

Prescrivibilità di farmaci off-label nelle demenze: evidenze e criticità

Francesco Nonino – Roberta Giroladini

Azienda USL di Modena



**World Health
Organization**

WHO Collaborating Centre in Evidence-Based Research Synthesis
and Guideline Development



Regione Emilia-Romagna

Area Farmaco e Dispositivi Medici - Servizio Assistenza Territoriale
Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare
Regione Emilia- Romagna

Disclosure

- Dipendente a tempo pieno in sanità pubblica: uso appropriato dei farmaci in Regione Emilia Romagna (produzione di LG)
- World Health Organization: centro collaborativo (sintesi delle evidenze e produzione di LG con metodo GRADE)
- Non conflitto di interessi economici

Contenuti della presentazione

- Uso off-label e appropriatezza prescrittiva
- Antipsicotici atipici nei BPSD
- Situazione in RER
- Criticità e ipotesi per risolverle....

Una premessa...

Uso off-label

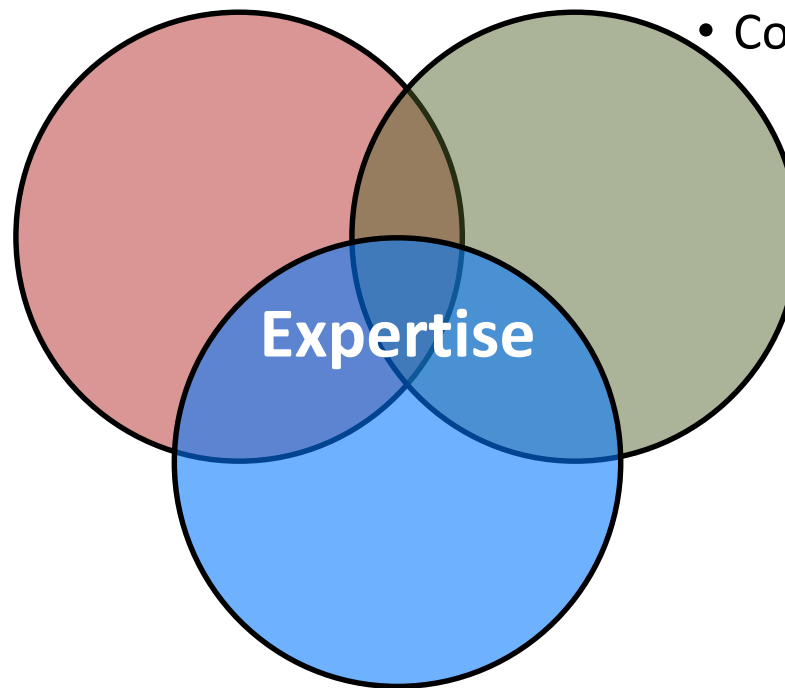


Appropriatezza
clinica



Appropriatezza prescrittiva nelle demenze: criticità

- Diagnosi di certezza non possibile in vita
- Classificazioni diagnostiche in continua evoluzione



- Caregivers/famiglia
- Contesto sociale

- Scarsa trasferibilità dei risultati degli studi clinici
- Effetti modesti
- Interventi non-farmacologici

