

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

REGIONE UMBRIA: L'EQUILIBRIO E LA SOSTENIBILITÀ A BENEFICIO DELLA CONTINUITÀ TERAPEUTICA E ASSISTENZIALE

AUTORE:

Stefano Del Missier,
Direttore Responsabile IHPB

INTRODUZIONE:

Nel mese di Ottobre 2022, la Direzione Regionale Salute e Welfare della Regione Umbria aveva diramato un provvedimento urgente rivolto alle ASL e alle Aziende Ospedaliere regionali atto a contenere la spesa farmaceutica: tale provvedimento trovava la sua origine nella preoccupante situazione in cui, come sostenuto dalla Direzione Welfare della Regione Umbria, versava la spesa farmaceutica.

Per la Regione Umbria, quindi, come era stato spiegato in una Conferenza Stampa, le disposizioni alle aziende sanitarie erano il frutto di un percorso avviato alla luce del fatto che l'Umbria era la Regione in cui le prescrizioni segnavano un numero decisamente più alto per quantità di farmaco e alto costo, ed era necessario portare le aziende sanitarie verso un riequilibrio garantendo la salute della popolazione. La sintesi, dunque, era che non si trattava di tagli alle prescrizioni, ma di perseguire l'appropriatezza secondo le indicazioni dettate dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Una visione che, come detto, non aveva convinto tutta la filiera del farmaco, i medici, le associazioni pazienti e le opposizioni, che avevano ribadito la loro contrarietà a un provvedimento che, a detta loro, limitava da un lato

LA PRESENTE PUBBLICAZIONE PRENDE SPUNTO DA QUANTO EMERSO NEL FORUM REGIONALE DEL 5 SETTEMBRE 2023, ORGANIZZATO DA IHPB, CUI HANNO PARTECIPATO:

- **Tonino Aceti**, Presidente Salutequità
- **Alessandro Camilli**, Consigliere Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Terni
- **Luca Coletto**, Assessore alla Sanità e Welfare, Regione Umbria
- **Massimo D'Angelo**, Direttore regionale Sanità e Welfare, Regione Umbria
- **Alessandro Marsili**, Consigliere AISM Nazionale e Presidente del Coordinamento Provinciale AISM Perugia
- **Lucio Patoia**, Direttore della struttura complessa di Medicina Interna dell'Ospedale di Foligno
- **Teresa Petrangolini**, Esperto in materia di partecipazione delle associazioni dei cittadini operanti in ambito sanitario – Ministero della Salute
- **Mariangela Rossi**, Responsabile della Sezione Assistenza farmaceutica, integrativa e protesica della Regione Umbria
- **Tiziano Scarponi**, Vicepresidente dell'Ordine provinciale dei medici chirurghi e odontoiatri di Perugia
- **Pietro Tasegian**, Presidente entrante SIMG Regione Umbria

Promosso da
IHPB
ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

REGIONE UMBRIA:
Dal confronto
l'equilibrio
e la sostenibilità

*a beneficio
della continuità
terapeutica e
assistenziale*

**5 / 09
2023**

SALA ROSSA
4° PIANO

PALAZZO BROLETTO
Via M. Angeloni, 61
PERUGIA

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA | **20** **ALPIS**
SINISTRA POLITICA SERVIZIO



Figura 1: Locandina Evento

il diritto alla salute dei pazienti, privati della terapia più appropriata, e dall'altro la libertà prescrittiva dei medici, a cui veniva impedito di optare per la cura migliore in scienza e coscienza. Insomma, erano messi in discussione tutti gli elementi che gravano sulle scelte di politica sanitaria in ambito farmaceutico: la libertà prescrittiva, l'accesso alle cure, la governance farmaceutica e il contenimento della spesa. Tutti argomenti di discussione non nuovi, ma quanto è accaduto è stato di un clamore tale da meritare una particolare attenzione e riflessione. Di conseguenza, IHPB ha deciso di organizzare un Forum di confronto nella sede della Regione Umbria a Perugia (*si veda locandina nella Figura 1*), cercando di creare un luogo di lavoro in cui si potesse facilitare un confronto altamente qualificato e un dibattito in cui le reciproche istanze potessero convogliare nella condivisione di obiettivi da tutti ritenuti imprescindibili nelle scelte di policy sanitaria, ovvero l'efficacia e la sostenibilità del sistema sanitario. La presente pubblicazione intende fare sintesi di questa esperienza, nella quale posizioni apparentemente opposte sono state in grado di produrre spunti interessanti per scelte di politica sanitaria che non possono esimersi dalla discontinuità rispetto al passato e dalla necessità di prospettare soluzioni innovative a problemi storici.

