



Convegno

**ANALISI DELLA PRESCRIZIONE  
FARMACEUTICA IN ITALIA**

*presentazione del  
Rapporto Nazionale OsMed 2010*

**7 luglio 2011**

*organizzato da*

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
CNESPS – Reparto Farmacoepidemiologia**

*in collaborazione con*  
**AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

# **I FARMACI PER LA DEMENZA**

**Nicola Vanacore  
Centro Nazionale di  
Epidemiologia,  
Istituto Superiore di Sanità**

# 1. IL CONTESTO CLINICO EPIDEMIOLOGICO, E REGOLATORIO



ALZHEIMER conoscere la malattia per saperla affrontare



Il Pensiero Scientifico Editore

## W Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon

Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, Jeffrey L Cummings, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, André Delacourte, Giovanni Frisoni, Nick C Fox, Douglas Galaska, Serge Gauthier, Harald Hampel, Gregory A Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Marie Sarazin, Leonardo C de Souza, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens

Lancet Neurol 2010; 9: 1118-27

Published Online

October 11, 2010

DOI:10.1016/S1474-

4422(10)70223-4

See Reflection and Reaction

page 1044

Pierre & Marie Curie University,

Paris, Research Centre of the

Institute of the Brain and

Spinal Cord, Institute for

Memory and Alzheimer's

Disease, UMR 5076, AP-HP

Alzheimer's disease (AD) is classically defined as a dual clinicopathological entity. The recent advances in use of reliable biomarkers of AD that provide in-vivo evidence of the disease has stimulated the development of new research criteria that reconceptualise the diagnosis around both a specific pattern of cognitive changes and structural/biological evidence of Alzheimer's pathology. This new diagnostic framework has stimulated debate about the definition of AD and related conditions. The potential for drugs to intercede in the pathogenic cascade of the disease adds some urgency to this debate. This paper by the International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD aims to advance the scientific discussion by providing broader diagnostic coverage of the AD clinical spectrum and by proposing a common lexicon as a point of reference for the clinical and research communities. The cornerstone of this lexicon is to consider AD solely as a clinical and symptomatic entity that encompasses both predementia and dementia phases.

## W Organising the language of Alzheimer's disease in light of biomarkers

Published Online

October 11, 2010

DOI:10.1016/S1474-

4422(10)70246-5

See Position Paper page 1118

Criteria for Alzheimer's disease dementia have served clinicians remarkably well for the past 25 years despite the fact that they predate knowledge of biomarkers, quantitative neuroimaging, other dementias of late life,

disease continuum; otherwise, a diagnosis of Alzheimer's disease cannot be made. Furthermore, according to these definitions, episodic memory impairment must be present as the clinical phenotype for typical Alzheimer's

Lon S Schneider

Departments of Psychiatry and Neurology, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA; and University of Southern California Alzheimer's Disease Research Center, Los Angeles, CA, USA

# Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population

G. Ravaglia, MD; P. Forti, MD; F. Maioli, MD; M. Martelli, MD; L. Servadei, MD; N. Brunetti, MD; E. Dalmonte, MD; M. Bianchin, MD; and E. Mariani, MD

**Abstract—Objective:** To estimate age- and sex-specific incidence of dementia, Alzheimer disease (AD), and vascular dementia (VaD) in the Conselice Study of Brain Aging, an Italian prospective population-based study, and to assess whether poor education is a risk factor for dementia. **Methods:** In 1999 to 2000, the baseline study identified a dementia-free cohort of 937 subjects aged 65 years and older who were reexamined in 2003 to 2004 using a two-phase procedure. **Results:** Information was obtained for 91% of the subjects at risk; 115 incident cases of dementia were identified. Incidence rates per 1,000 person-years were 37.8 (95% CI = 30.0 to 47.7) for dementia, 23.8 (95% CI = 17.3 to 31.7) for AD, and 11.0 (95% CI = 7.2 to 16.9) for VaD. This translates into more than 400,000 new cases of dementia expected per year in Italy. Increasing age was an independent risk factor for both AD and VaD. Poor education was an independent risk factor for AD but not VaD. Sex did not affect dementia risk. **Conclusions:** In this Italian population-based cohort, incidence of dementia increased with age, and Alzheimer disease (AD) was the most frequent type of dementia. Poor education was associated with a higher risk of AD. Our incidence rates are higher than previously reported in Italy, and provide new estimates for projection of future burden of disease in Italy.