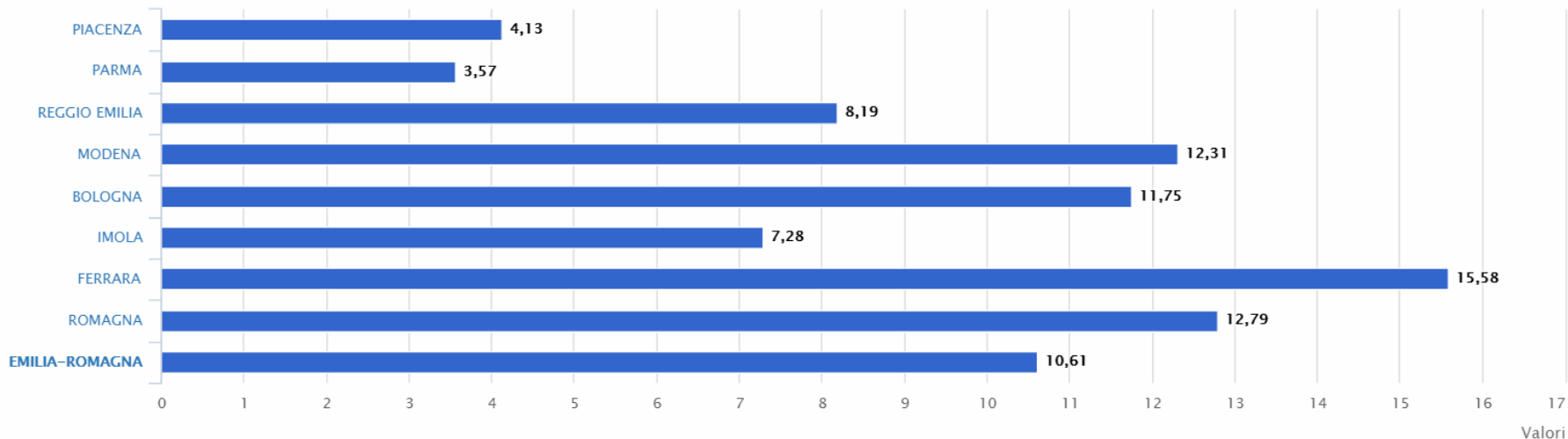
Antipsicotici atipici nei BPSD: un problema di...

-

% anziani con demenza in terapia con anticolinesterasici o memantina sulla popolazione anziana

Anno di riferimento dei dati: 2016

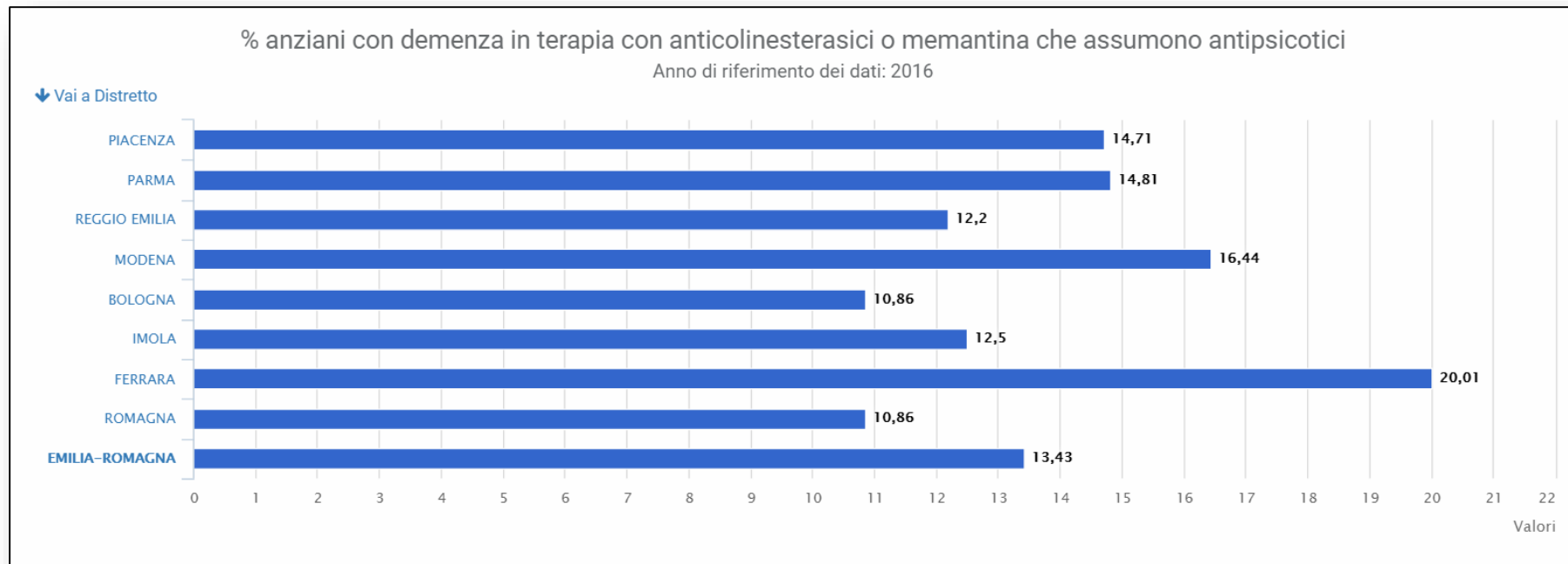
↓ Vai a Distretto



Residenti al 31/12/2016

Età ≥ 65 anni

Proxy di demenza: assunzione di donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina



Residenti al 31/12/2016

Età ≥ 65 anni

Proxy di demenza: assunzione di donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina

Proxy di BPSD: clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, ziprasidone.