IL CONTESTO (L'OGGETTO DELLO SCANDALO)

Come accennato, la discussione a livello nazionale si è scatenata a partire da una Circolare della Direzione generale Salute e Welfare della Regione Umbria, indirizzata via Posta Elettronica Certificata ai Direttori Generali delle due ASL (Umbria 1 e Umbria 2) e delle due Aziende Ospedaliere (Santa Maria della Misericordia di Perugia e Santa Maria di Terni): un atto di governo interno è diventato oggetto di dibattito

a livello nazionale, con la pubblicazione di diversi articoli¹, interviste e comunicati stampa² che hanno visto la partecipazione attiva di rappresentanti dei cittadini, così come dei medici, dei farmacisti e delle industrie del farmaco.

La Circolare, come detto, rappresentava un atto interno, in applicazione di atti di governo regionale che possiamo individuare nella DGR n.606 del 30.06.2021 (*Istituzione del COMITATO REGIONALE DI VALUTAZIONE C.RE.VA.*), da cui la Determinazione Direttoriale n.7576 del 29.09.2021 (che costituiva la Cabina di regia regionale per il governo della spesa farmaceutica), e nella DGR n.305 del 30.03.2022 (*Determinazione dei tetti di spesa della farmaceutica e dei dispositivi medici per l'anno 2022 e misure finalizzate ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva*).

Si tratta, come emerge da una rapida lettura di tali atti di governo e d'indirizzo, di un percorso che la Regione Umbria ha iniziato per dare una svolta efficace alla propria governance farmaceutica. Innanzitutto, la costruzione di strumenti/organismi di controllo e di valutazione interni: con la DGR 606/2021, in continuità con quanto fatto fino ad allora, soprattutto per quanto riguarda, anche attraverso l'HTA, la sostenibilità economica e amministrativa.

Viene quindi istituito il Comitato Regionale di Valutazione, con la sua composizione, le sue attribuzioni e le modalità di funzionamento, demandando al DG alla Salute e al Welfare l'implementazione delle fasi attuative.

Oggetto di lavoro del C.Re.Va.: la valutazione dell'efficacia, della sicurezza delle risorse necessarie e dell'impatto sul sistema delle tecnologie sanitarie adottate (farmaci, dispositivi medici, procedure mediche e chirurgiche, percorsi assistenziali, modelli organizzativi e manageriali). Cosa che viene realizzata con la Determinazione Direttoriale n.7576, nella quale, alla luce dell'evidente (e dichiarata) difficoltà di controllo della spesa sanitaria, viene costituita la Cabina

1. Anna Lisa Mandorino, "Un provvedimento che taglia diritti, non soltanto farmaci", Sanità24 - Il Sole 24Ore, 20.10.2022.

2. FIMMG, "Provvedimento Umbria su spesa farmaceutica: Limitare possibilità di scelta a farmaci predeterminati, non valutati su reali e oggettivi bisogni, rischia di rendere inefficace il percorso individuale di cura", Comunicato Stampa, Roma - 22.10.2022.

di regia regionale per il governo della spesa farmaceutica, organismo con lo scopo di sviluppare azioni sinergiche in grado di garantire i LEA nel rispetto dei tetti di spesa prefissati e di informare stabilmente il C.Re.Va. sulle azioni da porre in essere e le tempistiche di attuazione.

