



Convegno

L'USO DEI FARMACI IN ITALIA
DAL 2000 AD OGGI:
TRA SOSTENIBILITÀ E
INNOVAZIONE POSSIBILE

4 luglio 2013

I FARMACI NEUROLOGICI E PSICHIATRICI

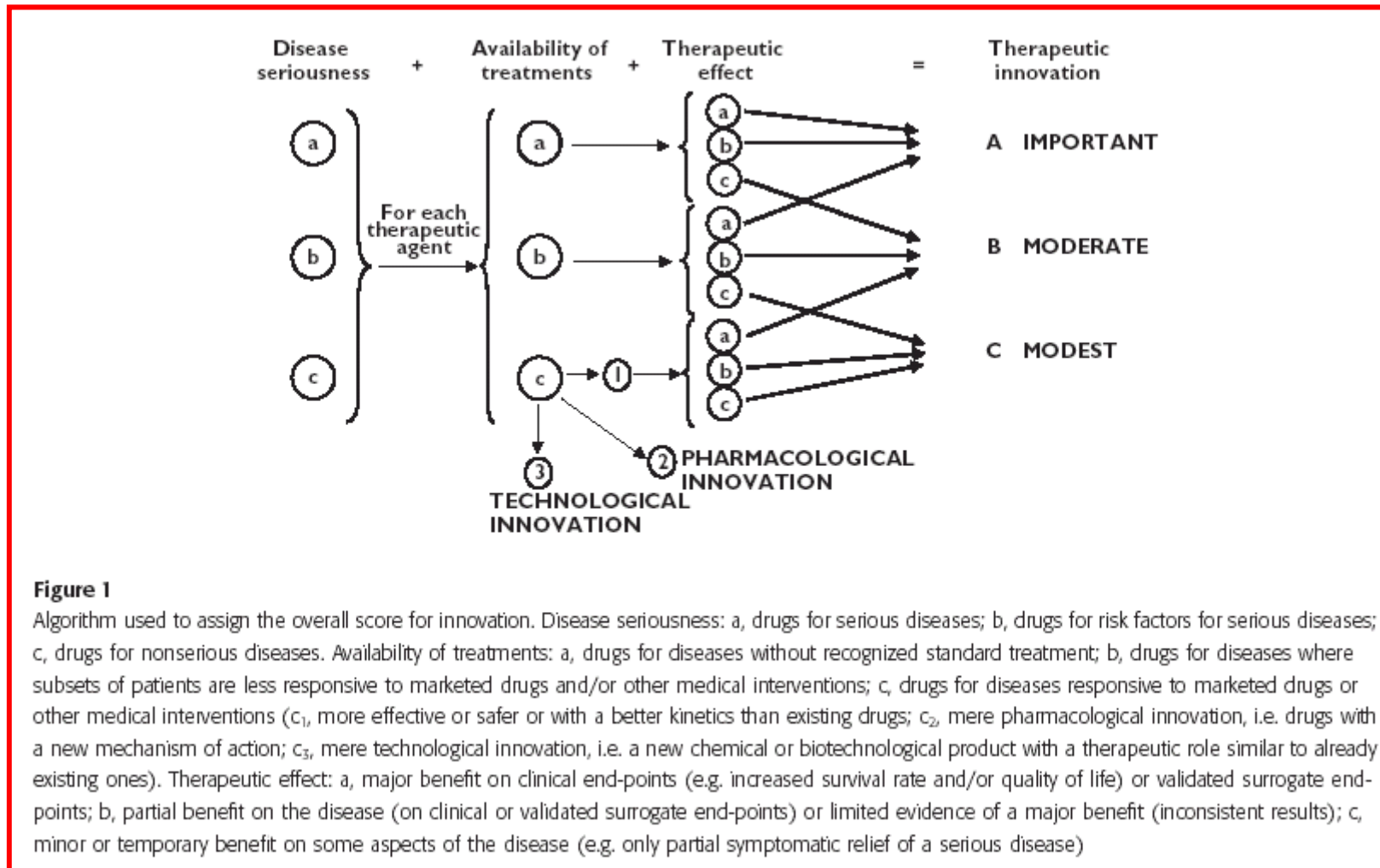
Nicola Vanacore, Francesco Nonino *

Centro Nazionale di Epidemiologia,
Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità

***Area Valutazione del Farmaco
Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia
Romagna**

Definizione di «innovazione»

Algoritmo utilizzato per valutare il grado di innovazione terapeutica



Definizione di «innovazione»

Innovazione farmacologica/tecnologica e innovazione terapeutica: vanno tenute distinte.

Solo la seconda rappresenta un obiettivo importante per la salute pubblica

1995-2004: solo il 28% di tutti gli agenti terapeutici approvati dall'EMeA ha ottenuto il punteggio A, cioè innovazione terapeutica importante (Montanaro 2006)

POINT OF VIEW

Silvio Garattini · Vittorio Bertele*

Efficacy, safety and cost of new drugs acting on the central nervous system

Abstract Objective: To examine the degree of innovation of the products with indications for CNS diseases approved for the European market through the centralized procedure.

Methods: This paper examines the documentation available on nine products approved by the European Medicines Evaluation Agency in its first years of activity.

Results: The Committee for Proprietary Medicinal Products approved only five products by consensus (levacetylmethadol, levetiracetam, olanzapine, pramipexole, riluzole). Four were approved by majority (entacapone, memantine, rivastigmine, zaleplon). One product received a negative opinion, and five had the application withdrawn before reaching the Committee decision.

Conclusions: An analysis of the efficacy and safety profile of these products indicates that few minor therapeutic advances have been achieved in this area. Most approved products cover needs already met, at higher cost, without substantial improvement.

FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO

Farmaci anti-demenza (inibitori delle colinesterasi e memantina (Consumo ospedaliero + territoriale – 2008-2011)(ATC N06D)

Farmaci anti-Parkinson (Consumo ospedaliero + territoriale – 2008-2011)(ATC N04)

Farmaci anti-depressivi (Consumo territoriale – 2010-2011)(ATC N06A)

1. FARMACI ANTI-DEMENZA

FARMACI ANTIDEMENZA – Italia 2008-2011

	Farmaci per la demenza		Memantina		Rivastigmina TD	
	Spesa	DDD/1000	Spesa	DDD/1000	Spesa	DDD/1000
	pro cap	ab die	pro cap	ab die	pro cap	ab die
2008	1,59	1,5	0,15	0,1	0,06	0,0
2009	1,92	1,8	0,25	0,2	0,33	0,2
2010	2,05	1,9	0,46	0,4	0,48	0,4
2011	2,17	2,1	0,59	0,5	0,56	0,5
CAGR * (%)	8,1	9,0	41,3	54,0	77,6	90,0

* Compound annual growth rate

TOLLERABILITA' cerotto Rivastigmina

(Winblad 2007)

Table 5. Most frequently reported adverse events¹ (safety population)

Adverse event	10 cm ² patch (n=291)	20 cm ² patch (n=303)	Capsules (n=294)	Placebo (n=302)
Any adverse event	147 (51%)	200 (66%)*	186 (63%)*	139 (46%)
Nausea	21 (7%)	64 (21%)*	68 (23%)*	15 (5%)
Vomiting	18 (6%)	57 (19%)*	50 (17%)*	10 (3%)
Diarrhea				10 (3%)
Weight decreased				4 (1%)
Dizziness				7 (2%)
Decreased appetite				3 (1%)
Headache	10 (3%)	13 (4%)	18 (6%)*	5 (2%)
Asthenia	5 (2%)	9 (3%)	17 (6%)*	3 (1%)

¹ Adverse events occurring in at least 5% of the patients in either group are reported.

* $p \leq 0.05$ vs placebo; ** $p \leq 0.01$ vs placebo; *** $p \leq 0.001$ vs placebo.

Patch 10 cm² delivery rate of 9,5 mg/day
 Patch 20 cm² : delivery rate of 17,4 mg/day
 Capsules: 12 mg /day

spectively. Overall adverse event rates were 51%, 63% and 46% in the respective groups, with 11%, 9% and 6% of patients discontinuing therapy because of adverse events.^[34]

Table 1. Baseline characteristics and demographics of patients (safety population)

	Treatment group			
	Rivastigmine			Placebo (n=302)
	10 cm ² patch (n=291)	20 cm ² patch (n=303)	Capsules (n=294)	
Age, years				
Mean (SD)	73.6 (7.9)	74.2 (7.7)	72.8 (8.2)	73.9 (7.3)
Gender, %				
Male: Female	32.0: 68.0	34.0: 66.0	34.4: 65.6	33.4: 66.6
Ethnic origin, n (%)*				
Caucasian	220 (75.6)	227 (74.9)	219 (74.5)	227 (75.2)
Black	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	2 (0.7)
Oriental	25 (8.6)	27 (8.9)	29 (9.9)	27 (8.9)
Other	45 (15.5)	46 (15.2)	41 (13.9)	46 (15.2)
Years of formal education, years				
Mean (SD)	9.9 (4.3)	9.9 (4.4)	9.9 (4.4)	9.9 (4.3)
Alzheimer's disease duration, years**				
Mean (SD)	1.1 (1.4)	1.1 (1.4)	1.1 (1.4)	1.1 (1.4)
Living situation, n (%)				
Alone	43 (14.8)	30 (9.9)	35 (11.9)	27 (8.9)
With caregiver	240 (82.5)	265 (87.5)	255 (86.7)	264 (87.4)
Assisted living	8 (2.7)	8 (2.6)	4 (1.4)	11 (3.6)
Baseline MMSE				
Mean (SD) scores	16.6 (3.1)	16.6 (2.9)	16.4 (3.1)	16.4 (3.0)

*Collected on the case report form using categories 'Caucasian', 'Black', 'Oriental', or 'Other'.