NEUROLOGY 2008;64:1525-1530

Si stima che vi siano circa 1.000.000 di casi prevalenti con demenza in Italia di cui circa 500.000 con demenza di Alzheimer

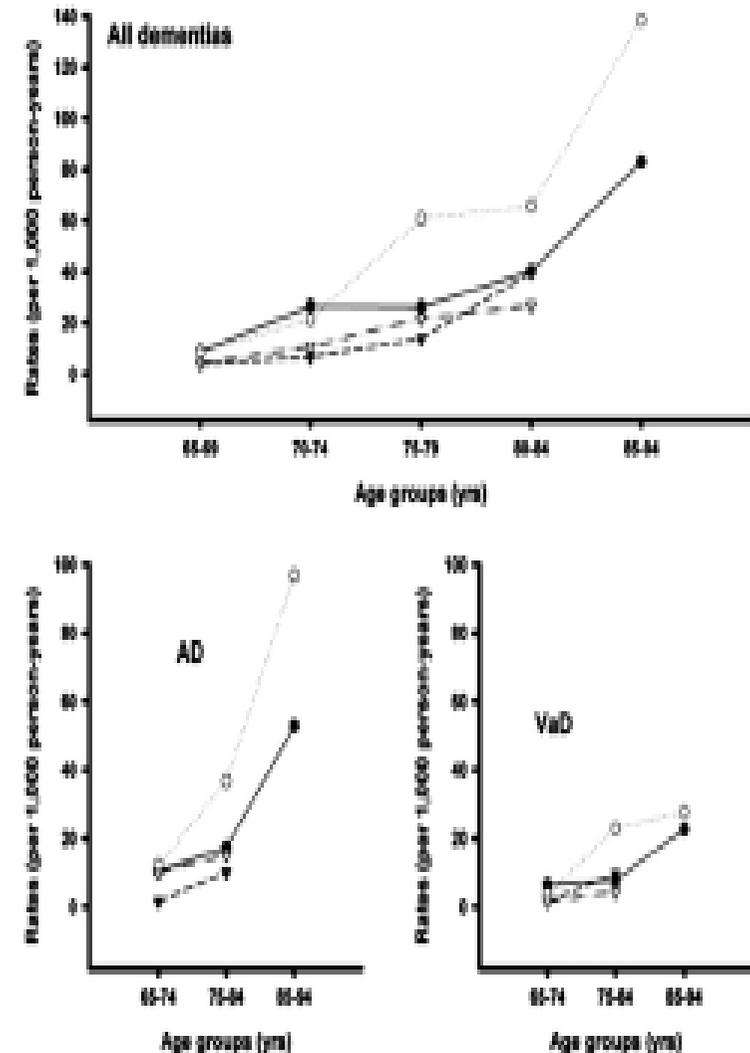


Figure 2. Age- and sex-specific incidence rates for dementia, Alzheimer disease (AD), and vascular dementia (VaD) in the Conselice Study of Brain Aging (men = black circle, women = white circle) and in the Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA)<sup>2</sup> (men = black triangle, women = white triangle).