In un contesto di governance così organizzato, la DGR 305/2022, nel prendere atto di un Documento istruttorio (*“Determinazione dei tetti di spesa della farmaceutica e dei dispositivi medici per l’anno 2022 e misure finalizzate ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva”*) assai articolato e analitico, va a definire i tetti di spesa per la farmaceutica convenzionata, la farmaceutica per acquisti diretti e la spesa per i dispositivi medici, oltre agli obiettivi per le aziende sanitarie e la PuntoZero Scarl (*in-house* regionale per le gare centralizzate) di efficientamento del sistema nel suo complesso.

La Circolare della DG Salute e Welfare, quindi, si è posta come elemento di soluzione alla mancata e/o inefficace attivazione degli indirizzi regionali da parte delle aziende sanitarie.

IL PUNTO DI VISTA POLITICO-ISTITUZIONALE

Le Regioni, con una quantità di risorse definite e con una segmentazione della spesa irrigidita in vari silos, devono puntare decisamente sulla funzione di programmazione, che è stata finora governata attraverso, appunto, i tetti di spesa: nella situazione attuale, la programmazione (meglio se triennale piuttosto che quinquennale), potrebbe consentire di gestire e interpretare i messaggi che provengono dal territorio e di temperare innovazione e sostenibilità.

Certo è che tale programmazione, in un contesto caratterizzato da una popolazione anziana, un quadro epidemiologico di grandi fabbisogni, la particolare morfologia geografica e la struttura di offerta generata nel corso degli anni, non può che partire, - nell'immediato - dall'appropriatezza nella prescrizione di farmaci ed esami diagnostici e nella gestione dei ricoveri. Il provvedimento in oggetto, quindi, nasce da un contesto specifico, indagato e studiato, per-

ché un tetto di spesa, per essere definito, non può esimersi, a monte, da un'analisi di appropriatezza, di natura statistico-epidemiologica, mirata a stabilire il numero e la tipologia di pazienti da trattare e i costi determinati fino a quel momento dall'inappropriatezza.

Ad esempio, la somministrazione di chemioterapici in fase terminale non supporta il paziente ma, anzi, ne genera spesso un impatto negativo: pensare, in questi casi, ad una simultanea cura, ossia un'analisi integrata e collegiale e una valutazione multidimensionale al fine di individuare la migliore terapia personalizzata, questo sistema è indice di appropriatezza.

Oggi, in un contesto caratterizzato prevalentemente da patologie croniche, la valutazione frammentata dei pazienti, per cui ogni medico prescrive un farmaco indipendentemente da quanto prescriverà un altro medico, determina un aumento dei rischi (interazioni tra farmaci), un aggravio dei costi e un peggioramento della qualità di vita: terapie protratte nel tempo richiedono attenzione al fine di evitare l'inappropriatezza prescrittiva (associata a eventi avversi) e organizzativa (presa in carico tardiva), ovvero situazioni che comportano un aumento dei costi e sono incompatibili con un sistema universalistico.

Il sistema sanitario ha la necessità di impiegare i farmaci (e, analogamente, le attrezzature diagnostiche) sulla base di evidenze scientifiche che dimostrino quali siano le scelte ottimali in rapporto a uno specifico contesto clinico.

Allo stesso modo, il sistema deve poter agire sul versante acquisti di modo che possa essere sostenibile uno scenario di crescita esponenziale, per esempio, delle malattie oncematologiche: non si possono più accettare molecole che variano dalle unità di euro di una preparazione galenica alle centinaia di euro di farmaci “brandizzati”.

IL PUNTO DI VISTA CLINICO-SCIENTIFICO

Il confronto ha messo in luce, naturalmente, non solo il punto di vista dei medici, ma anche

le due diverse angolature (l'ospedale e il territorio) attraverso le quali i medici stessi osservano l'oggetto di discussione.

Sul lato ospedaliero, in generale, i medici riconoscono che i principi ispiratori delle attività di governance farmaceutica della Regione Umbria sono del tutto condivisibili e teoricamente di grande valore: non si discute la promozione dell'efficacia prescrittiva (che riduce il danno iatrogeno), dell'efficienza nell'allocazione delle risorse (che disciplina le risorse economiche tra le varie tipologie di prestazioni che servono a un cittadino, ovvero prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione), dell'equità tra i cittadini nell'accesso alle cure.