**Time since first diagnosis by a physician.

“They were required to be living with someone in the community or, if living alone, in daily contact with responsible caregiver”

(Winblad 2007)

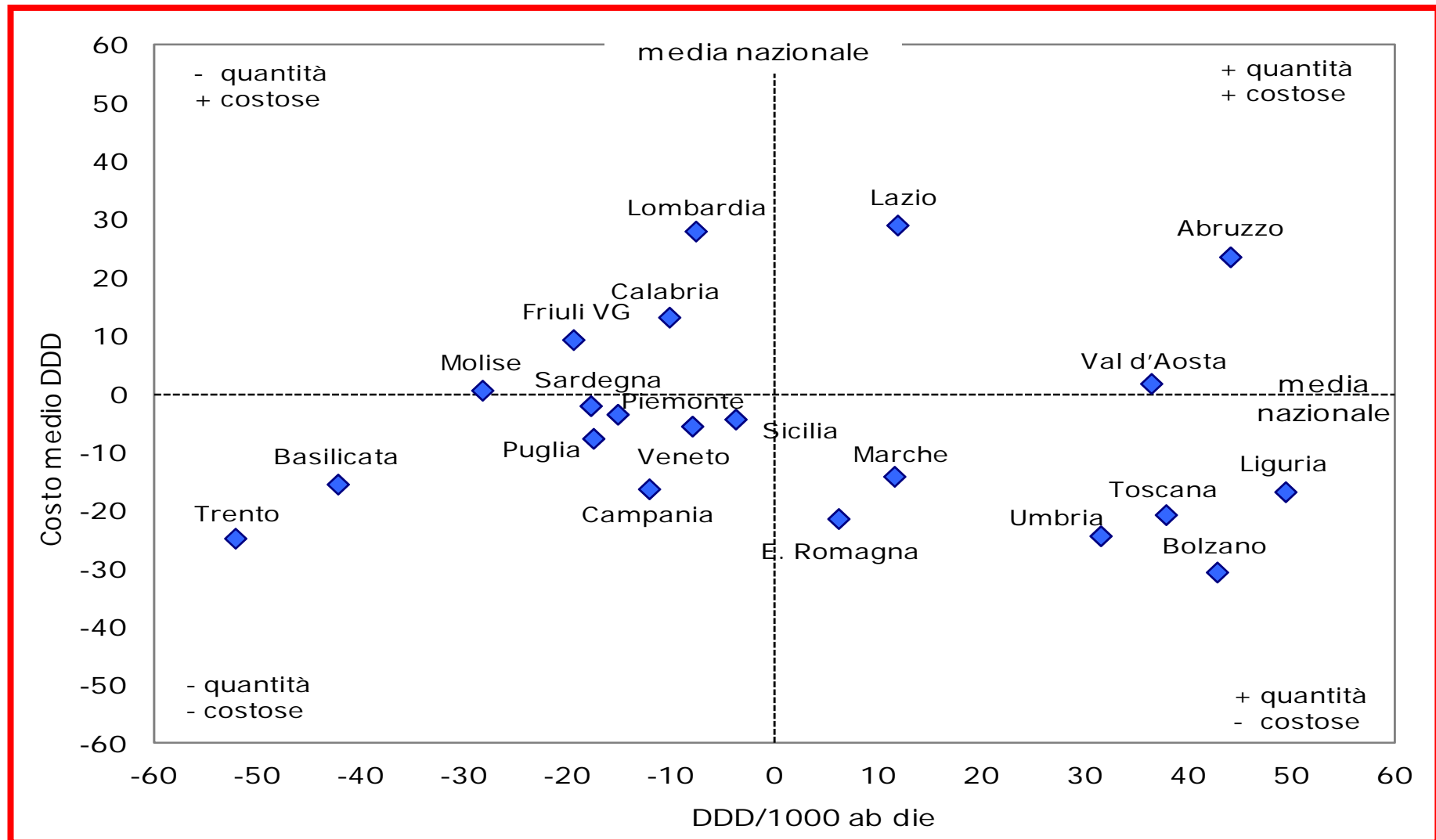
Original article

Real-life effectiveness and tolerability of the rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the EMBRACE study

Table 4. Description of adverse events leading to study discontinuation (safety population).

Preferred terms of the adverse events that led to discontinuation by organ class*†	Safety population‡ (<i>N</i> = 1204) <i>n</i> (%)
Patients with at least one AE leading to discontinuation	220 (18.3)

Variabilità regionale Farmaci Antidemenza (AchIs e memantina) 2008-2011



NOTA 85

	<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</p>
	<p>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>Inibitori dell'acetilcolinesterasi:</p> <ul style="list-style-type: none">- donepezil- galantamina- rivastigmina - memantina	<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> <p>Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.</p> <p>La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia:</p> <ul style="list-style-type: none">• a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;• 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;• ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 23 aprile 2013.

Riclassificazione per le condizioni e modalità di impiego di medicinali per uso umano. (Determina n. 443/2013).

entra in vigore a decorrere dal giorno successivo a quello di pubblicazione.

Roma, 23 aprile 2013

Il direttore generale: PANI

Condizioni e modalità di impiego

Alle confezioni delle specialità medicinali a base di:

ATC N05AE04 ZIPRASIDONE;

ATC N05AH02 CLOZAPINA;

ATC N05AH03 OLANZAPINA;

ATC N05AH04 QUETAPINA;

ATC N05AH05 ASENAPINA;

ATC N05AX08 RISPERIDONE;

ATC N05AX12 ARIPIPIRAZOLO;

ATC N05AX13 PALIPERIDONE,

è abolito l'obbligo di prescrizione con diagnosi e piano terapeutico.

Restano invariate le condizioni di prezzo e le altre modalità prescrittive.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Roma, 28/12/2006

Comunicato

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI PSICOTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DEMENZA – AGGIORNAMENTO.

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'A.I.F.A. ha ritenuto necessaria la definizione di un programma di Farmacovigilanza Attiva, relativo agli antipsicotici di prima e di seconda generazione nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza. Le modalità operative di tale progetto sono state riportate nel comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005.

- La prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà essere effettuata attraverso i centri specialistici autorizzati, identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità, da parte del SSN, in regime di distribuzione diretta.



REGIONE
LAZIO

Dipartimento Programmazione Economica e Sociale
Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria
Area Politica del Farmaco

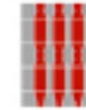
Prot. ~~104132~~ / 27 / 02
Trasmissione solo via fax
Sostituisce l'originale ai sensi dell'art. 6,
comma 2, L. 412/1991

Roma, 6/6/2013

Ai Direttori Generali
Aziende Sanitarie Locali
Aziende Ospedaliere
Policlinici Universitari
IRCCS
del Lazio
LORO SEDI

Oggetto: aggiornamenti in merito alla prescrizione dei farmaci antipsicotici atipici

Ad integrazione della nota prot. 43313 del 7 marzo 2013, vista la Determina AIFA n.443 pubblicata in G.U 119 del 23 maggio 2013, considerato che l'utilizzo dei farmaci antipsicotici atipici (ATC N05AH) è destinato a pazienti fragili, che necessitano di un controllo ricorrente da parte dello specialista che rivaluti le condizioni cliniche e la terapia, si ritiene necessaria l'adozione di una scheda regionale di prescrizione aderente al documento già allegato nella succitata nota.



Regione Umbria
Giunta Regionale

Si precisa che per quanto riguarda la prescrizione dei medicinali suddetti ai pazienti con disturbi psicotici e comportamentali associati a demenza sono tuttora in vigore le disposizioni riportate nella Comunicazione AIFA del 28 dicembre 2006 (cfr. il portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/il-trattamento-farmacologico-dei-disturbi-psicotici-nei-pazienti-affetti-da-demenza-%E2%80%93-second>).

