stati progettati nella prospettiva di misurare (e monitorare nel tempo) il grado di corrispondenza tra l'utilizzo nella pratica clinica e le indicazioni di cui alla rimborsabilità di tali terapie di profilassi. Tale valutazione di appropriatezza prescrittiva ha come *benchmark* l'indicazione di cui alla rimborsabilità e pone in evidenza come "inappropriate" sia le aree di *sovra-uso* (prescrizione in assenza di indicazione), sia le aree di *sotto-uso* (assenza di prescrizione in presenza di indicazione). Secondo quanto riportato in **Figura 2**, le frecce indicano il verso del miglioramento a cui tali indicatori devono tendere per aumentare l'appropriatezza prescrittiva, in particolare, l'indicatore 1 dovrà tendere ad una diminuzione del valore per essere nella situazione in cui in assenza di indicazione non vi sia prescrizione, mentre l'indicatore 2 dovrà tendere ad un aumento del valore in modo che vi sia prescrizione in presenza di indicazione.

In una prospettiva economica, il miglioramento di tali indicatori provvede ad una razionalizzazione delle risorse a disposizione promuovendo un uso ottimale di queste e riducendo le aree di *sovra-uso* e di *sotto-uso*. Mediante tale tipologia di indicatori, diversamente da quelli sui consumi, l'economicità non è più interpretata come un consumo di risorse "nella media", quanto piuttosto come una destinazione delle risorse secondo le raccomandazioni (eg, indicazioni di cui alla rimborsabilità). In altri termini, il raggiungimento dell'economicità passa da un obiettivo di rispetto dei volumi ad un obiettivo di rispetto delle modalità di allocazione delle risorse disponibili.

È, inoltre, importante sottolineare che la somma dei quadranti di sinistra, primo e quarto quadrante, quantifica il numero dei pazienti con indicazione di cui alla rimborsabilità (eg, pazienti con presenza di almeno 8 episodi di emicrania al mese per 3 mesi e assenza di risposta ad almeno 3 classi di farmaci di profilassi della durata di almeno 6 settimane per ogni trattamento) (**Figura 3**). Tale stima è essenziale per le attività di programmazione dell'assistenza e della spesa farmaceutica, in quanto moltiplicata per il prezzo dei nuovi farmaci offre una stima dell'impatto sul budget, necessaria alle ASL per la programmazione della spesa farmaceutica e l'analisi del fabbisogno finanziario per la copertura delle prestazioni assistenziali previste.

Infine, poiché la prescrizione degli mAbs anti-CGRP è condizionata dalla compilazione del Piano Terapeutico, è importante sottolineare quale sia il contributo addizionale apportato da tali indicatori. In primo luogo, alcune delle



**Figura 3.** Pazienti eleggibili ai farmaci anti-CGRP secondo i criteri di cui alla rimborsabilità previsti dal Piano Terapeutico.

condizioni previste dal Piano Terapeutico per la prescrivibilità degli mAbs anti-CGRP sono di difficile verifica da parte del Medico, in quanto, come accade per tutti i farmaci per l'emicrania, alcune di queste sono riportate direttamente dal paziente (per esempio, il numero di episodi di emicrania mese e l'aderenza per 6 settimane alle terapie di profilassi da testarsi prima dell'anti-CGRP). L'uso di sistemi informativi potrebbe offrire una verifica della situazione riportata dal paziente. In secondo luogo, il Piano Terapeutico e, in particolare, il relativo sistema di monitoraggio creano un cosiddetto registro di prodotto (*drug-based*), cioè un supporto informativo che prevede l'inclusione solamente dei pazienti trattati con il farmaco oggetto del Piano Terapeutico, ma non rileva alcuna informazione circa i pazienti che, nonostante l'indicazione, non siano esposti al trattamento oggetto del Piano Terapeutico (*sotto-uso*). In questa prospettiva, tali indicatori sono uno strumento a supporto del registro di monitoraggio in quanto offrono, da un lato, una verifica dei criteri di eleggibilità e, quindi, minimizzano il rischio di prescrizioni in eccesso all'indicazione, dall'altro, permettono l'identificazione dei pazienti eleggibili al trattamento (ma non trattati) e, quindi, minimizzano il rischio di prescrizioni *in difetto* all'indicazione. Inoltre, i pazienti identificati come eleggibili al trattamento possono essere segnalati ai medici prescrittori per la loro presa in carico. Il sistema degli indicatori consentirebbe in aggiunta di costruire un registro di patologia per effettuare valutazioni comparative tra le diverse opzioni terapeutiche.