A parere dei clinici, le disposizioni regionali non pongono problemi di libertà della prescrizione, perché la libertà prescrittiva di ogni dipendente del SSN non può essere incondizionata ma va inserita nell'ambito della sostenibilità economica di sistema: non sussistono problemi di appropriatezza prescrittiva ove, per esempio, si decidesse di sostituire un farmaco con un biosimilare. Anche sulla base di principi di farmacologia clinica, è lecito passare da un farmaco all'altro della stessa classe terapeutica in dosi adeguate, specie nelle terapie croniche e salvo diverse evidenze provenienti dagli studi scientifici.

Tuttavia, le attività di promozione dell'appropriatezza prescrittiva e di controllo della spesa per i farmaci debbono essere praticabili e realistiche in relazione ai determinanti della spesa farmaceutica all'interno di un sistema sanitario pubblico: la prescrizione appropriata, l'introduzione di nuovi farmaci (in particolare quelli ad alto costo), la scadenza di brevetto per i farmaci in commercio e l'epidemiologia delle malattie sono tutti elementi da considerare per indirizzi realistici e praticabili.

Il fatto dirimente è che, tra queste determinanti, solo l'epidemiologia delle malattie è alla portata del livello regionale, mentre le altre sono esterne al sistema regionale, in quanto derivano da elementi quali i lavori scientifici, le linee guida nazionali ed internazionali, etc. Il *know-how* di un'azienda sanitaria, in parole povere, proviene

da "fuori azienda". È necessario, quindi, un riferimento comune per chi dà indirizzi e per chi li deve applicare: implementare i criteri di prescrizione appropriata necessita di un riferimento ai dati scientifici che documentino quali strategie d'implementazione possono essere efficaci. Gli studi di efficacia delle strategie di implementazione verso l'appropriatezza prescrittiva, pur di numero e qualità limitati, sono comunque concordi nell'evidenziare che le strategie efficaci sono quelle che vedono il coinvolgimento attivo sia dei medici prescrittori che dei pazienti.

Sul lato delle cure territoriali, si riconosce che in Regione Umbria sono ben specificate le linee di sviluppo della sanità, tra le quali figura il recupero, come ruolo centrale, della medicina generale, che si basa sulla triade costituita da fiducia, prossimità e domiciliarità.

I bisogni cambiano in uno scenario caratterizzato da una popolazione anziana e con difficoltà di movimento, per cui è necessario che il rapporto tra medico, paziente e istituzione veda quest'ultima partecipe e non spettatrice nel contestualizzare i nuovi problemi di salute della popolazione: andare oltre la prestazione e la presa in carico, per definire meglio i problemi di salute dei pazienti nella loro storia familiare. Il medico è fiduciario sia del cittadino che di un sistema di cui deve garantire funzionamento, efficienza, sussistenza e sostenibilità: l'appropriatezza riguarda sia le decisioni diagnostico-strumentali (basate su evidenze scientifiche e costi), sia quelle farmacologiche (ai dati scientifici si somma la conoscenza delle note AIFA, delle linee guida e dei costi dei singoli farmaci).

Occorre quindi costruire un case mix della medicina territoriale in cui sia gli enti regolatori che i medici di medicina generale sono protagonisti delle scelte di farmacoeconomia: è importante per l'efficacia delle scelte politiche che l'obbligo di prevedere determinate strategie e obiettivi sia accompagnato dalla puntuale definizione delle modalità e dei mezzi della loro attuazione e dalla fondamentale formazione e organizzazione di coloro che sono chiamati ad attuarli. Pur nelle considerazioni positive e di consenso

generale espresse, la Determinazione regionale è stata, in ogni caso, recepita dai medici come molto impositiva: le iniziative di cambiamento, per natura difficili da ottenere, richiederebbero il coinvolgimento dei prescrittori e dei pazienti (identificandone i bisogni) nelle scelte: una maggiore consultazione, da parte della Regione, dei medici come delle associazioni dei pazienti, permetterebbe una migliore comprensione (e, di conseguenza, una migliore applicazione degli indirizzi di policy sanitaria) in termini di impatto, obiettivi, strumenti e lessico.