Prot. 0078857 del 05/06/2013

All'esame delle Regioni il programma nazionale 2011-2013 messo a punto dal ministero

Dieci priorità per le demenze

Gli obiettivi: disease management e una rete integrata di interventi

Le aree di priorità (a):

2. Miglioramento dei percorsi diagnostici e dei processi assistenziali

Garanzia di diagnosi precoce, presa in carico tempestiva e continuità assistenziale, attraverso la creazione di una rete integrata tra MMG, **UVA/UVD**, ADI, Ospedale, IRCCS, Centri di Riabilitazione, RSA ed ogni altra funzione/struttura dedicata (centri diurni).

Current and Emerging Drug Treatment Options for Alzheimer's Disease

A Systematic Review

Nathan Herrmann,^{1,2} Sarah A. Chau,^{1,3} Ida Kircanski^{1,3} and Krista L. Lanctôt^{1,2,3}

Table III. Ongoing phase III trials evaluating the safety and efficacy of investigational drugs for Alzheimer's disease (AD). All trials are in mild to moderate AD. All treatments are concomitant with approved anti-dementia drugs

Drug, trial (sponsor)	Drug mechanism	Patients	Treatment arms	Duration (wk)	Primary outcome	Final data collection
Bapineuzumab ^[135] (Wyeth, Inc.)	Anti-A β monoclonal antibody	800 APOE ϵ 4 carriers	IV every 13 wk: drug 0.5 mg/kg; PL	72	ADAS-cog; DAD	2013 Jun
Bapineuzumab ^[136] (Wyeth, Inc.)	Anti-A β monoclonal antibody	1000 APOE ϵ 4 non-carriers	IV every 13 wk: drug 0.5 mg/kg; 1.0 mg/kg; PL	72	ADAS-cog; DAD	2014 Jun
Solanezumab, EXPEDITION ^[137] (Eli Lilly and Company)	Anti-A β monoclonal antibody	1000	IV every 4 wk: drug 400 mg; PL	80	ADAS-cog; ADCS-ADL	2012 Aug
Solanezumab, EXPEDITION2 ^[138] (Eli Lilly and Company)	Anti-A β monoclonal antibody	1000	IV every 4 wk: drug 400 mg; PL	80	ADAS-cog; ADCS-ADL	2012 Aug
IVIg ^[139] (Baxter Healthcare Corporation)	Anti-A β polyclonal antibody	360	IV every 2 wk: drug 400 mg/kg; 200 mg/kg; PL	70	ADAS-cog; ADCS-CGIC	2011 Jul
Latrepidine, CONCERT ^[140] (Medivation, Inc.)	Mitochondrial stabilizer	1050	PO tid: drug 5 mg; 20 mg; PL	52	ADAS-cog; ADCS-ADL	2011 Dec
Epigallocatechin gallate, SUN-AK ^[141] (Charité University, Berlin, Germany)	A β aggregation inhibitor	50	PO bid: drug 200-800 mg; PL	72	ADAS-cog	2011 Apr



Designing drug trials for Alzheimer's disease: What we have learned from the release of the phase III antibody trials: A report from the EU/US/CTAD Task Force

Bruno Vellas^{a,b,c,*}, Maria C. Carrillo^x, Cristina Sampaio^e, H. Robert Brashear^f, Eric Siemers^g, Harald Hampel^h, Lon S. Schneiderⁱ, Michael Weiner^j, Rachelle Doody^k, Zaven Khachaturian^l, Jesse Cedarbaum^m, Michael Grundmanⁿ, Karl Broich^o, Ezio Giacobini^p, Bruno Dubois^s, Reisa Sperling^q, Gordon K. Wilcock^r, Nick Fox^t, Philip Scheltens^u, Jacques Touchon^v, Suzanne Hendrix^w, Sandrine Andrieu^{a,b,c}, Paul Aisen^d; and the EU/US/CTAD Task Force Members[†]

Validation of Assays for Measurement of Amyloid- β Peptides in Cerebrospinal Fluid and Plasma Specimens from Patients with Alzheimer's Disease Treated with Solanezumab

D. Richard Lachno^{a,*}, Barbara A. Evert^b, Hugo Vanderstichele^{c,1}, Michael Robertson^b, Ronald B. DeMattos^d, Robert J. Konrad^d, Jayne A. Talbot^d, Margaret M. Racke^d and Robert A. Dean^d

^a*Eli Lilly and Company, Windlesham, UK*

^b*PPD, Richmond, VA, USA*

^c*Innogenetics NV, Gent, Belgium*

^d*Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN, USA*

ClinicalTrials.gov

Update 3 Luglio 2013

26 studies found for: dementia and cognitive symptoms and drugs
| Studies With Results | Interventional Studies

10 studies found for: dementia and behavioral symptoms and
drugs | Studies With Results | Interventional Studies

30 studies found for: dementia and cognitive symptoms
and drugs | Studies With Results

12 studies found for: dementia and behavioral symptoms
and drugs | Studies With Results

2. FARMACI ANTIPARKINSON

DOPAMINOAGONISTI Italia 2008-2011

Dopaminoagonisti		
	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die
2008	1,83	1,17
2009	1,90	1,28
2010	2,23	1,47
2011	1,74	1,63
CAGR (%)	-1,3	8,8

CLASSI DI DOPAMINOAGONISTI

Italia 2008-2011

	Ergot		Non ergot	
	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die
2008	0,08	0,07	1,73	1,08
2009	0,04	0,04	1,84	1,22
2010	0,02	0,02	2,19	1,43
2011	0,02	0,02	1,71	1,60
CAGR (%)	-32,6	-31,3	-0,3	10,5

INIBITORI MAO-B E COMT

Italia 2008-2011

	MAO-B		Inibitori COMT	
	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die
2008	0,32	0,49	0,13	0,07
2009	0,44	0,62	0,10	0,05
2010	0,55	0,75	0,08	0,04
2011	0,65	0,86	0,07	0,04
CAGR (%)	19,7	14,8	-15,7	-13,5

MAO-B: Rasagilina, Selegilina
 COMT: Entacapone, Tolcapone

DIVERSE FORMULAZIONE L-DOPA

Italia 2008-2011

	Ldopa1		Ldopa2		Ldopa3		Ldopa4	
	Spesa		Spesa		Spesa	DDD/10	Spesa	DDD/10
	pro cap	DDD/100 0 ab die	pro cap	DDD/100 0 ab die	pro cap	00 ab die	pro cap	00 ab die
2008	0,50	1,71	0,33	0,20	0,08	0,16	0,08	0,16
2009	0,48	1,68	0,38	0,25	0,09	0,18	0,09	0,18
2010	0,48	1,68	0,40	0,29	0,10	0,21	0,10	0,21
2011	0,47	1,69	0,38	0,30	0,12	0,23	0,12	0,23

CAGR (%)	-1,6	-0,3	3,5	10,2	10,1	10,3	10,1	10,3
---------------------	-------------	-------------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

LDOPA1: Benserazide+levodopa, Carbidopa+levodopa

LDOPA2: Levodopa+carbidopa+entacapone

LDOPA3: Melevodopa+carbidopa

LDOPA4: Carbidopa+levodopa (Gel intestinale)

LDOPA1: Benserazide+levodopa, Carbidopa+levodopa
è indicata per il trattamento della malattia di Parkinson e la sindrome parkinsoniana

LDOPA2: levodopa+carbidopa+entacapone
è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con morbo di Parkinson che presentano **fluttuazioni motorie** giornaliere di "fine dose" che non sono stabilizzati con il trattamento a base di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi (DDC).

LDOPA3: Melevodopa+carbidopa
Terapia del morbo di Parkinson. Il trattamento è particolarmente indicato nei pazienti con **fluttuazioni motorie** (acinesie al risveglio, pomeridiane, di fine dose).

LDOPA4: Carbidopa+levodopa (Gel intestinale)
Trattamento del morbo di Parkinson in **stadio avanzato** rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.

APOMORFINA SOTTOCUTANEA

Italia 2008-2011

Apomorfina Sottocutanea		
	Spesa pro	
	cap	DDD/1000 ab die
2008	0,03	0,02
2009	0,02	0,02
2010	0,02	0,02
2011	0,02	0,01
CAGR (%)	-9,6	-9,8

• **Quesito 10** • In pazienti con sospetta malattia di Parkinson, quali sono i benefici e i rischi, misurati sulla base di variazioni nei punteggi su scale di valutazione validate, associati alla prescrizione di trattamenti con farmaci antiparkinsoniani (levodopa, agonisti della dopamina, anticolinergici, COMT inibitori, MAO-B inibitori e amantadina) a diversi stadi della malattia:

- a) prescrizione immediata del trattamento (meno di un anno dalla diagnosi)?
- b) attesa di un anno o più?
- a) posticipazione del trattamento fino all'insorgenza di un deficit funzionale?

