Il ruolo del farmacologo nel coniugare l'appropriatezza terapeutica e le risorse disponibili



Maria Gabriella Matera

Art. 32 della Costituzione Italiana

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Il godimento del miglior stato di salute raggiungibile costituisce, quindi, uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano senza distinzione di razza, religione, opinioni politiche, condizione economica o sociale.

Diritto alla salute

Il diritto alla salute deve essere garantito dal SSN ed esso non si esaurisce nella mera prestazione delle cure mediche, chirurgiche generali e specialistiche, ma include qualsiasi forma di assistenza che procuri il benessere psico-fisico di ogni cittadino.

Quindi il diritto alla Salute significa:

1. **Diritto alla qualità delle prestazioni sanitarie**
2. **Diritto alla equità nella distribuzione dei costi**

APPROPRIATEZZA DELLA CURA

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

La migliore prescrizione per la specifica patologia e per le caratteristiche del paziente

Elementi costitutivi:

- Indicazione corretta (note AIFA)
- Posologia corretta
- Durata corretta
- Rapporto rischio/beneficio favorevole
- Costo minore a parità di efficacia

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Esiste la necessità di conciliare l'incertezza dei costi e degli outcomes dei trattamenti con l'esigenza di accesso dei pazienti alle cure

Garantire un rapido accesso alle tecnologie sanitarie potenzialmente efficaci per i pazienti



Garantire il miglior rapporto beneficio/costo al fine di circoscrivere l'incertezza e garantire l'accesso alle cure

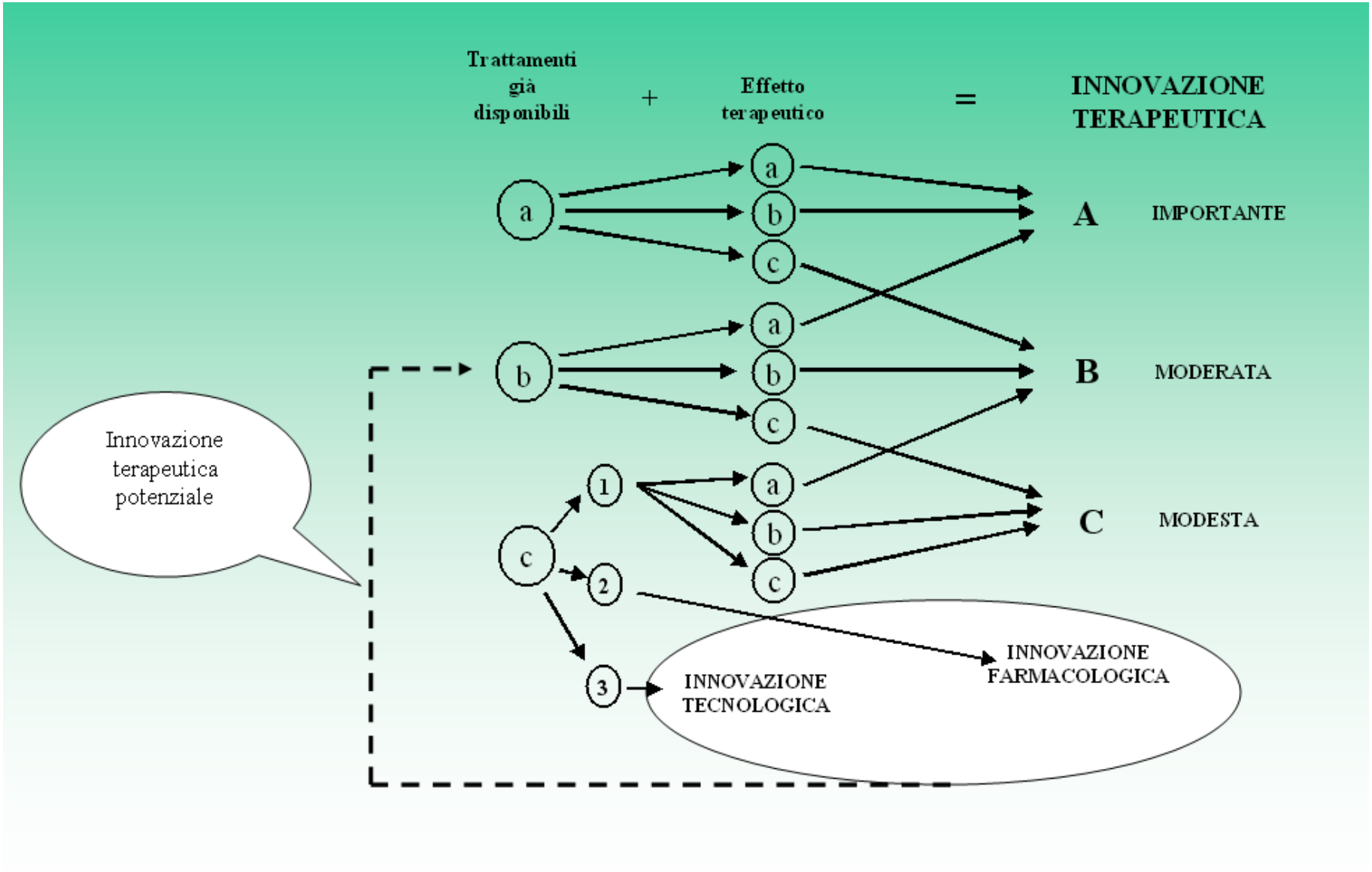
Valorizzare l'innovazione

Valorizzare l'innovazione al fine di garantire cure appropriate mediante una corretta allocazione delle risorse disponibili

Con quali strumenti?