IL PUNTO DI VISTA DEL CITTADINO-PAZIENTE⁴

Le associazioni dei cittadini impegnate in sanità hanno registrato una notevole crescita nel corso del tempo, non più soltanto come portatrici dei bisogni dei pazienti, ma con un ruolo strettamente correlato alla sostenibilità del sistema: significativa al riguardo è l'affermazione di un'associazione di pazienti oncologici: "Noi non vogliamo essere chiamati al tavolo, il tavolo siamo noi", dalla quale si evince una percezione più forte del mondo associativo.

Questa crescita è stata accompagnata dal riconoscimento ricevuto dal Ministero della Salute che ha elaborato un atto d'indirizzo riguardante le modalità di partecipazione ai processi decisionali da parte delle Associazioni o Organizzazioni dei cittadini e dei pazienti impegnate su tematiche sanitarie.

Si stanno inoltre attivando con Agenas percorsi di HTA in cui è prevista anche la partecipazione di associazioni di cittadini e analoga iniziativa è stata intrapresa per la scelta delle tecnologie innovative da sottoporre ad HTA. Va osservato che nel DM 77 sulla medicina di prossimità è presente una norma che prevede la coprogettazione e la cocreazione di servizi con la collaborazione della comunità. È in questo contesto che si colloca il ruolo delle associazioni dei pazienti di fronte alle scelte di politica sanitaria della Regione. Rigidità, canne d'organo e "personaliz-

zazione" dei percorsi di cura sono incompatibili con le esigenze dei cittadini e con la stessa sostenibilità del sistema, che non può più essere un sistema chiuso e autoreferenziale, e che deve avere maggiore fiducia nei cittadini e nei soggetti del sistema salute, oltre che essere improntato sulla collaborazione.

Sarà sempre più necessario per la sostenibilità del sistema che le associazioni del terzo settore siano parte attiva del governo clinico: non sempre la voce dei pazienti è presa nella giusta considerazione anche nell'ambito della comunicazione. Il governo clinico si può ottenere soltanto con l'accordo tra professionisti con il supporto dei pazienti, altrimenti c'è il rischio che si innescino meccanismi di autoreferenzialità.

È il momento delle scelte coraggiose: prendersi cura del territorio significa puntare ad esempio sulla famiglia, sul suo empowerment, sulla sua partecipazione attiva.

In riferimento alle scelte di governance farmaceutica della Regione Umbria è evidente che esse esprimono l'esigenza della Regione, comprensibile e inevitabile, di restare nel perimetro del bilancio.

Grande attenzione deve essere rivolta da parte dei cittadini su due aspetti: il gravoso intervento sul prescrittore e la percentuale di riduzione della spesa, giustificabile solo se ancorata al dimensionamento effettivo del fabbisogno. Se prendiamo in considerazione una patologia cronica fortemente invalidante, con la sclerosi multipla, è necessario sottolineare come le associazioni rappresentino un raccordo importanti e tra sanità pubblica e pazienti.

Le associazioni devono conoscere la direzione della ricerca, nella consapevolezza che, per quanto l'obiettivo possibile sia quello di rallentare la malattia e non guarirla, una riduzione della disabilità (EDSS) comporta una diminuzione dei costi, a maggior ragione in considerazione del fatto che sono colpiti soprattutto soggetti giovani, ai quali la sclerosi multipla incute paura e disorientamento.

È necessario riconoscere che i centri clinici, in

4. Capitolo a cura di Teresa Petrangolini, Direttore Patient Advocacy Lab, Università cattolica del Sacro Cuore.

tutta la Regione, attualmente non fanno mancare il prezioso supporto e sostegno alle persone con sclerosi multipla, spesso con uno sforzo che va al di là dell'impegno dei professionisti che vi lavorano. Per poter eliminare gli sprechi, sia di risorse economiche che di risorse umane, nel seguire i pazienti nel loro percorso di vita ed avere un'ottimale progettazione e controllo, è fondamentale e non più posticipabile far attuare a livello aziendale il PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) della Sclerosi Multipla, già approvato a livello regionale alla fine del 2019 e che è tra i più completi e multidisciplinari a livello nazionale.