NOTA: tutte le indicazioni riguardanti la sicurezza dei trattamenti sono affrontate nel quesito 12.



Raccomandazioni per la ricerca

In considerazione dei risultati raggiunti sono sollecitati studi comparativi più ampi e di maggiore durata per definire in modo più affidabile la qualità della vita dei pazienti e il bilancio rischi-benefici degli agonisti della dopamina e MAO-B inibitori rispetto alla L-dopa nella fase iniziale della malattia, nonché studi comparativi tra gli stessi agonisti della dopamina o tra MAO-B inibitori.

Inoltre è necessario approfondire i dati relativi alla progressione della malattia misurata in base al punteggio di UPDRS. Ciò implica la necessità di implementare sempre più disegni di RCT a trattamento ritardato che prevedano l'uso di indicatori di progressione di malattia validati e accurati.

Infine sono necessari studi sperimentali e osservazionali con adeguato follow up per acquisire prove sui tre possibili scenari riportati nel quesito: a) prescrizione immediata del trattamento; b) attesa di un anno o più; c) posticipazione del trattamento fino all'insorgenza di un deficit funzionale.

• **Quesito 14** • In pazienti con malattia di Parkinson e complicanze motorie, quali strategie terapeutiche sono efficaci per ridurre tali complicanze e la discinesia, in termini di variazioni di punteggio su scale di valutazione motoria, e per migliorare la qualità della vita?

Raccomandazioni

GPP

I pazienti con complicanze motorie complesse e disabilitanti devono essere valutati regolarmente da neurologi esperti in malattia di Parkinson/disordini del movimento. Negli stadi avanzati di malattia, quando i sintomi non motori iniziano a dominare la qualità della vita, è spesso appropriato sospendere alcuni farmaci. Tali decisioni devono essere prese da neurologi esperti in disturbi del movimento in collaborazione con il paziente e i suoi *caregiver*.

Raccomandazioni per la ricerca

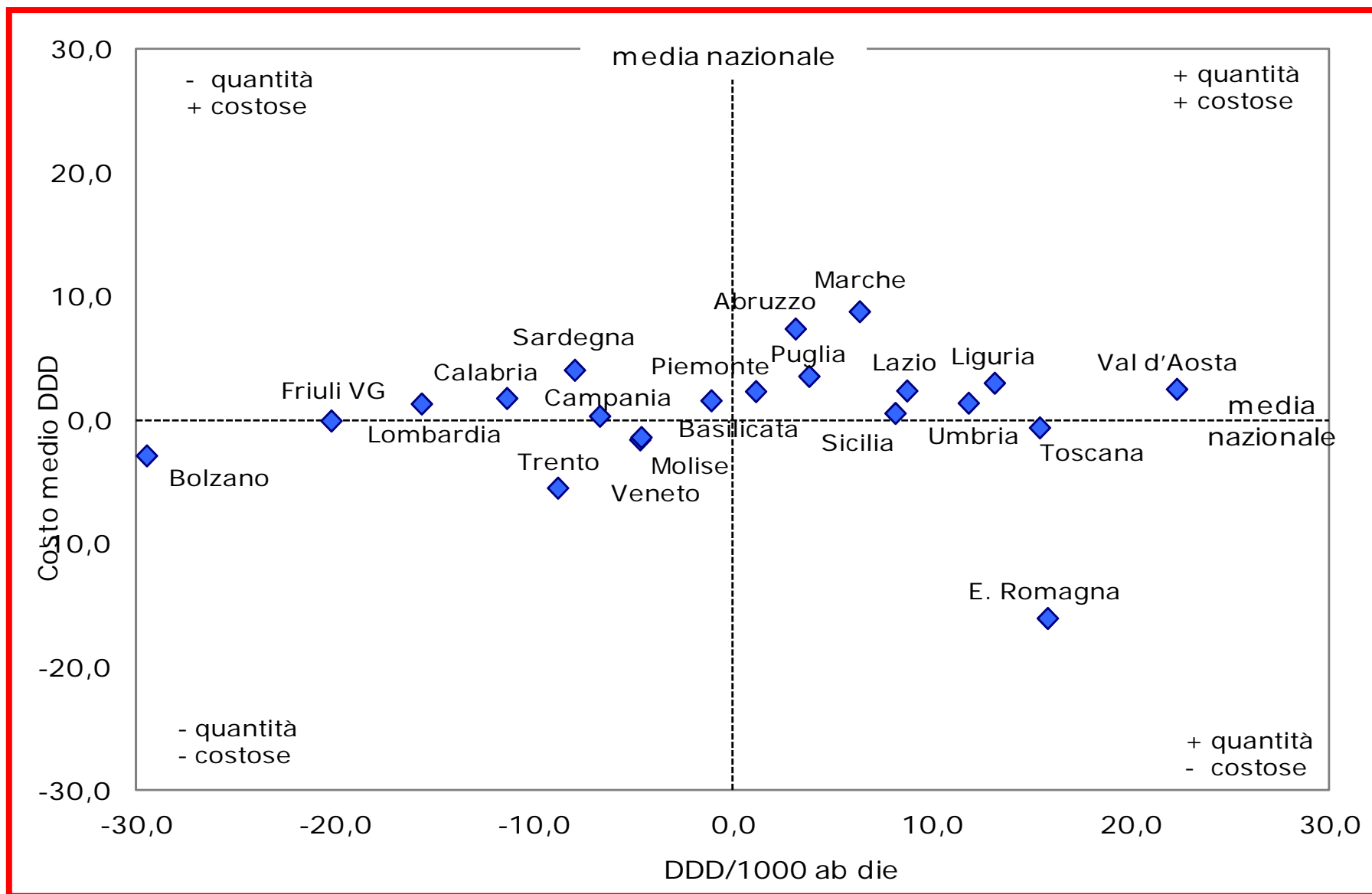
Sono urgenti studi sperimentali e osservazionali per il controllo delle complicanze motorie nella malattia di Parkinson.

Sono sollecitati inoltre studi sull'ideazione e validazione di una scala per il monitoraggio delle fasi avanzate di malattia.

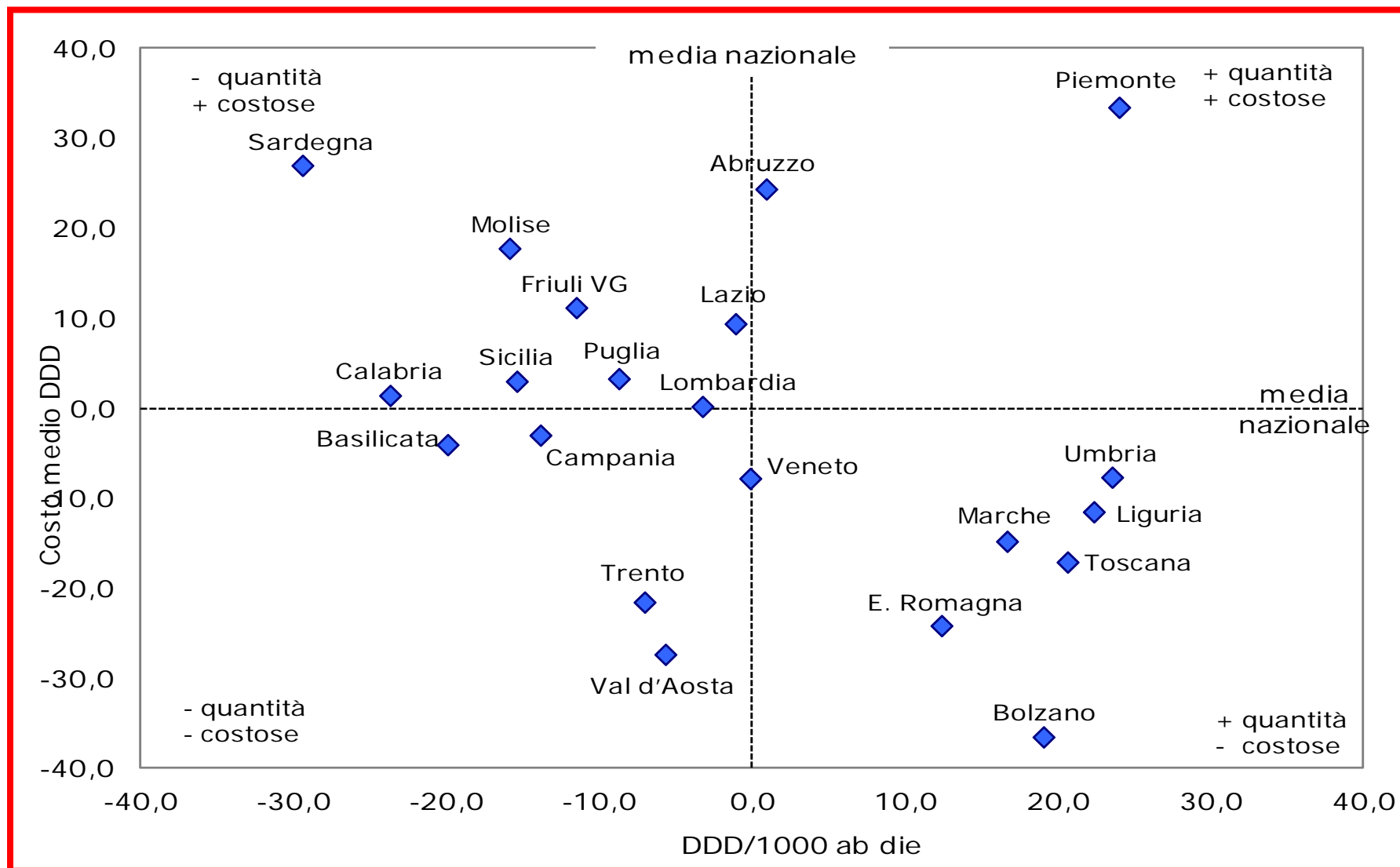
Sono infine necessari studi sperimentali e osservazionali per la definizione di un adeguato percorso terapeutico nelle fasi avanzate di malattia (infusione di apomorfina, duodopa, chirurgia).