- L'innovazione deve rappresentare un vantaggio terapeutico
- L'innovazione deve essere "misurabile": qualità delle sperimentazioni cliniche; robustezza degli endpoint; scelta del trattamento di confronto (comparator); valutazione della dimensione dell'effetto terapeutico
- L'innovazione deve essere valutata rispetto al contesto assistenziale Italiano
- L'innovazione deve essere valutata attraverso studi farmaco-economici e di HTA al fine di determinare il rapporto di costo-efficacia incrementale rispetto allo standard di riferimento

Farmaci innovativi



Accesso alle terapie

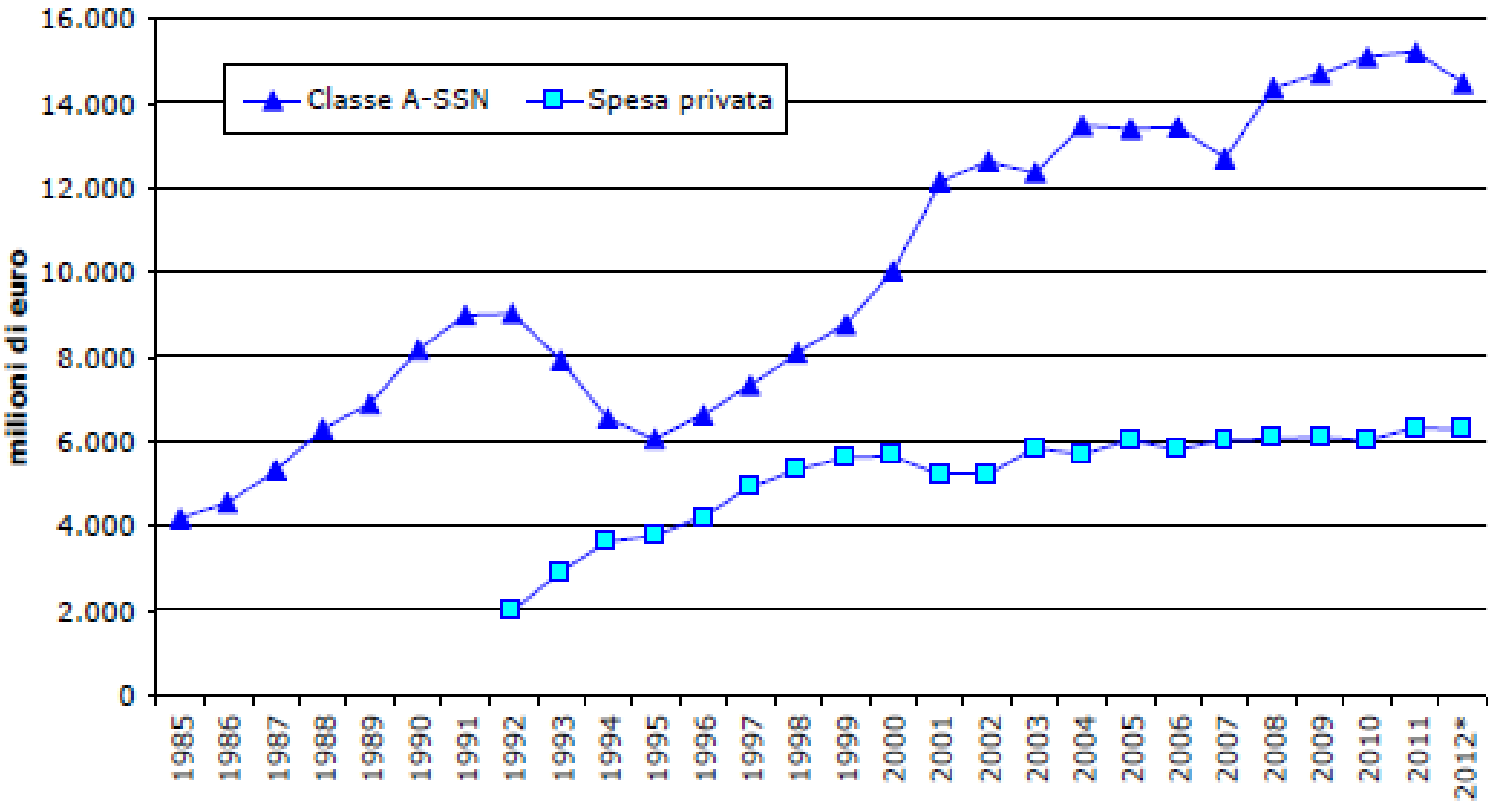
L’Italia, attraverso il Servizio Sanitario Nazionale, garantisce ai propri cittadini accesso e rimborsabilità dei farmaci tra i più elevati in Europa.

Note AIFA

razionalizzare la spesa farmaceutica, quindi a introdurre dei criteri di risparmio.

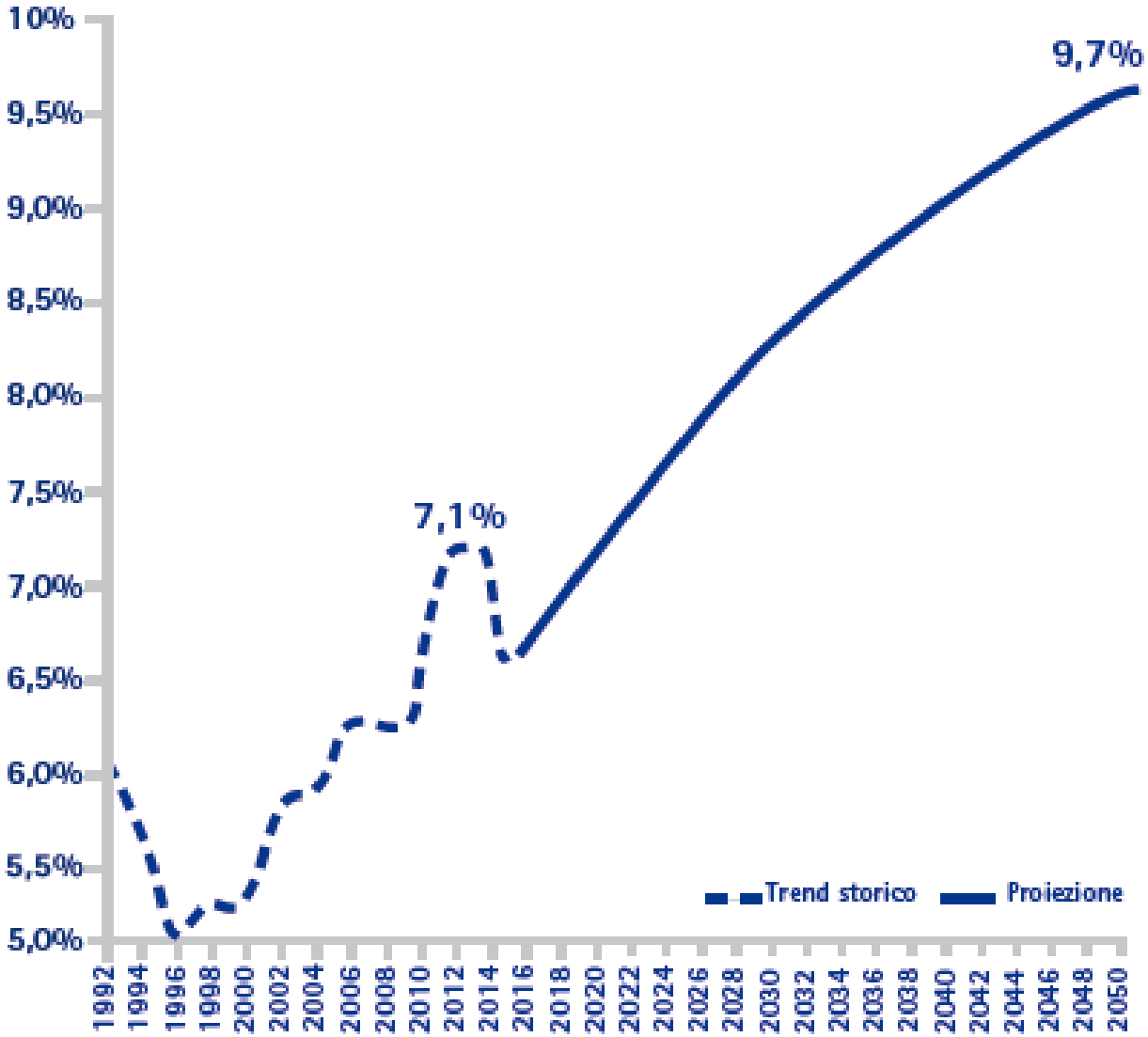
Ma oggi le Note hanno soprattutto la finalità di garantire ai cittadini **l'uso più appropriato dei farmaci,** promuovendo sia tra i medici, sia tra i pazienti l'uso corretto dei medicinali.