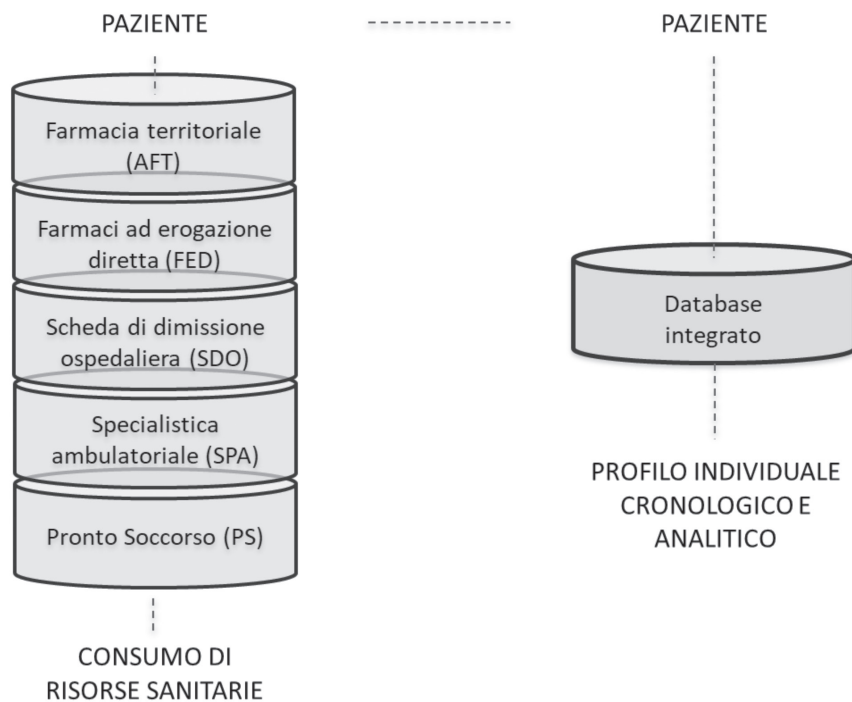
## Fonte dei dati e metodi per il calcolo degli indicatori di appropriatezza

### I flussi amministrativi

Gli indicatori proposti sono calcolabili sui dati contenuti nei database amministrativi delle ASL. Ciò rende tali indicatori calcolabili in modo semplice (non servono né strumentazioni o sistemi addizionali agli esistenti né attività di inserimento dei dati), periodico (possono essere calcolati in periodi successivi per verificarne la variazione anche in relazione alle azioni intraprese), diffuso (possono essere calcolati in zone differenti per verificarne la variabilità) e dettagliato (sono riconducibili ai singoli pazienti in modo da attivare attività di audit o di iniziativa). I database amministrativi sono alimentati dai flussi informativi relativi alle prestazioni effettuate sugli assistibili della ASL a carico del SSN e permettono la ricostruzione di un profilo individuale analitico e cronologico delle prestazioni erogate ad ogni singolo assistito [18,19]. Mediante aggregazione dei profili per ogni assistibile in cluster omogenei per caratteristiche paziente, severità della patologia o profilo di farmacoutilizzazione, il *data linkage* tra flussi amministrativi consente la realizzazione di una banca dati di popolazione, descrittiva del mondo reale.