Variabilità regionale Dopaminoagonisti nel 2008-2011



Variabilità regionale Ldopa nel 2008-2011



3. FARMACI ANTIDEPRESSIVI



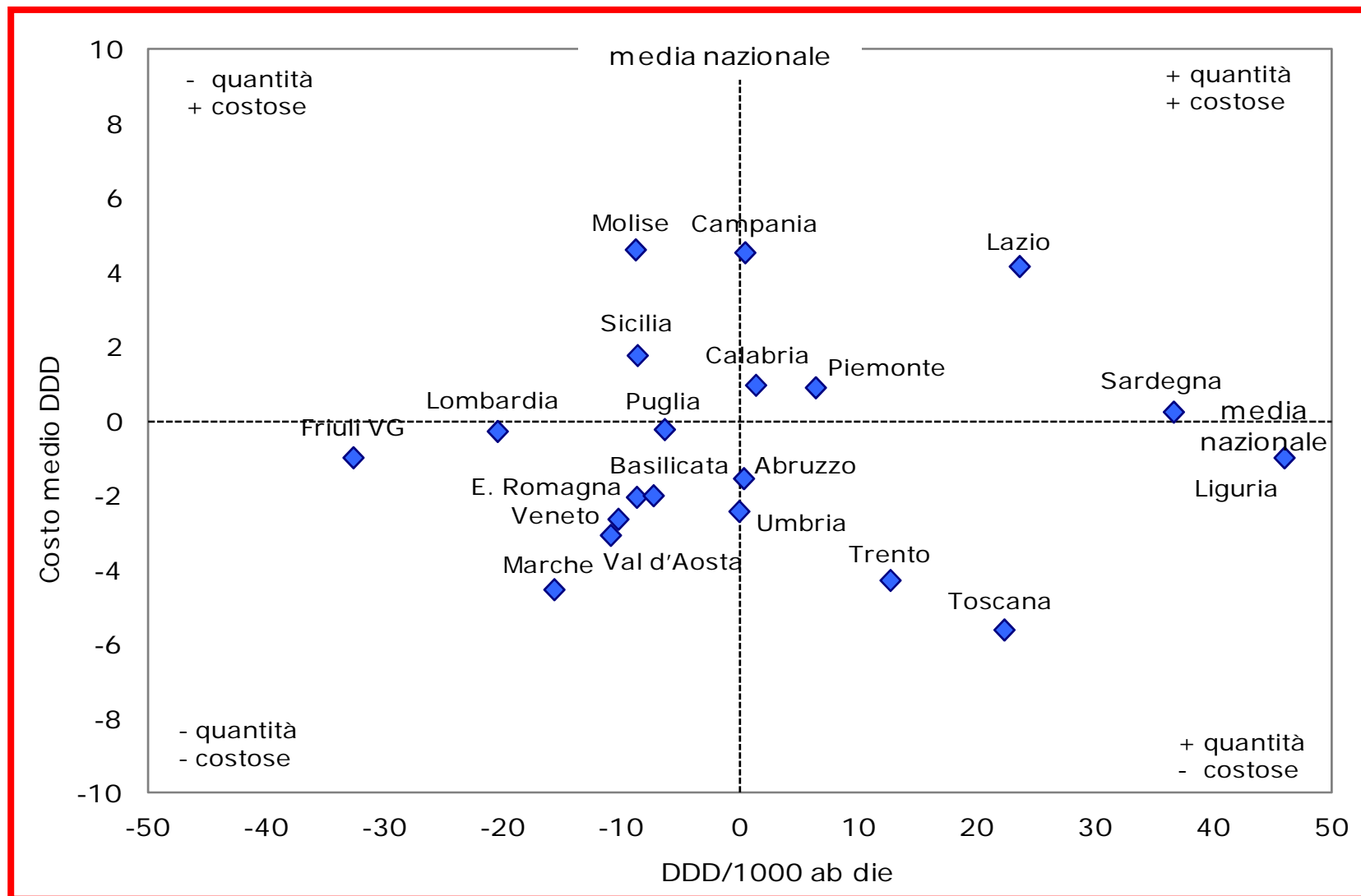
FARMACI ANTIDEPRESSIVI – Italia 2000-2011

	Antidepressivi-altri		Antidepressivi-ssri		Antidepressivi-triciclici	
	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die	Spesa pro cap	DDD/1000 ab die
2000	0,67	1,5	2,21	5,3	0,21	1,5
2001	1,17	2,3	5,21	12,5	0,24	1,7
2002	1,39	2,7	6,53	15,9	0,24	1,6
2003	1,53	3,0	6,32	17,9	0,22	1,5
2004	1,82	3,5	6,83	20,9	0,21	1,4
2005	1,89	3,9	6,45	22,3	0,20	1,4
2006	2,38	4,8	5,21	23,9	0,19	1,4
2007	2,80	5,6	4,93	25,0	0,18	1,3
2008	3,28	6,3	4,82	25,9	0,17	1,3
2009	2,94	6,8	4,85	26,6	0,17	1,2
2010	3,02	7,3	4,94	27,1	0,16	1,2
2011	3,04	7,5	4,94	27,5	0,16	1,1
CAGR (%)	13,5	14,5	6,9	14,7	-2,2	-2,0

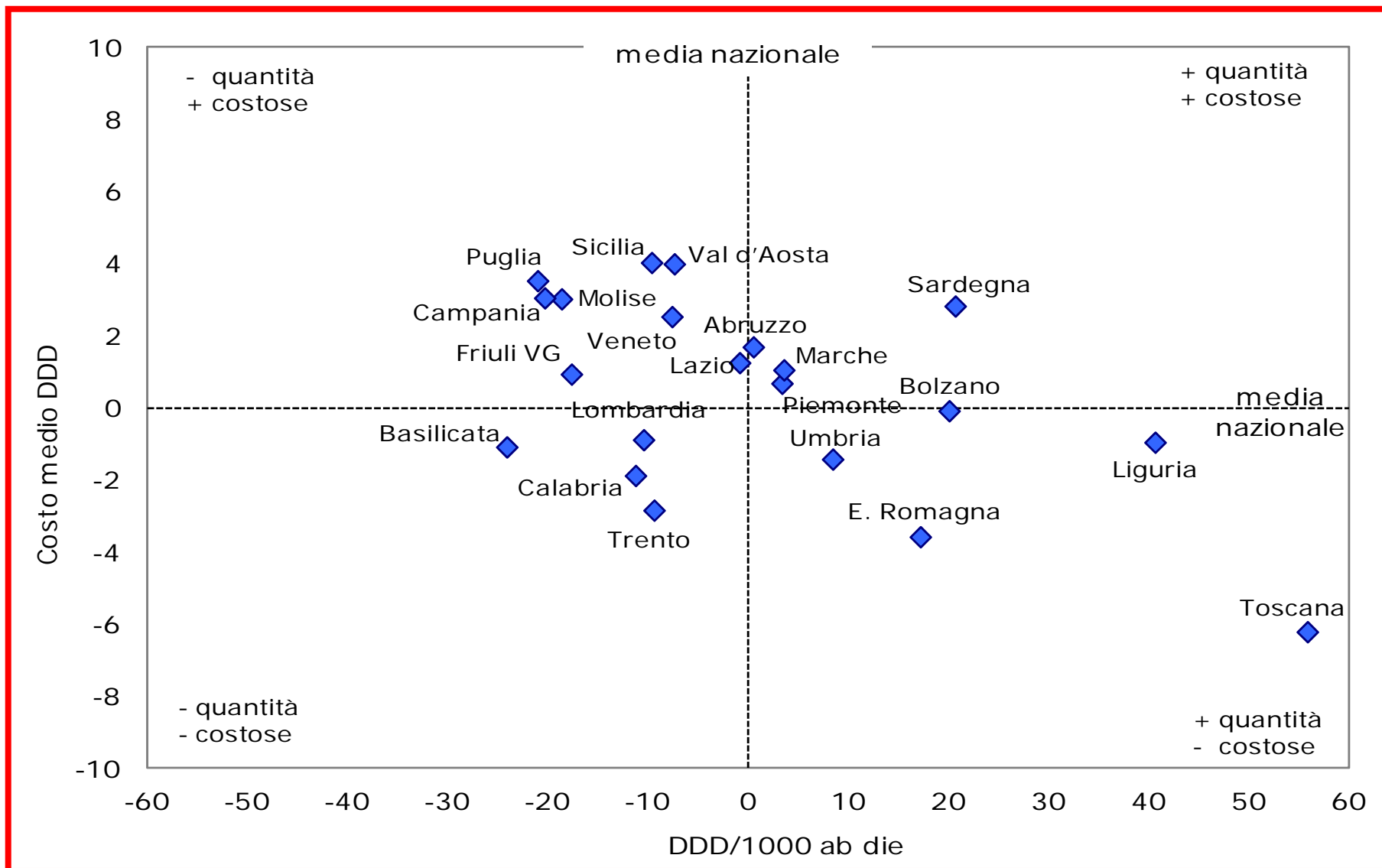
FARMACI ANTIDEPRESSIVI – Regioni 2000-2011