Spesa farmaceutica territoriale in Italia nel periodo 1985-2012



OsMed. Uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2012

Rapporto tra spesa sanitaria e PIL in Italia, 2011-2050



Fonte: Rapporto Meridiano Sanità 2012

Strategie di contenimento della spesa

SOSTENIBILITA’

COS'E' UN FARMACO EQUIVALENTE (GENERICO)

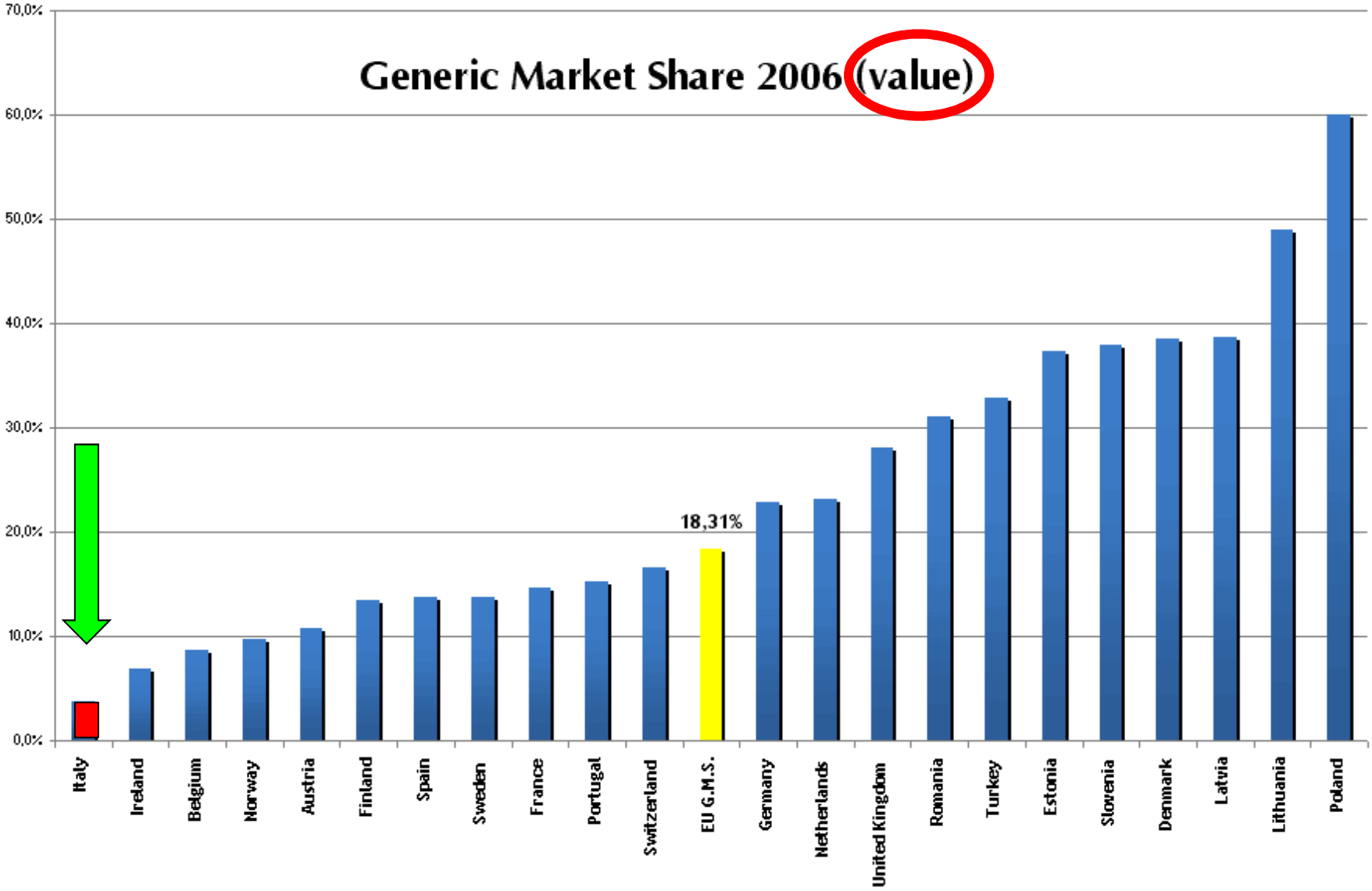
Principio attivo scaduto di brevetto

Bioequivalente all'originale

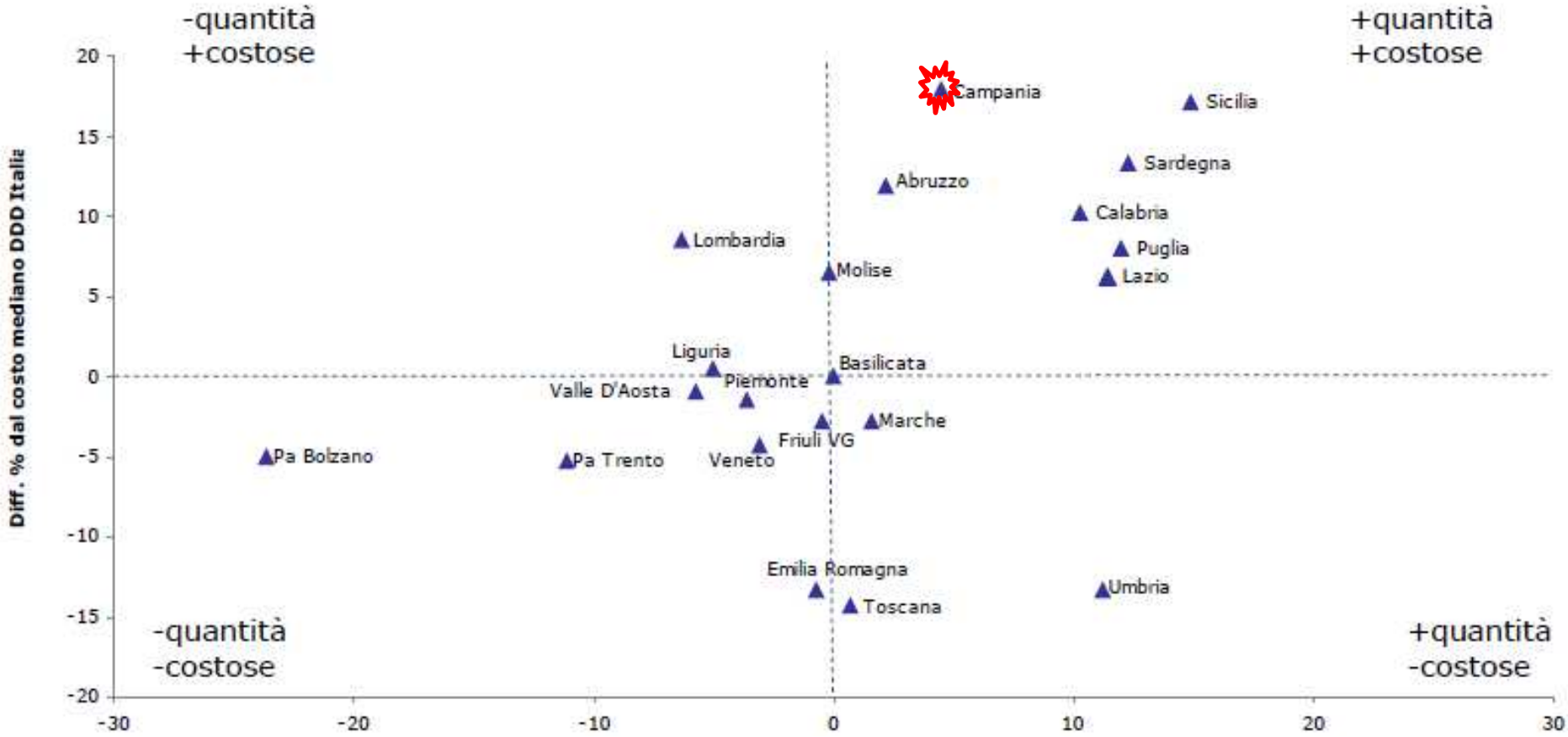
Denominazione Comune Internazionale

A prezzo inferiore

farmaci equivalenti nell'Unione Europea



Variabilità regionale dei consumi farmaceutici in regime convenzionale nei primi 9 mesi 2012 per quantità, costo medio di giornata di terapia (scostamenti)