I principali *database amministrativi* per l'estrazione dei dati necessari alla costruzione degli indicatori sono mostrati in **Figura 4** ed elencati di seguito:

- *Anagrafe Assistibili*, in cui sono riportate le informazioni anagrafiche degli assistibili;
- *Farmaceutica* (Assistenza Farmaceutica Territoriale e Farmaci ad Erogazione Diretta), contenente tutte le in-



**Figura 4.** Flussi informativi utilizzati per il calcolo degli indicatori di appropriatezza prescrittiva nel trattamento di profilassi dell'emicrania.

formazioni relative ai trattamenti farmacologici erogati in regime di rimborso da parte del SSN, tra cui: il codice identificativo del paziente, del medico prescrittore, l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), il codice Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) del principio attivo del farmaco, il numero di confezioni erogate, il numero di unità per confezione, la dose, il costo unitario per confezione e la data di prescrizione. Rispetto agli indicatori di appropriatezza definiti nel presente elaborato, tale flusso supporta l'identificazione dei pazienti con emicrania (mediante la tracciabilità dei farmaci per il trattamento per l'attacco acuto dell'emicrania), la quantificazione dell'intensità della malattia (mediante il conteggio delle giornate per mese di emicrania) e la ricostruzione della sequenza terapeutica con le terapie raccomandate per il trattamento di profilassi;

- *Scheda di Dimissione Ospedaliera*, contenente le informazioni di carattere amministrativo e clinico relative alle degenze ospedaliere quali: il codice identificativo del paziente, la data di ammissione e di dimissione, diagnosi principale e secondarie alla dimissione codificate in accordo all'*International Classification of Diseases, IX Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)*, gli interventi/procedure effettuati durante il ricovero, lo stato alla dimissione, il regime di ricovero assegnato, la tariffa di rimborso. Rispetto agli indicatori di appropriatezza definiti nel presente elaborato, tale flusso supporta l'identificazione dei pazienti con emicrania (mediante la definizione dei codici diagnosi dei pazienti con accesso ospedaliero);

- *Specialistica Pubblica Ambulatoriale*, che registra le prestazioni specialistiche quali visite, prestazioni specialistiche effettuate in regime ambulatoriale, di diagnostica strumentale e di laboratorio erogate al paziente in regime di convenzione con il SSN;
- *Pronto Soccorso*, contenente le informazioni relative alla diagnosi di dimissione e allo stato di dimissione. Tale *database* non risulta essere presente in tutte le ASL. Rispetto agli indicatori di appropriatezza definiti nel presente elaborato, tale flusso, nonostante la minor completezza rispetto al flusso delle Schede di Dimissione Ospedaliera, supporta l'identificazione dei pazienti con emicrania (mediante la definizione dei codici diagnosi dei pazienti con accesso ospedaliero).

#### La codifica delle variabili

Mediante i dati contenuti nei database amministrativi, è possibile calcolare gli indicatori di appropriatezza prescrittiva di cui al presente elaborato e ricostruire i parametri previsti dal Piano Terapeutico per la prescrivibilità degli mAbs anti-CGRP a carico del SSN. Prendendo in esame il flusso dei criteri riportati in **Figura 3**, vengono dapprima identificati dal campione di assistibili i pazienti affetti da emicrania, successivamente l'età maggiore di 18 anni, il numero di giornate per mese di emicrania negli ultimi tre mesi, le precedenti terapie per il trattamento di profilassi dell'emicrania, la durata di tali terapie per periodi non inferiori a sei settimane e, infine, le contro-indicazioni specifiche alle singole terapie di profilassi. Segue un approfondimento delle

modalità di costruzione dei parametri previsti dal Piano Terapeutico:

- Pazienti con “diagnosi di emicrania”. La diagnosi di emicrania viene identificata sia mediante il flusso nosologico scheda di dimissione ospedaliera, valutando la presenza di ricoveri in diagnosi principale o secondaria per emicrania (codice ICD-9-CM 346), sia mediante il *database* del pronto soccorso, tracciando l’accesso con diagnosi di emicrania (codice ICD-9-CM 346) per gli enti che dispongono di questa banca dati. Inoltre, come *proxy* nell’identificazione della patologia, può essere utilizzata la presenza nel flusso delle prescrizioni farmaceutiche di terapie specifiche per il trattamento dell’emicrania erogate in regime di rimborsabilità (codificati mediante codice ATC N02C), quali i derivati dell’ergotamina (codice ATC N02CA), i derivati corticosteroidi (codice ATC N02CB), i triptani (codice ATC N02CC) e altre preparazioni specifiche per l’emicrania (codice ATC N02CX). Poiché tali terapie sono specifiche per l’emicrania, tale *proxy* è considerata affidabile.
- Pazienti con “età maggiore o uguale a 18 anni”. Il confronto tra la data relativa al momento dell’identificazione della diagnosi e l’anno di nascita dei pazienti tracciato nel flusso dell’anagrafe assistibili permette di selezionare i pazienti nella fascia d’età di interesse (maggiore o pari a 18 anni).
- Pazienti con “almeno 8 episodi di emicrania al mese negli ultimi 3 mesi”. Partendo dall’ipotesi che il paziente assuma una unità posologica (ad esempio una compressa) di un trattamento ad ogni attacco acuto di emicrania, il numero di episodi di emicrania può essere identificato dal flusso delle prescrizioni farmaceutiche estraendo le informazioni riferite al numero di unità posologiche della prescrizione dispensata. La differenza tra la data di prescrizione e quella della prescrizione successiva identifica l’intervallo di tempo nel quale queste unità sono state somministrate. Il rapporto tra il numero di unità posologiche e l’intervallo di tempo trovato rapportato al numero di mesi da considerare permette di valutare il numero di episodi al mese.
- Pazienti “in profilassi”. Al fine di identificare i pazienti in profilassi è possibile interrogare i *database* della farmaceutica per valutare mediante gli specifici codici ATC la presenza di prescrizioni per le classi terapeutiche usate come terapie profilattiche e rimborsate dal SSN, tra cui farmaci beta-bloccanti (codici ATC C07AA05, C07AB02, C07AB03, C07AA06, C07AA12), antagonisti dei canali del calcio (codici ATC: N07CA03, N07CA02), antiepilettici (codici ATC: N03AG01, N03AX11), antidepressivi (codice ATC: N06AA09), antagonisti della serotonina (codice ATC: N02CX01), neurotossina botulinica (codice ATC: M03AX01). Poiché tali farmaci hanno una indicazione primaria differente dall’emicrania, è utile raffinare la ricerca escludendo in questa fase i soggetti che presentino altre diagnosi con-

comitanti per le quali tali farmaci potrebbero essere indicati, al fine di escludere l’eventualità che un paziente abbia ricevuto il farmaco per fini terapeutici diversi rispetto alla profilassi per l’emicrania. Le diagnosi possono essere tracciate dal flusso delle schede di dimissione ospedaliera tramite i codici ICD-9-CM, o valutando la presenza di opportuni farmaci come proxy di malattia (ad esempio, i farmaci antiipertensivi possono essere considerati come proxy di diagnosi di ipertensione, pertanto un paziente che assume un farmaco betabloccante e al contempo un altro farmaco ipertensivo dovrebbe essere escluso dall’analisi).