# **BPSD**

**“behavioural and psychological symptoms of dementia”**

**Con il termine di BPSD si intendono i sintomi non-cognitivi dei pazienti con demenza che includono aggressività fisica e verbale, agitazione, sintomi psicotici (allucinazioni e idee maniacali), disturbi del sonno, depressione e vagabondaggio.**

# STIMA DEI CASI PREVALENTI CON BPSD IN ITALIA

Secondo lo schema proposto da Brodaty 6 pazienti dementi su 10 presentano un disturbo riconducibile alla BPSD con la seguente gravità:

- lieve 3/10 paz. (n = 277.500)
- moderata 2/10 paz. (n = 185.000)
- grave 1/10 paz. (n = 92.500)

# NOTA 85

<b>Inibitori dell'acetilcolinesterasi:</b>	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 (donepezil, rivastigmina, galantamina) o moderato, con MMSE tra 10 e 20 (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina).</p> <p>Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.</p>
– donepezil – galantamina – rivastigmina	Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.
– memantina	<p>La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;</li><li>• a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico;</li><li>• ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.</li></ul>

# **USO DEGLI ANTIPSIKOTICI E DEMENZA**

**I SOLI ANTIPSIKOTICI (TIPICI E ATIPICI) CHE HANNO IN ITALIA L'INDICAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELLA DEMENZA SONO:**

**DERIVATI DEL BUTIRROFENONE**

**Aloperidolo (N05AD01)**

**ALTRI**

**Zuclopentixolo (N05AF05)**

**DIAZEPINE**

**Clozapina (N05AH02)**

**Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale «Risperdal»***Estratto determinazione AIC/N/V n. 802 del 18 marzo 2009*

**Titolare AIC:** JANSSEN CILAG S.P.A. (codice fiscale 00962280590) con sede legale e domicilio fiscale in VIA MICHELANGELO BUONARROTI, 23, 20093 - COLOGNO MONZESE - MILANO (MI) Italia

**Medicinale:** RISPERDAL

**Variazione AIC:** MODIFICA STAMPATI A SEGUITO REFERRAL (ART. 30 DIRETTIVA 2001/83/CE)  
Modifica delle Indicazioni Terapeutiche

E' autorizzata la modifica delle Indicazioni Terapeutiche.

Le nuove indicazioni ora autorizzate sono:

RISPERDAL è indicato per il trattamento della schizofrenia.

RISPERDAL è indicato per il trattamento di episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbi bipolari

RISPERDAL è indicato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici, e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

*Ufficio Segreteria Organi Collegiali*

Roma, 21 luglio 2005

### **COMUNICATO**

#### **IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI PSICOTICI IN PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA**

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica dell'A.I.F.A., nella seduta del 27 giugno 2005, valutato le premesse di carattere scientifico e le evidenze di farmacovigilanza relative agli antipsicotici di prima e di seconda generazione, nonché il ruolo svolto nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza, ha ritenuto necessario ed urgente la definizione di un programma di farmacovigilanza attiva, allo scopo di aumentare le conoscenze a disposizione su tale argomento.

Facendo seguito a tale richiamata decisione, l'A.I.F.A. dispone quanto segue.  
Le disposizioni qui di seguito riportate riguardano sia gli antipsicotici di prima generazione sia quelli di seconda generazione (categoria ATC N05A).

## 2. I DATI OSMED 2010

---

L'uso  
dei Farmaci  
in Italia

---

Rapporto nazionale  
anno 2010

Tavola C.5

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 10/09	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 10/09
<b>N - Sistema nervoso centrale</b>	<b>9,81</b>		<b>16,9</b>	<b>20,5</b>		<b>7,5</b>
Antipsicotici atipici ed altri	4,93	50,3	24,1	4,2	20,7	18,9
Farmaci anti-demenza	0,92	9,4	38,5	1,2	5,7	30,0
Anestetici generali	0,85	8,7	-1,1	0,5	2,4	-5,5
Farmaci usati nella disassuefazione	0,69	7,1	-7,4	2,4	11,9	-42,5
Antiparkinson	0,49	5,0	22,0	0,5	2,5	15,0
Altri analgesici ed antipiretici	0,36	3,7	19,7	0,4	1,7	9,4
Antiepilettici	0,29	3,0	27,2	0,7	3,5	16,8
Benzodiazepine ed analoghi	0,14	1,5	-17,6	2,8	13,6	-7,8
Antipsicotici tipici	0,14	1,4	16,1	1,4	6,6	-1,2
Riluzolo	0,13	1,4	7,4	0,0	0,2	7,1
Oppioidi maggiori	0,10	1,0	41,4	0,3	1,7	39,4
Farmaci per il dolore neuropatico	0,09	0,9	23,1	0,2	0,8	2,0
Antidepressivi-altri	0,05	0,5	-4,9	0,3	1,6	8,3
Antidepressivi-SSRI	0,04	0,4	-2,0	1,1	5,2	8,4
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	0,03	0,3	14,4	0,2	1,0	-0,1