OsMed. Uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2012

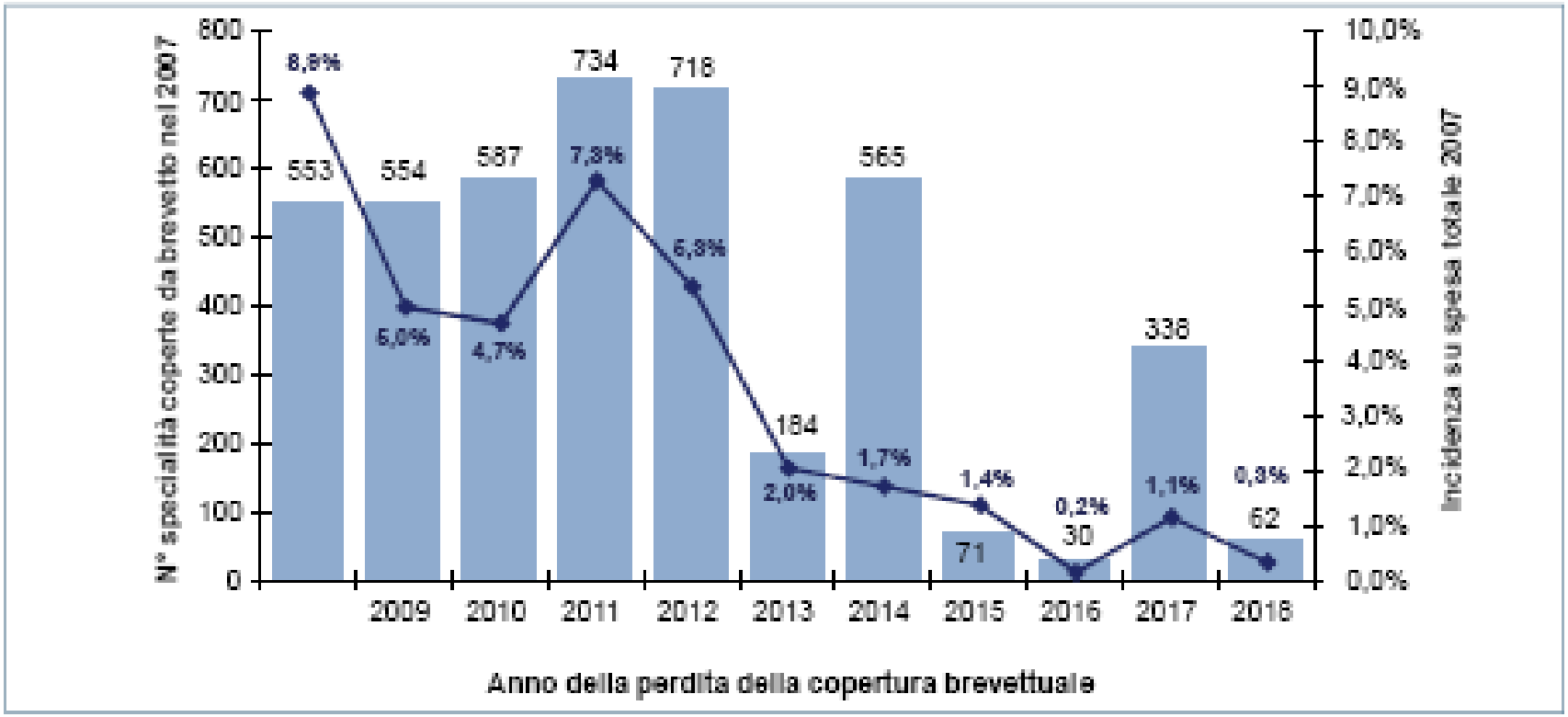
farmaci equivalenti

- La sostituzione automatica di un farmaco di marchio attualmente in uso con un farmaco generico, soprattutto se effettuata dal farmacista senza la supervisione del medico curante, può comportare qualche problema per alcuni pazienti, nei confronti dei quali i due prodotti possono risultare non equivalenti come efficacia e/o tollerabilità.
- Questo problema è più evidente quando sono coinvolti farmaci dotati di scarsa maneggevolezza e di basso indice terapeutico come:
  - antiepilettici,
  - antiaritmici
  - Anticoagulanti

I Costi Nascosti Indotti dalla Sostituibilità del Generico

- Ansia ed insicurezza del paziente
- Riduzione della compliance
- Aumento del lavoro di informazione e counselling del medico e del farmacista
- Rischio di reazioni avverse da “nocebo”
- Rischio di reazioni avverse da inequivalenza terapeutica intrasoggetto
- Necessità di creare un’immagine positiva al farmaco generico ed all’azienda farmaceutica

Numero di confezioni che perderanno la copertura brevettuale nei prossimi 10 anni e loro incidenza sulla spesa farmaceutica totale



FARMACI GENERICI:
Quali vantaggi offrono?

Gli **Equivalenti** e i **Biosimilari** sono una soluzione importante per:

- contenere la spesa farmaceutica
- recuperare risorse



La maggiore penetrazione del farmaco equivalente e l'incentivazione all'uso dei biosimilari consente di muovere risorse da dedicare ai nuovi farmaci innovativi e garantire l'accesso a cure appropriate.

Farmaci innovativi

In base all'Accordo Stato-Regioni in materia di farmaci innovativi siglato in Conferenza Stato-Regioni il 18 novembre 2010, i farmaci innovativi autorizzati dall'Aifa devono essere immediatamente disponibili per i cittadini indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari regionali.