- Pazienti “con assenza di risposta ad almeno tre terapie di profilassi durate almeno sei settimane”. Analogamente a quanto visto in precedenza, dal flusso delle prescrizioni farmaceutiche è possibile tracciare le prescrizioni relative ai trattamenti profilattici per identificare la tipologia di profilassi e valutare la durata del trattamento e il numero delle terapie fallimentari. Procedendo per gradi, dapprima sono individuati, mediante gli opportuni codici ATC, i farmaci che rientrano nelle quattro classi selezionate da AIFA ai fini della rimborsabilità (beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi triciclici, tossina botulinica). Successivamente, la durata della terapia può essere stimata calcolando il tempo intercorso tra due prescrizioni consequenziali unitamente alla copertura terapeutica di ogni prescrizione, ottenuta tracciando le date di erogazione, il numero di confezioni dispensate e le unità posologiche. In tal modo è possibile valutare se una data terapia sia stata mantenuta per il periodo richiesto (almeno 6 settimane). Infine, il fallimento terapeutico viene definito come la presenza di una prescrizione di una classe terapeutica nuova rispetto alla precedente, per cui la presenza di un trattamento di profilassi preceduto da classi differenti di trattamento profilattico ci permette di quantificare il numero di terapie fallimentari. In relazione alla scelta delle tre specifiche terapie di profilassi, il Piano Terapeutico non esprime indicazione salvo la verifica di eventuali contro-indicazioni specifiche. La scelta è lasciata alla discrezionalità del Medico. Poiché il Piano Terapeutico prevede l’utilizzo di tre terapie di profilassi all’interno di una selezione di quattro (beta-bloccanti, antiepilettici, tossina botulinica, antidepressivi triciclici), tale scelta potrebbe essere effettuata tenendo presente e testando le differenti opzioni terapeutiche in relazione alle loro caratteristiche specifiche (**Tabella II**). Tali caratteristiche specifiche riguardano il meccanismo d’azione (in quanto i principi attivi hanno differenti meccanismi di azione), le controindicazioni e gli effetti indesiderati attesi (le differenti controindicazioni sono segnalate anche dal Piano Terapeutico), il regime di rimborsabilità (in quanto non tutti i principi attivi previsti tra quelli indicati sono rimborsati dal SSN per il trattamento dell’emicrania e ciò andrebbe considerato in relazione



alla disponibilità a pagare da parte del paziente), la forma di emicrania (non tutti i principi attivi previsti hanno l'indicazione per entrambe le forme di emicrania, cronica ed episodica), la modalità di somministrazione (orale, intramuscolo o sottocutanea, che potrebbe avere un diverso gradimento da parte del paziente ma anche un diverso effetto sull'aderenza al trattamento che deve essere mantenuta per almeno sei settimane), l'ambito di somministrazione (auto-somministrazione o ambulatoriale, e ciò potrebbe avere un diverso impatto sui costi, una diversa motivazione in relazione alle caratteristiche del paziente, giovane o anziano, ed anche un diverso effetto sull'aderenza al trattamento), l'aderenza al trattamento attesa rispetto alle diverse terapie di profilassi (da letteratura, la maggior parte delle terapie di profilassi per l'emicrania sono caratterizzate da una bassa aderenza e persistenza [20] e da un alto tasso di abbandono dopo soli 30 giorni di terapia [21]).

Poiché i dati contenuti nei flussi delle ASL sono raccolti per scopi amministrativi, vi sono alcuni limiti da considerare quando questi vengono utilizzati con finalità di ricerca. Il principale limite è dovuto alla carenza di informazioni cliniche riguardanti il grado di severità/attività della patologia. Inoltre, valutando le dispensazioni erogate in regime di rimborsabilità, vengono esclusi eventuali analgesici/antiinfiammatori/terapie profilattiche assunti dal paziente e non rimborsati dal SSN. Tale limite potrebbe comportare una sottostima del numero di episodi di emicrania al mese, e dell'uso delle terapie profilattiche. Infine, i *database* delle prescrizioni farmaceutiche non dispongono delle informazioni riguardanti il reale utilizzo del farmaco da parte del paziente e l'indicazione terapeutica per cui il farmaco è stato prescritto [22]. Inoltre, i pazienti identificati mediante codici di diagnosi di dimissione dal Pronto Soccorso potrebbero essere leggermente sovrastimati poiché la diagnosi di emicrania potrebbe anche essere formulata solo come ipotesi diagnostica.