## A.4 - Le analisi dei profili prescrittivi dei medici di medicina generale del campione Health Search relative ad alcune condizioni cliniche

### INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA

Gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi (AChE) e la memantina sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della malattia di Alzheimer. La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci era la dimostrazione di una loro efficacia su una quota di pazienti nel controllare il declino cognitivo e funzionale associato alla malattia di Alzheimer, a fronte di un buon profilo di tollerabilità; tuttavia, si rendono necessarie evidenze più solide a conferma di tale premessa. Inoltre, la Nota 85, pur definendo le modalità d'uso ed il regime di rimborsabilità per questi farmaci, non risponde all'eventualità di un utilizzo in pazienti con demenza vascolare, dove non sono presenti prove di efficacia di tali farmaci nel controllo del deterioramento cognitivo (**Indicatore 4.1**).

# ANTIPSIKOTICI

Tenendo presente la possibile sottostima determinata dalle modalità di erogazione di questi farmaci, dai dati HSD emerge nel corso del 2010 una prevalenza d'uso (sul totale dei pazienti affetti da demenza) del 3,1% per l'aloiperidolo, del 5,1% (-6,1% rispetto al 2009) per olanzapina, quetiapina ed aripiprazolo (-6,1% rispetto al 2009), dello 0,6% per il risperidone (-14,3% rispetto al 2009). Si osserva per l'aloiperidolo un aumento correlato all'età dei pazienti trattati (da 0,9% nella fascia di età 46-65 anni fino al 4% negli ultra 75enni). Un trend simile si osserva per olanzapina, quetiapina ed aripiprazolo che passano dall'1,9% nella fascia di età 46-65 anni fino al 6,5% negli ultra 75enni. Non si osservano significative differenze né in relazione all'area geografica, né in relazione al genere.

Alla luce delle evidenze disponibili il profilo rischio/beneficio nei soggetti con demenza è pertanto ancora oggi oggetto di dibattito e le linee guida suggeriscono di limitare comunque il trattamento con antipsicotici, indipendentemente dalla scelta della molecola, ad un periodo non superiore alle 12 settimane (**Indicatore 4.2**).

### *Indicatori di appropriatezza*

- 4.1 Numero di casi trattati con inibitori delle AChE e memantina **[numeratore]**, sul totale dei casi di demenza vascolare **[denominatore]**.
- 4.2 Numero di casi trattati con antipsicotici per un periodo >84 giorni/anno (espresso in DDD) **[numeratore]**, sul totale dei casi di demenza con almeno una prescrizione di antipsicotico **[denominatore]**.

**Inibitori-AChE, memantina**
**Antipsicotici >84 giorni/anno**
**Demenza vascolare  
[N=1.177]<sup>o</sup>**
**Demenza  
[N=2.282]<sup>\*o</sup>**