I suddetti farmaci sono identificati da una Commissione tecnico-scientifica dell'Aifa, secondo i criteri predefiniti dalla medesima Commissione, e inseriti in un elenco aggiornato periodicamente dall'Aifa.

La necessità dei Registri

L'osservazione di nuovi farmaci potenzialmente efficaci porta a ricadute sulla pratica clinica e sugli aspetti regolatori ed economici.

Sempre più frequentemente le registrazioni dei nuovi farmaci vengono fatte dalla FDA per gli Stati Uniti e dall'EMA per l'Europa sulla base di processi di valutazione accelerati o di studi basati su indicatori di efficacia surrogati.

Garantire una reale appropriatezza delle prescrizioni.

Sostenibilità: costo estremamente elevato dei trattamenti innovativi.

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

Programmi generali:

- Farmaci antineoplastici
- Farmaci orfani
- Farmaci per la psoriasi
- Farmaci antidiabetici
- Farmaci cardiovascolari
- Farmaci oftalmici
- Farmaci antireumatici

Farmaci sottoposti a monitoraggio

I registri possono essere considerati grandi studi osservazionali prospettici dai quali è possibile estrapolare dati di efficacia, sicurezza e consumi

A partire dal 17 giugno 2013, saranno rese disponibili su piattaforma web – all'indirizzo: https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/ - le schede di monitoraggio relative al seguente medicinale (monitoraggio valido a partire dal 16/06/2013):

- **Pradaxa** - Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

Le funzionalità di questi Registri sono rivolte ai medici, i quali dovranno registrare i pazienti sul nuovo applicativo web e, per quelli che risulteranno eleggibili, inserire i dati relativi al trattamento (Eleggibilità e Piano Terapeutico).

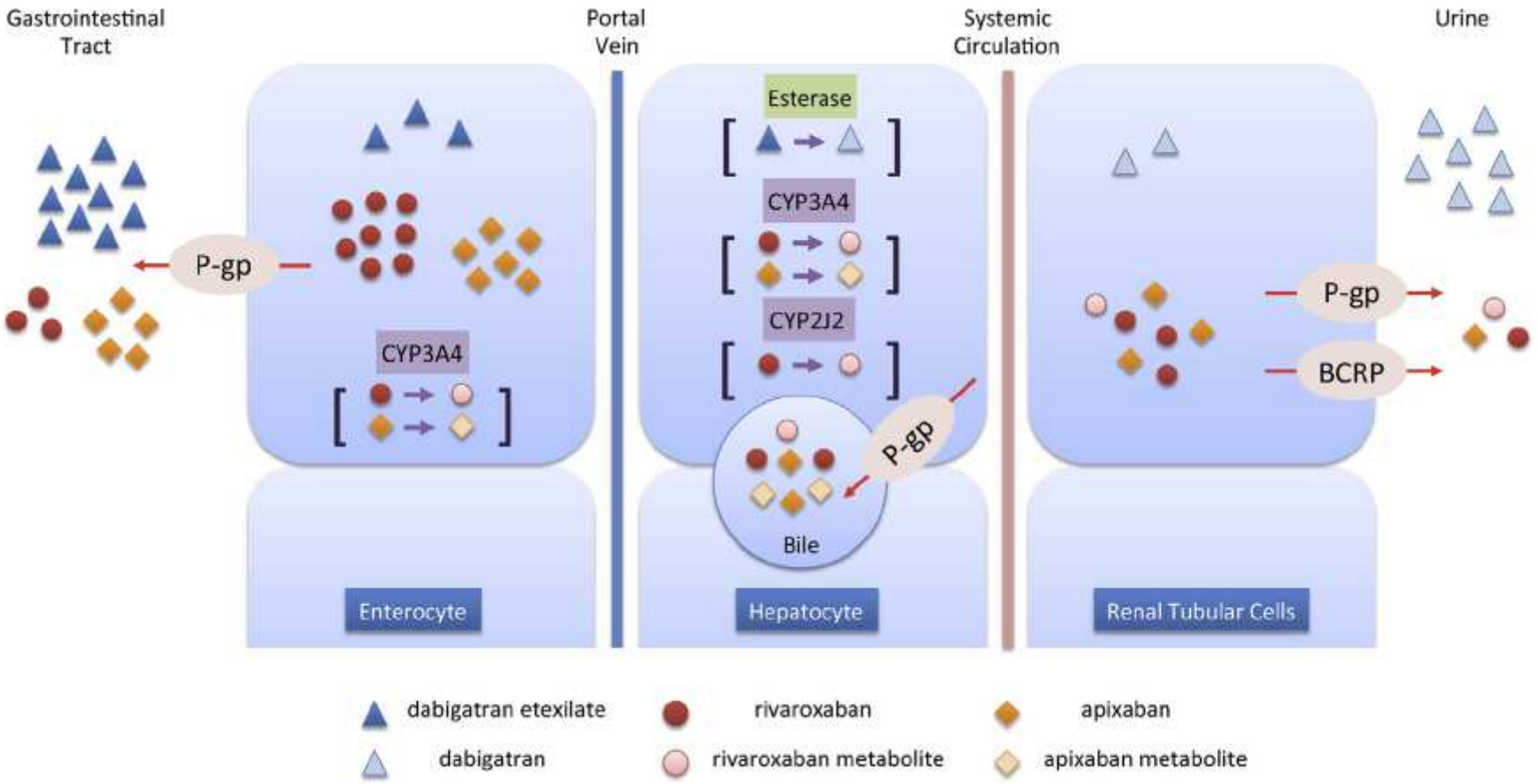
Comparative Properties of Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban

Characteristic	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Vitamin K epoxide reductase	Factor IIa (free and clot-bound thrombin)	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	No	Yes	No	No
Bioavailability (%)	>95	6.5	>80	50
Metabolism	Hepatic, mainly via CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C18, and CYP2C19	Hepatic	Hepatic, mainly via CYP3A4, CYP3A5, and CYP2J2	Hepatic, mainly via CYP3A4 with minor contributions from CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2J2
Plasma protein binding (%)	97	34-35	~92-95 (primarily albumin)	87
Half-life (h)	40	14-17	5-9 9-13 (elderly)	10-14
Elimination	92% renal	80% renal 20% fecal	66% renal 33% fecal	27% renal 63% fecal
Monitoring	INR adjusted	Not needed	Not needed	Not needed
Peak effect (h)	72-96	2	2-4	3-4
Drug interactions	CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4	P-gp inducers/inhibitors	CYP3A4 and P-gp inducers/inhibitors	CYP3A4 and P-gp inducers/inhibitors
Antidote	Vitamin K	None	None	None
Reversal via hemodialysis	No	Yes	No	No

CYP = cytochrome; INR = international normalized ratio; P-gp = P-glycoprotein.

Wilson et al, Mayo Clin Proc. 2013

Summary of absorption, metabolism, and excretion of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban

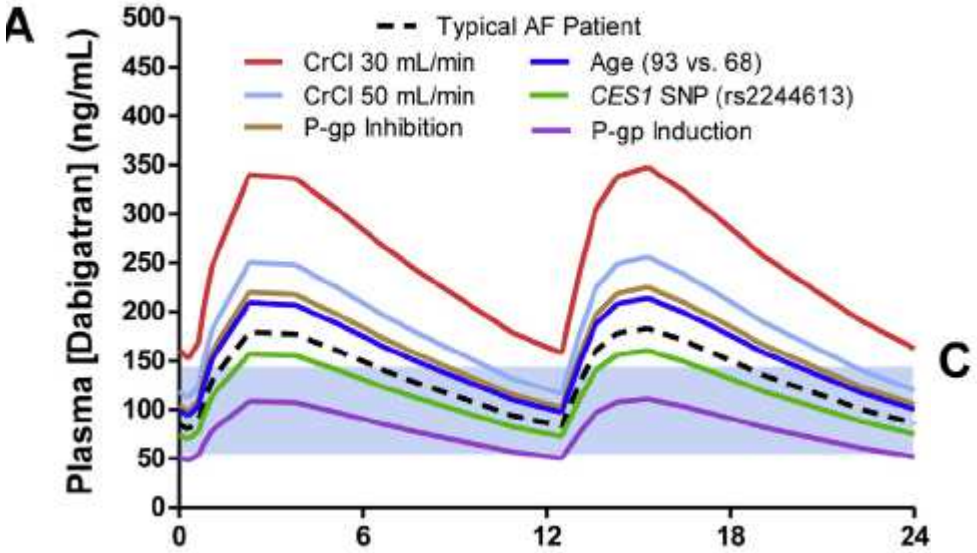


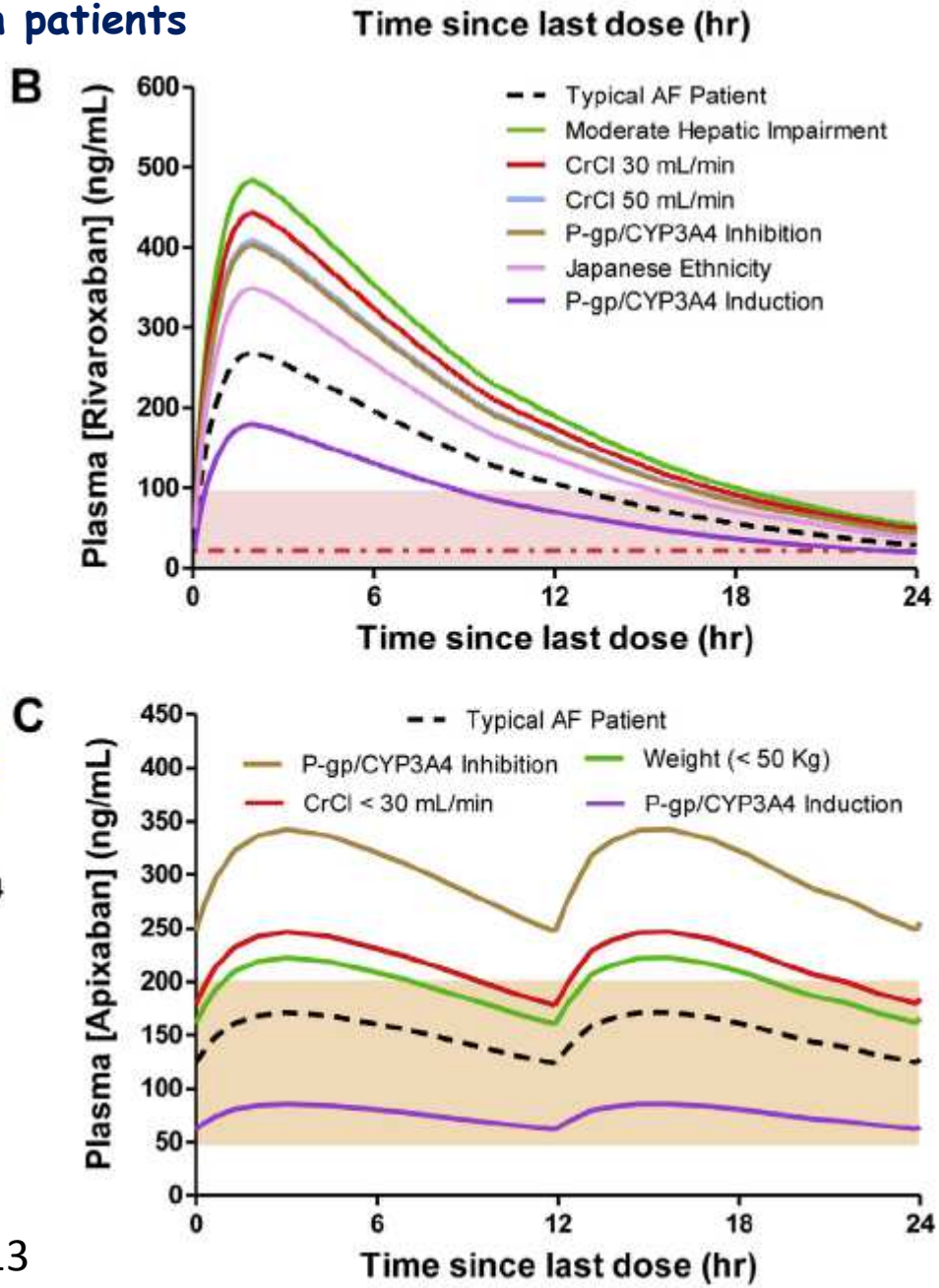
Hart et al.Canadian Journal of Cardiology 2013