Regione	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	CAGR (%)
Piemonte	8,8	16,3	19,4	22,1	25,7	27,6	31,1	33,5	35,5	37,5	39,1	39,9	13,4
ValledAosta	7,4	14,4	17,4	20,9	25,2	25,9	27,9	29,6	31,3	32,6	34,0	34,3	13,7
Lombardia	6,6	14,7	18,9	20,2	23,4	24,8	26,9	28,4	30,0	31,2	32,4	33,4	14,5
Bolzano	12,5	20,5	24,7	28,0	31,7	33,4	36,1	38,9	40,5	40,5	43,3	44,0	11,1
Trento	9,3	15,4	18,6	20,9	23,3	24,4	27,3	29,4	30,4	31,7	32,7	33,6	11,3
Veneto	7,4	15,4	19,1	21,1	24,1	25,5	27,8	29,6	30,8	32,0	33,0	33,5	13,4
FriuliVG	5,6	12,9	16,2	18,1	21,1	22,3	24,8	26,1	26,9	27,6	28,6	29,3	14,9
Liguria	12,1	24,5	29,0	32,4	36,7	39,2	42,3	44,4	46,2	47,3	48,1	48,1	12,2
EmiliaR	7,5	18,5	24,5	27,1	31,0	32,5	35,3	37,4	39,1	40,6	41,7	42,2	15,4
Toscana	10,1	27,4	34,0	37,3	41,8	43,4	46,9	49,5	52,2	54,1	55,7	55,9	15,3
Umbria	8,3	17,3	20,9	23,5	26,7	28,7	32,6	35,7	38,3	40,1	42,2	43,5	14,9
Marche	7,0	16,6	21,1	23,3	26,5	28,6	31,2	33,5	35,3	36,7	37,4	38,0	15,2
Lazio	10,2	17,1	20,2	23,1	27,1	28,7	29,8	31,9	32,5	33,1	33,7	34,1	10,6
Abruzzo	8,3	16,0	19,4	21,2	24,7	26,2	30,2	31,7	33,2	33,3	34,8	34,7	12,7
Molise	7,5	11,9	14,9	16,7	20,4	20,9	24,5	26,2	28,5	29,4	30,0	30,3	12,3
Campania	8,3	12,7	15,4	17,2	20,1	21,8	24,0	24,9	26,3	27,3	27,8	27,8	10,6
Puglia	7,7	12,8	15,0	16,3	19,1	20,8	23,8	25,6	27,5	28,7	29,6	29,1	11,7
Basilicata	7,7	12,1	15,0	17,3	19,5	20,3	22,8	24,7	26,9	28,3	28,2	28,9	11,7
Calabria	8,4	15,5	16,6	18,8	21,1	23,7	26,7	28,0	30,9	31,8	32,6	33,4	12,2
Sicilia	7,5	14,5	17,5	19,4	23,0	24,7	27,2	28,4	29,4	30,1	30,9	31,1	12,5
Sardegna	11,3	20,2	22,9	28,3	31,3	33,4	36,3	38,1	39,6	41,3	42,4	42,9	11,8
Italia	8,3	16,5	20,2	22,4	25,8	27,5	30,1	31,9	33,5	34,6	35,7	36,1	13,1

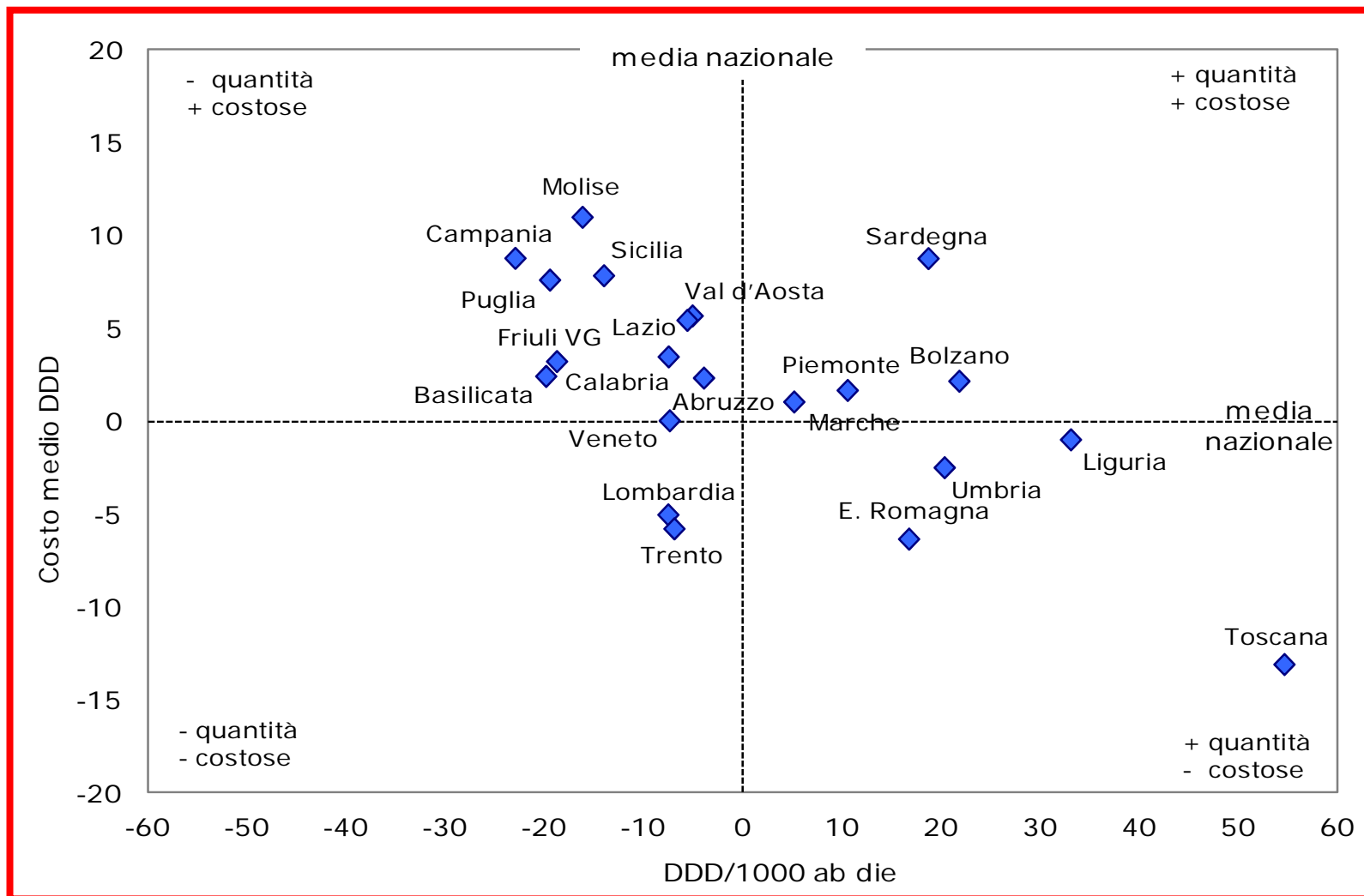
Variabilità regionale Antidepressivi (classe A-SSN 2000)



Variabilità regionale Antidepressivi (classe A-SSN 2006)



Variabilità regionale Antidepressivi (classe A-SSN 2011)