## Conclusioni

La proposta di indicatori di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva per il trattamento di profilassi dell'emicrania e la definizione delle modalità di calcolo mediante i flussi amministrativi delle ASL rappresentano uno strumento operativo e necessario alle ASL per le attività di gestione dell'assistenza e della spesa farmaceutica, soprattutto alla luce dell'importanza clinica dell'emicrania, del prezzo dei nuovi farmaci immessi in commercio e della specificità delle caratteristiche dei pazienti su cui tali farmaci sono rimborsati. La valutazione dell'appropriatezza prescrittiva (*in eccesso o in difetto*) delle terapie utilizzate, l'introduzione di eventuali azioni correttive per razionalizzare l'uso delle terapie vecchie e nuove e la programmazione delle risorse necessarie, finanziarie ed organizzative, mediante la quantificazione dei pazienti effettivamente eleggibili ai nuovi farmaci, garantiscono l'accesso alle terapie nel rispetto della sostenibilità economica. Poiché nei *database* amministrativi

non sono tracciati i parametri clinici presenti nel piano terapeutico per poter prescrivere il farmaco, gli indicatori potrebbero rappresentare uno strumento per effettuare una prima selezione dei pazienti eleggibili alla terapia, che verranno successivamente valutati dal medico specialista per la decisione della terapia da attuare.

## Finanziamento

Il manoscritto è stato realizzato grazie ad un supporto non condizionante di Allergan.

## Bibliografia

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17:954–976.
2. Raggi A, Giovannetti AM, Quintas R, et al. A systematic review of the psychosocial difficulties relevant to patients with migraine. *J Headache Pain*. 2012;13:595–606.
3. Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Migraine: Experimental Models and Novel Therapeutic Approaches. *IJMS*. 2019;20:2932.
4. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553–622.
5. Gobel H. 1.3 Chronic migraine [Internet]. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://ichd-3.org/1-migraine/1-3-chronic-migraine/>.
6. Barbanti P, Malorni W, Marconi M, et al. EMICRANIA: UNA MALATTIA DI GENERE. IMPATTO SOCIO-ECONOMICO IN ITALIA. Istituto Superiore di Sanità; 2018.
7. Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. The PACE study: Past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population. *Cephalalgia*. 2012;32:358–365.
8. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19:703–711.
9. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:973–989.
10. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012;13:31–70.
11. Akhtar A. The Role of Anti-calcitonin Gene-related Peptide in Migraine and its Implication in Developing Countries: A Reasonable Option to Consider Despite Higher Cost. *Cureus*. 2019;11:e4796.
12. Goorah R, Nimeri R, Ahmed F. Evidence-Based Treatments for Adults with Migraine. *Pain Research and Treatment*. 2015;2015:1–13.
13. Scheda Registro AIMOVIG. 2020.
14. Scheda Registro AJOVY. 2020.
15. Scheda Registro EMGALITY. 2020.
16. Degli Esposti L. L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica: dagli indicatori di consumo agli indicatori di percorso. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione*. 6:5–15.
17. Documento redatto dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci per la cura, dell'ipercolesterolemia e della dislipidemia e licenziato nelle sedute del 19.05.2016 e, 28.07.2016 dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013. Allegato A al Decreto n. 133 del 30 novembre 2016 - Proposta per un accesso controllato al mercato dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria. 2016.

18. Mazzali C, Duca P. Use of administrative data in healthcare research. *Intern Emerg Med*. 2015;10:517–524.
19. Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE, et al. Using healthcare claims data for outcomes research and pharmacoeconomic analyses. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:1–8.
20. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *JMCP*. 2014;20:22–33.
21. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37:470–485.
22. Trifirò G. *Real Word Evidence e Farmaci Razionale, Criticità e Applicazioni Nel Contesto Italiano*. [Internet]. Turin: SEEd Medical Publishers; 2019 [cited 2020 Mar 28]. Available from: <http://public.ebib.com/choice/PublicFullRecord.aspx?p=5982935>.
23. Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018;15:274–290.
24. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018;15:313–323.