List of dual substrates, inhibitors, and inducers of CYP3A4 and P-glycoprotein

Substrates	Inhibitors	Inducers
Apixaban	Amiodarone	Carbamazepine
Atorvastatin	Cimetidine	Phenobarbital
Celiprolol	Clarithromycin	Rifampicin
Cyclosporine	Erythromycin	St John's wort
Docetaxel	Fluconazole	
Paclitaxel	Ketoconazole	
Rivaroxaban	Itraconazole	
Tacrolimus	Nifedipine	
	Nelfinavir	
	Ritonavir	
	Saquinavir	
	Verapamil	
	Voriconazole	

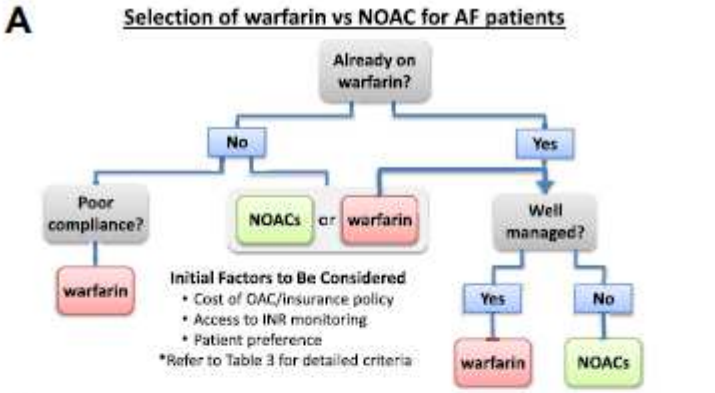
Plasma concentration profiles of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban in atrial fibrillation patients

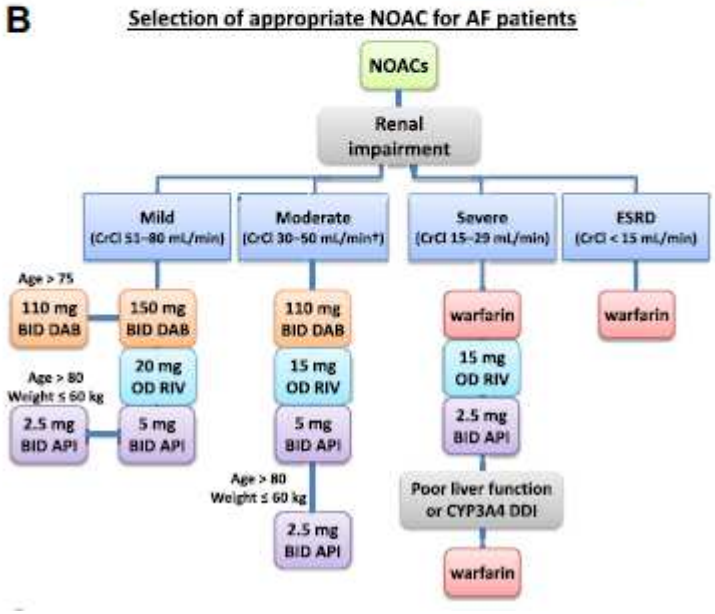


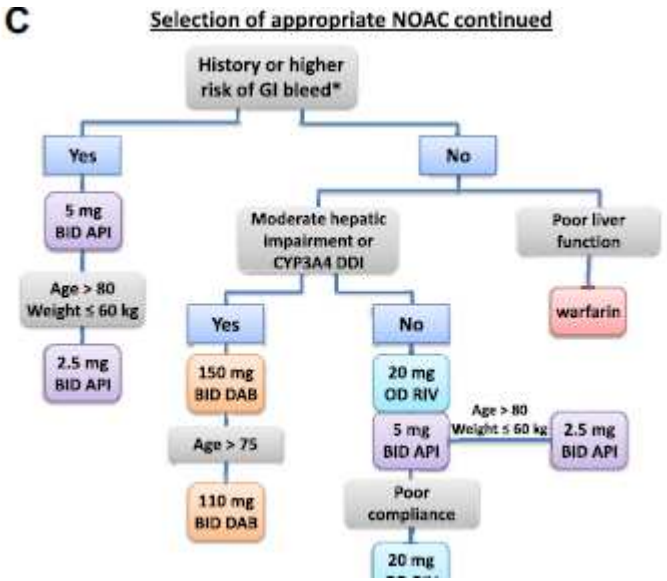


Hart et al.Canadian Journal of Cardiology 2013

Guide for choosing an oral anticoagulation medication based on influence of patient characteristics on drug pharmacokinetics