Rispetto al 2000 si osserva un «addensamento» prescrittivo verso molecole più costose

Tabella 2. Indicazioni degli antidepressivi registrate in Italia

Antidepressivo	Depressione	Ansia	DAP	Agorafobia	DOC	GAD*	Fobia sociale	DPTS	Bulimia
Amitriptilina	✓	✓							
Clomipramina	✓		✓		✓				
Imipramina	✓								
Citalopram	✓	✓	✓	✓					
Fluoxetina	✓				✓				✓
Fluvoxamina	✓				✓				
Paroxetina	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Sertralina	✓	✓	✓	✓	✓			✓	
Escitalopram	✓	✓							
Nefazodone	✓	✓							
Trazodone	✓	✓							
Mianserina	✓	✓							
Mirtazapina	✓								
Reboxetina	✓								
Venlafaxina	✓	✓				✓			

* GAD: *Generalized Anxiety Disorder*

DAP: disturbo da attacchi di panico; DOC: disturbo ossessivo-compulsivo; GAD: disturbo d'ansia generalizzato; DPTS: disturbo post-traumatico da stress

SPECIAL ARTICLE

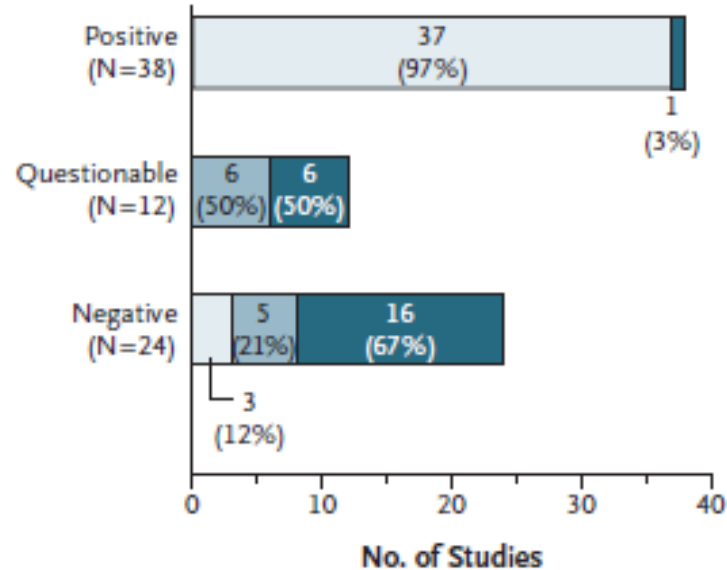
Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S.,
Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

- Published, agrees with FDA decision
- ▒ Published, conflicts with FDA decision
- Not published

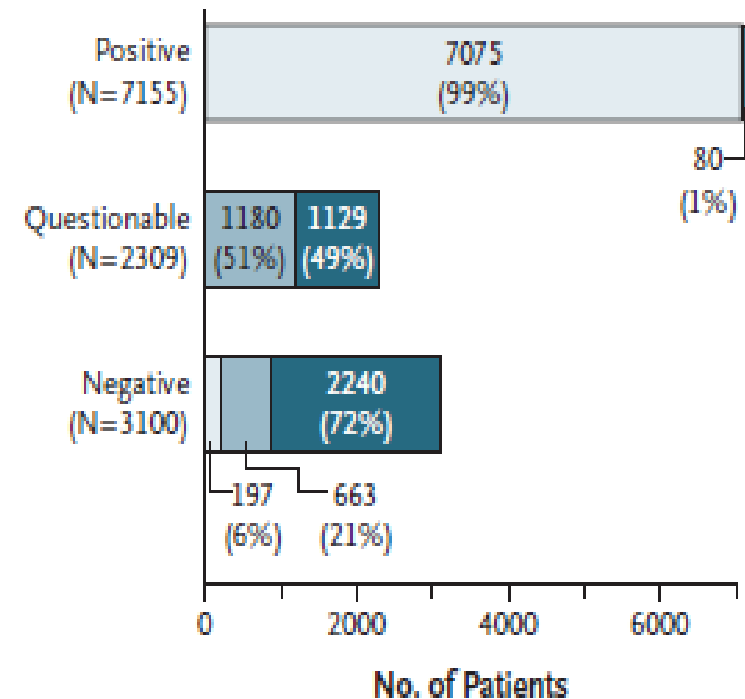
A Studies (N=74)

FDA Decision



B Patients in Studies (N=12,564)

FDA Decision



I cinque principi attivi antidepressivi più costosi 2000

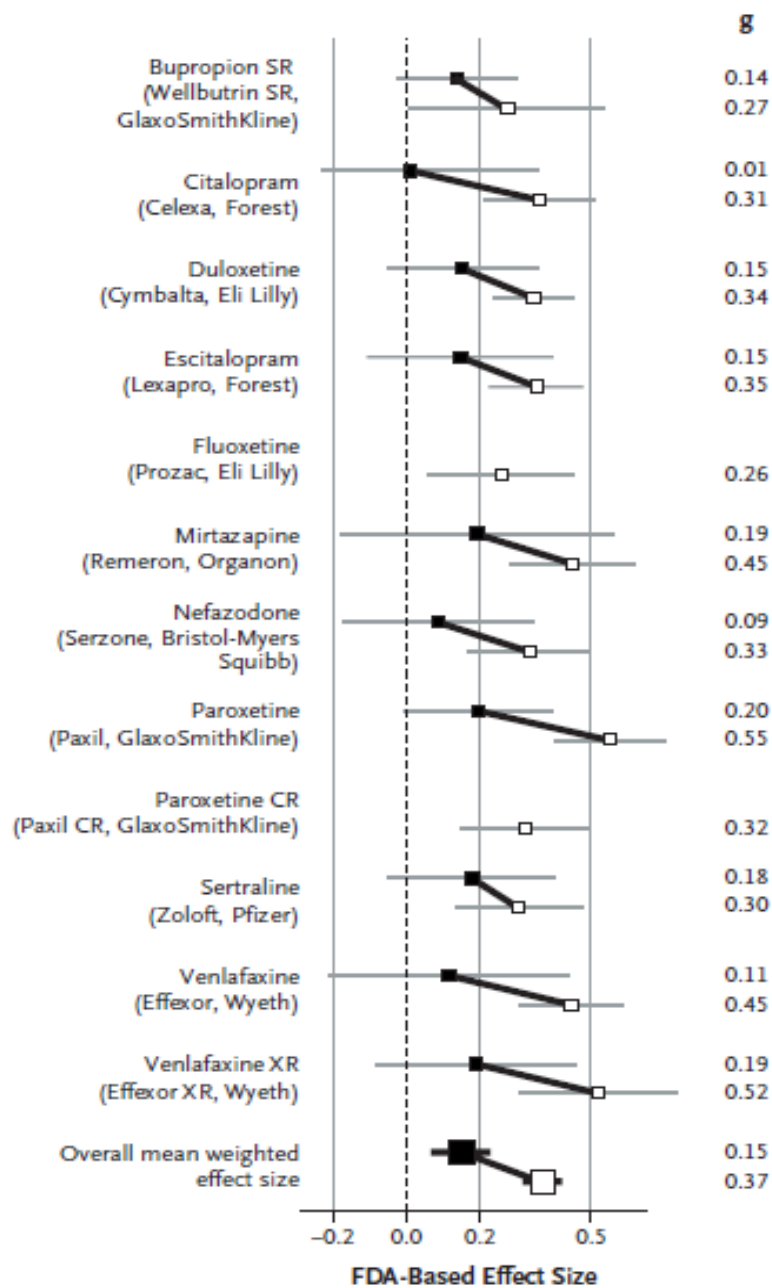
Sostanza	Spesa	Pz	DDD	Costo medio
Venlafaxina	13130229	647802	7133595	1,84
Mirtazapina	4804954	148700	3254098	1,48
Sertralina	21883995	1102477	16537247	1,32
Paroxetina	51402916	2888994	44298230	1,16
Citalopram	27882893	886381	24676574	1,13

2011

Sostanza	Spesa	Pz	DDD	Costo medio
Fenelzina	12672	528	3960	3,2
Ademetionina	158959	6190	61928	2,57
Agomelatina	20695	331	9268	2,23
Bupropione	13169077	369630	6660465	1,98
Duloxetina	94301458	2599587	50301707	1,87