Infine è importante ricordare che riguardo la scelta corretta del farmaco che si deve impiegare, per rallentare il decorso della sclerosi multipla come di altre patologie croniche, è particolarmente importante tener conto di come questo impatti sulla qualità della vita del paziente, fattore spesso ingiustamente sottovalutato.

CONCLUSIONI

Tutti i sistemi sanitari stanno affrontando sfide epocali: carenze di personale, carenze di investimenti per modernizzare le strutture e le tecnologie, carenza d'integrazione tra le parti del sistema e nel rapporto pubblico-privato, crescita dei costi dei farmaci, sprechi e abusi.

In Italia, inoltre, oltre ai lunghi tempi di attesa, sommiamo l'insufficiente valorizzazione delle cure primarie. Nel tentativo di trovare un equilibrio appropriato tra aspetti culturali, sociali ed economici dei servizi progettati e prodotti per soddisfare i bisogni di salute e di assistenza delle persone e della popolazione, un criterio guida fondamentale è l'appropriatezza delle cure, in particolare quando si tratta di terapie congrue con le patologie da trattare, con la scelta del farmaco più efficace e al minor costo.

Le attività di Governance farmaceutica messe in atto dalla Regione Umbria sono da valutare in rapporto agli obiettivi prefissati di appropriatezza, efficienza ed equità del sistema; e perché gli obiettivi siano realistici si deve tenere conto

delle determinanti di spesa farmaceutica, in particolare delle previsioni epidemiologiche delle malattie. Perché vengano implementate in misura adeguata dai professionisti debbono essere utilizzate strategie che prevedano il coinvolgimento attivo dei professionisti medici, nonché dei pazienti, sia nella fase di progettazione che in quella di monitoraggio dell'attività prescrittiva. Inoltre, fatto abbastanza raro nel nostro paese, è necessario cominciare ad introdurre elementi di monitoraggio, misurazione e valutazione delle politiche: una fase di policy mancante è la quantificazione, a distanza di un tempo definito inizialmente, dell'impatto che le scelte fatte hanno avuto sul bilancio della Regione e sul livello di assistenza erogata, un elemento qualificante di policy che si potrebbe realizzare istituendo un tavolo di lavoro in cui possano essere sistematicamente raccolte e condivise le informazioni di professionisti sanitari e pazienti.

Pur in considerazione dell'irrinunciabile sostenibilità del sistema sanitario regionale, però, le logiche gestionali e finanziarie rischiano di sopravvalicare i principi della volontà di curare nel miglior modo possibile i diversi pazienti, privilegiando i principi economici rispetto a quelli di appropriatezza.

In particolare, alcune delle misure proposte, dal limitare la prescrizione dei farmaci al più alto costo terapia nell'ambito dello stesso gruppo ATC con pari indicazioni terapeutiche, fino alla riduzione del ricorso a farmaci innovativi, sollevano perplessità nei confronti dei principi di appropriatezza terapeutica e libertà prescrittiva. In estrema sintesi, è importante e meritorio fare attenzione a come vengono utilizzate le risorse pubbliche, in particolare l'attenzione alla spesa sanitaria, ma questo non può comportare, come risultato finale, la riduzione del budget per le patologie croniche, il rischio di impedire la continuità terapeutica o l'accesso alle terapie innovative.

La verifica degli esiti, quindi, non è soltanto sulla bontà delle prestazioni erogate dalle strutture sanitarie, ma anche sulle scelte di policy adottate dalle competenti autorità sanitarie.

Italian Health Policy Brief

Anno XIII
Speciale 2023

Direttore Responsabile
Walter Gatti

Direttore Editoriale
Stefano Del Missier

Direttore Progetti Istituzionali
Marcello Portesi

Editore



ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.

Segreteria di Redazione
Ivana Marcon

Tel. +39 02 49538300

info@altis-ops.it
www.altis-ops.it

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Aut. Trib. Milano 457/2012 - Numero di iscrizione al RoC 26499

Con il contributo non condizionante di Merck