Hart et al.Canadian Journal of Cardiology 2013

Farmaci anti-vitamina K - AVK

vantaggi

- ✓Reversibilità: possibile
- ✓scarsi effetti collaterali
- ✓costo molto basso



svantaggi

- ✓Frequente monitoraggio
- ✓Finestra terapeutica ristretta
- ✓Lento *onset* e offset di azione
- ✓Variabilità interindividuale dell'effetto anticoagulante
- ✓Interazioni farmaco/cibo
- ✓Polimorfismi di VKORC1 (-1639 G->A) responsabili del 15-30% di variabilità
- ✓Polimorfismi di CYP2C9 (CYP2C9*2 e CYP2C9*3) del 6-18%

Nella pratica clinica tali svantaggi si traducono in

- ✓sottoutilizzo degli AVK
- ✓inadeguata anticoagulazione
- ✓frequenti interruzioni del trattamento

New Oral Anticoagulants

- The new oral anticoagulants (NOAs) have increased therapeutic options and work independent of the vitamin K pathway. Dabigatran inhibits coagulation factor IIa, and rivaroxaban and apixaban inhibit coagulation factor Xa.
- The NOAs are able to overcome some of the shortcomings of warfarin, such as its slow onset of action, variable pharmacologic effects, food-drug interactions, and the need for close monitoring.
- At the same time, the NOAs are limited by their high cost, lack of specific antidotes, and lack of long-term safety data.
- Until further data are available, the NOAs should be avoided in pregnancy, patients with mechanical heart valves, and those with severe renal insufficiency.

Wilson et al, Mayo Clin Proc. 2013

La decisione di scoagulare o meno un paziente (e con quale farmaco), risulta da un bilancio fra rischio tromboembolico e rischio emorragico



Rischio emorragico

Rischio Tromboembolico

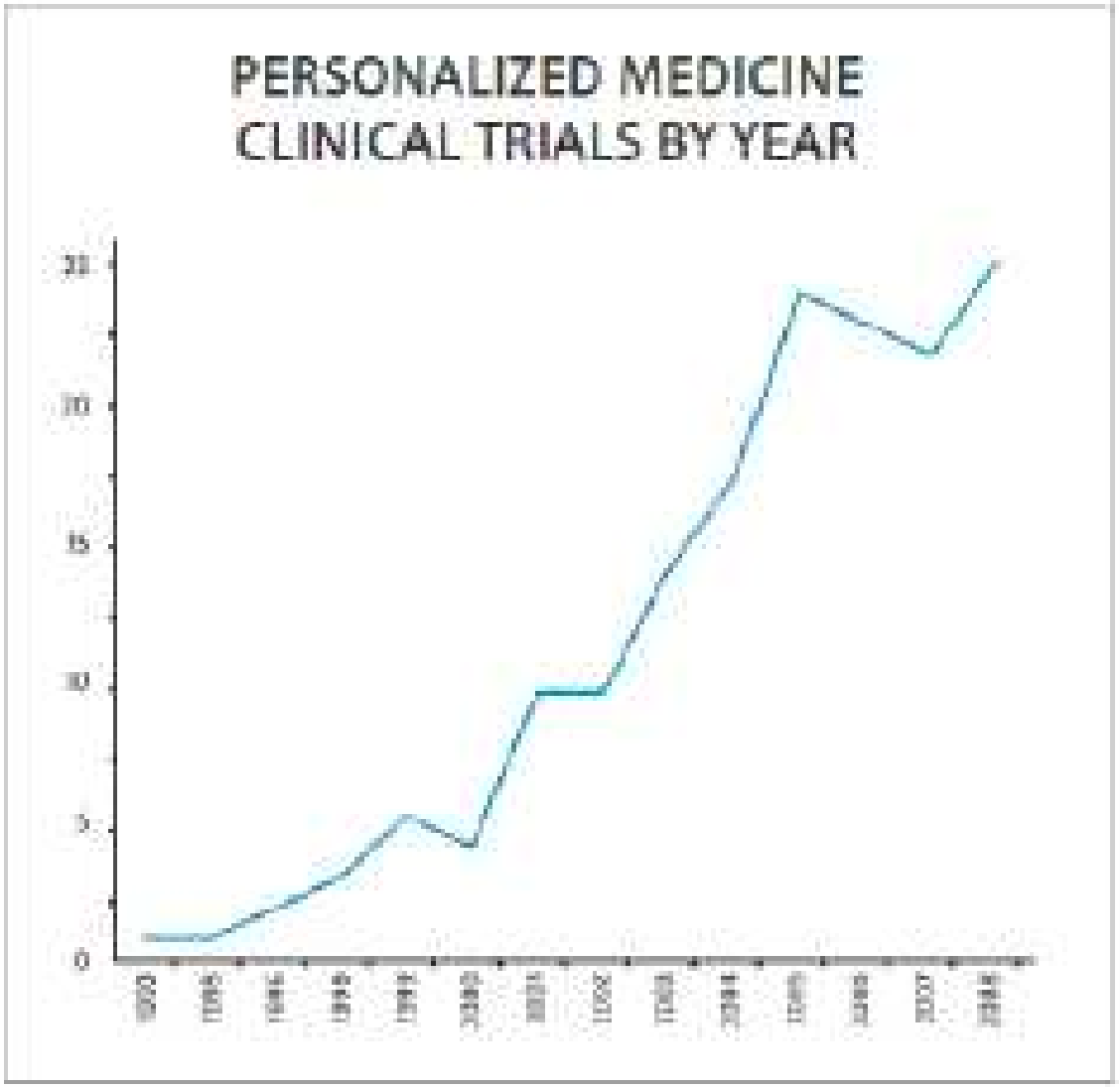
Ai fini della prescrizione a carico del SSN:

-Deve essere compilata la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili (Registro)

- Deve essere compilata la scheda relativa al Pano Terapeutico

- Deve essere compilata la scheda relativa al follow-up

Personalized therapy



APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA E SOSTENIBILITA'

Cura delle malattie



Misure da adottare*

- Aspetti scientifici del farmaco
- Prescrizione secondo le indicazioni
- Prescrizione secondo le caratteristiche del paziente
- Farmacogenomica
- Prescrizione secondo la tollerabilità
- Prescrizione secondo le disposizioni regolatorie
- (contenimento della spesa, uso razionale delle risorse)

Sostenibilità
Note AIFA
Registri
F. equivalenti
F. biosimilari

SERVIZI DI FARMACOLOGIA CLINICA E FARMACOVIGILANZA