 %      Δ %  
10-09

 %      Δ %  
10-09

**ANALISI GEOGRAFICA**

Piemonte/Val d'Aosta	6,9	-0,1	13,8	-3,0
Lombardia	7,4	-0,3	23,8	+3,1
Liguria	9,5	-5,5	16,1	+3,3
Bolzano/Trento/Friuli V.G.	-	-	10,4	-1,6
Veneto	8,8	+4,2	14,2	-2,3
Emilia Romagna	2,3	-2,8	7,5	-1,1
<b>NORD</b>	<b>5,9</b>	<b>-0,7</b>	<b>15,7</b>	<b>+0,2</b>
Toscana	-	-	12,3	-2,2
Marche/Umbria	8,1	-1,6	24,9	+3,4
Lazio	14,9	-3,1	15,0	-5,3
<b>CENTRO</b>	<b>10,9</b>	<b>-2,1</b>	<b>19,2</b>	<b>-0,6</b>
Abruzzo/Molise	-	-	30,3	+4,9
Puglia	7,2	+2,7	20,1	-1,9
Campania	6,9	+1,9	12,1	-4,7
Basilicata/Calabria	3,2	-0,1	22,4	-1,1
Sicilia/Sardegna	4,9	-0,6	18,7	+4,4
<b>SUD E ISOLE</b>	<b>6,4</b>	<b>+0,9</b>	<b>20,0</b>	<b>+0,5</b>
<b>ITALIA</b>	<b>6,9</b>	<b>-0,2</b>	<b>17,7</b>	<b>+0,1</b>

### Inibitori-AChE, memantina

### Antipsicotici >84 giorni/anno

**Demenza vascolare**  
[N=1.177]<sup>o</sup>

**Demenza**  
[N=2.282]<sup>\* o</sup>

%      Δ %  
10-09

%      Δ %  
10-09

#### ANALISI PER GENERE

Maschi	6,8	-0,6	19,6	+1,2
Femmine	6,9	0,0	16,8	-0,4

#### ANALISI PER ETÀ

≤45	-	-	-	-
46-65	-	-	41,2	+6,5
66-75	9,9	+0,9	20,3	-5,4
>75	6,3	-0,4	16,1	+1,0

# 3. CONCLUSIONI



## **UN NUOVO INTERVENTO DI SANITA' PUBBLICA (1)**

- Perseguire l'appropriatezza nell'uso dei farmaci nella demenza (solo demenza di Alzheimer probabile per gli inibitori delle colinesterasi e monitoraggio attento nell'uso degli antipsicotici in base alla sintomatologia fluttuante dei BPSD)
- Per la nota 85 è importante definire la coprescrizione o meno degli inibitori delle colinesterasi e memantina per i pazienti con punteggio di MMSE compreso tra 10 e 20.
- Conduzioni di trial pragmatici e testa-a testa per rispondere ai reali quesiti clinici (l'alooperidolo è sufficientemente utile/sicuro nel trattamento della demenza ?)

## **UN NUOVO INTERVENTO DI SANITA' PUBBLICA (2)**

**- I comunicati AIFA sull'uso degli antipsicotici (luglio 2005, dicembre 2006, maggio 2009) nella demenza sono stati molto utili nel governare l'emergenza connessa alla diffusione dei warning dell'EMA e FDA.**

**-Bisogna ricordare che questo sistema di farmacovigilanza attiva aveva l'obiettivo di incrementare le conoscenze sul fenomeno (purtroppo solo due regioni – E.Romagna e Campania hanno diffuso i dati di questo flusso informativo), ora, comunque sulla base di tutte le evidenze scientifiche disponibili, bisognerebbe assumere decisioni regolatorie per mettere a regime la prescrizione di questi farmaci nella demenza (Si consideri anche l'emersione del problema del consenso informato nella demenza)**

## **UN NUOVO INTERVENTO DI SANITA' PUBBLICA (3)**

**- I centri clinici specialistici dedicati alla demenza stanno cambiando denominazione in alcune regioni con l'applicazione dei Piani Sanitari Regionali del 2010-2012.**

**(Es. Centri diagnostici specialistici per le demenze e in Centri esperti per le demenze - Lazio,  
Centri specialistici esperti nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da demenza - Campania,  
Centri di decadimento cognitivo – Veneto).**

**Sarebbe auspicabile che l'AIFA tenesse conto di questo fenomeno nel redigere la nota 85 e il comunicato sull'uso degli antipsicotici nella demenza.**