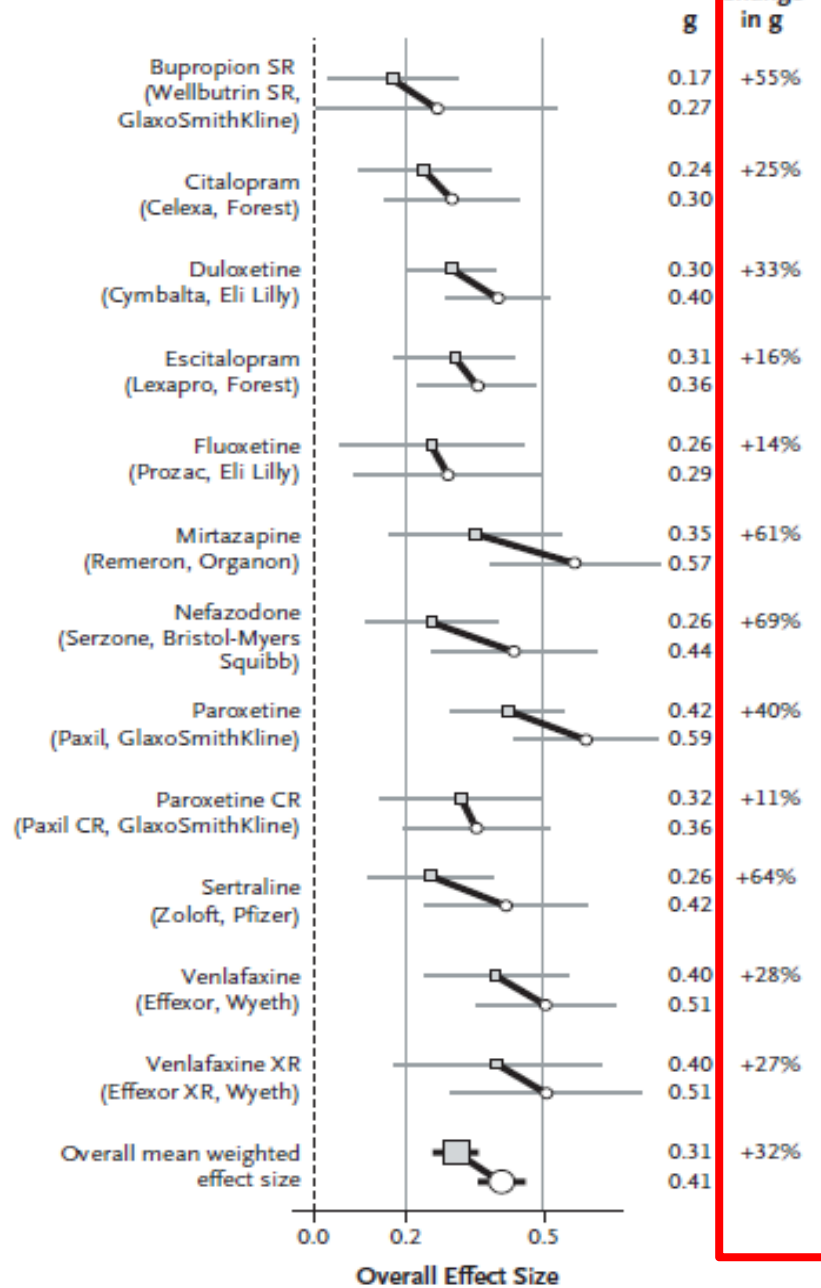
A FDA-Based Effect Size

■ Unpublished □ Published

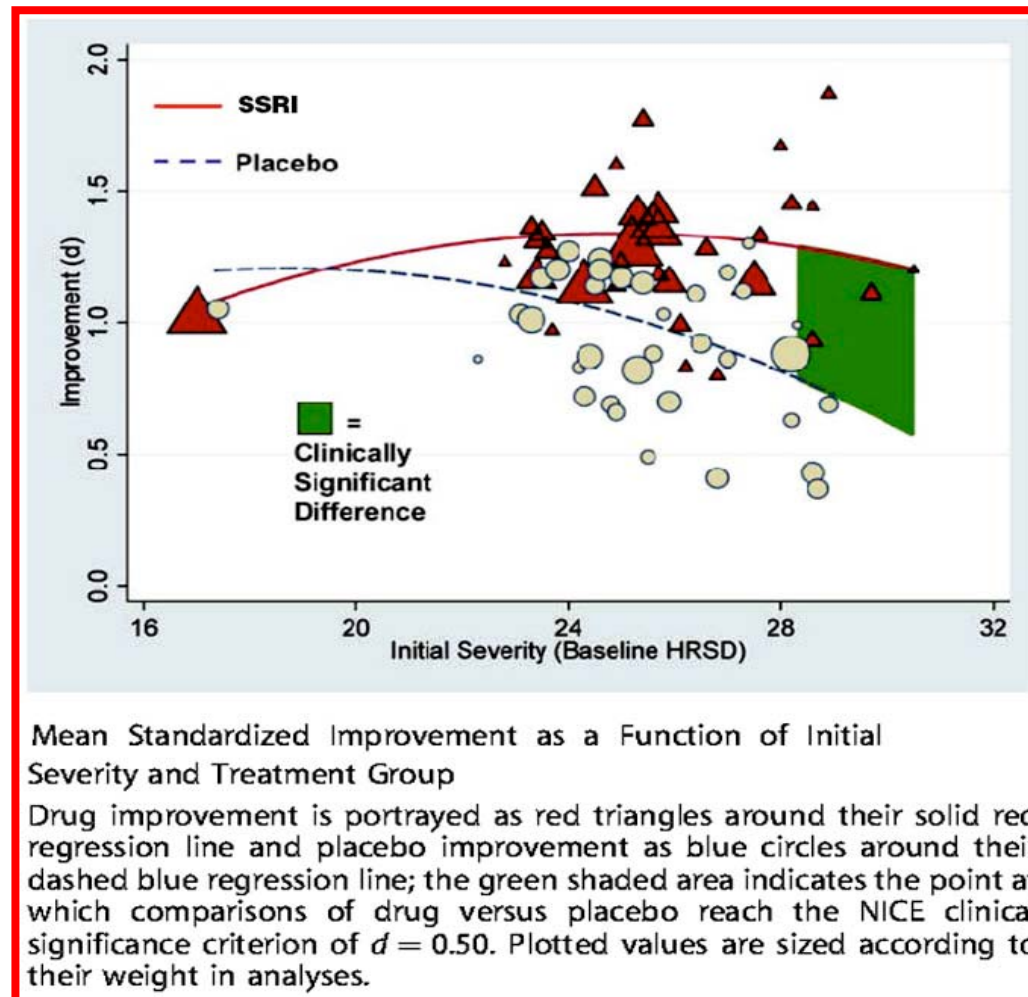


B Overall Effect Size

□ FDA ○ Journals



Innovatività degli SSRI (effetto terapeutico netto vs placebo) Efficacia clinicamente significativa nei malati gravi (HRSD >28)



«La relazione tra gravità iniziale della depressione ed efficacia del SSRI è attribuibile più alla perdita di efficacia del placebo tra i pazienti più gravi che a una maggiore efficacia del farmaco»

Kirsch et al., 2008

4. VI SONO VARIABILI SOCIO -ECONOMICHE ASSOCIATE AL CONSUMO DEI FARMACI ?

DEFINIZIONI INDICATORI SOCIO-ECONOMICI

Tasso di disoccupazione 2011: Persone in cerca di occupazione in età 15 anni e oltre sulle forze di lavoro nella corrispondente classe di età (%) (media annua)

Povertà relativa 2011: % individui che vivono in famiglie definite povere sul totale degli individui residenti. Una famiglia viene definita povera in termini relativi se la sua spesa per consumi è pari o al di sotto della linea di povertà relativa, che viene calcolata sui dati dell'indagine sui consumi delle famiglie. Il punto di riferimento dell' Istat è la media nazionale dei consumi di una famiglia di due persone che poi viene ridotta o aumentata a seconda delle altre tipologie familiari.

Res65 + 2011 : % residenti con età > 64 anni

Reddito 2011: Prodotto interno lordo procapite

Elementare no titolo 2011: % popolazione residente di 15 anni e oltre con licenza elementare o nessun titolo di studio

	Disocup. 2011	Povertà relativa 2011	Res 65 + 2011	Reddito 2011	Elementar 2011
Antidem 2008-2011	r = - 0.422 p = 0.064	r = - 0.494 p = 0.027	r = 0.491 p = 0.028	-	-
AntiPark 2008-2011	-	-	r = 0.585 p = 0.007	-	-
Antidep 2011	r = - 0.413 p = 0.070	r = - 0.464 p = 0.039	r = 0.598 p = 0.005	-	-
Antidem 2008-2011 NP *	r = - 0.476 p = 0.034	r = - 0.542 p = 0.014	r = 0.625 p = 0.003	r = 0.380 p = 0.098	-
Antipark 2008-2011 NP *	-	r = - 0.400 p = 0.081	r = 0.808 p = 0.001	-	-
Antidep 2011 NP *	r = - 0.464 p = 0.039	r = - 0.520 p = 0.019	r = 0.723 p = 0.001	-	-

*** Consumo in DDD per 1000 ab die con popolazione non pesata**