Antipsicotici atipici ed efficacia

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 12, 2006

VOL. 355 NO. 15

Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease

Lon S. Schneider, M.D., Pierre N. Tariot, M.D., Karen S. Dagerman, M.S., Sonia M. Davis, Dr.P.H.,
John K. Hsiao, M.D., M. Saleem Ismail, M.D., Barry D. Lebowitz, Ph.D., Constantine G. Lyketsos, M.D., M.H.S.,
J. Michael Ryan, M.D., T. Scott Stroup, M.D., David L. Sultzer, M.D., Daniel Weintraub, M.D.,
and Jeffrey A. Lieberman, M.D., for the CATIE-AD Study Group*

CATIE-AD Trial

Table 2. Medication Doses and Outcomes in the Intention-to-Treat Sample.*

Dose and Outcome	Olanzapine Group (N=99)	Quetiapine Group (N=94)	Risperidone Group (N=84)	Placebo Group (N=139)	P Value (Overall Comparison)†‡
Medication dose					
Initial dose — mg per day					
Mean	3.2	34.1	0.7		
Range	0–10	0–100	0.5–2.5		
Last dose — mg per day					
Mean	5.5	56.5	1.0		
Range	0–17.5	0–200	0–2.0		
Discontinuation of treatment for any reason — no. of patients (%)	79 (80)	77 (82)	65 (77)	118 (85)	
Kaplan–Meier estimate of time to discontinuation — wk					0.52†
50th percentile	8.1	5.3	7.4	8.0	
95% CI	5.1–11.6	3.6–8.1	5.0–12.0	5.0–9.3	
Comparison with placebo					
Hazard ratio	0.83	1.01	0.88	—	
95% CI†	0.62–1.11	0.75–1.36	0.64–1.20		
P value for test of a difference	0.21	0.95	0.41		
Discontinuation of treatment because of lack of efficacy — no. of patients (%)	39 (39)	50 (53)	37 (44)	97 (70)	
Kaplan–Meier estimate of time to dis- continuation — wk					0.002†
50th percentile	22.1	9.1	26.7	9.0	
95% CI	12.1–37.1	7.0–21.6	8.1–37.1	6.4–11.6	
Response based on CGIC score at 12 wk — no. of patients (%)††	32 (32)	24 (26)	24 (29)	29 (21)	0.22
Comparison with placebo	P=0.05	P=0.37	P=0.21		
Change in score at 12 wk — change (no. of patients)‡‡					
CGIC§§	2.9±1.3 (40)	2.7±1.1 (31)	2.6±1.5 (33)	3.3±1.5 (48)	
BPRS total score	–7.4±9.8 (40)	–7.4±9.8 (30)	–8.5±12.2 (32)	–3.9±9.8 (48)	
NPI total score	–14.0±18.7 (40)	–16.6±18.3 (31)	–16.4±15.0 (32)	–9.0±20.6 (47)	

Table 1 Efficacy of neuroleptics for the treatment of Alzheimer's disease					
Drug	Symptoms	Scale	Number of people in meta-analysis	Weighted mean difference*	Included studies‡
<i>Haloperidol</i>					
1–2 mg	Aggression	BEHAV-AD aggression subscale	489	–0.31 [–0.49, –0.13] <i>p</i> =0.0006 [§]	36
<i>Risperidone</i>					
0.5 mg	Aggression	BEHAV-AD aggression subscale	307	–0.40 [–1.10, 0.30] NS	39
1 mg	Aggression	CMAI verbal and physical aggression scales	809	–1.17 [–2.02, –0.32] <i>p</i> =0.0002 [§]	33,37,38
1 mg	Aggression	BEHAV-AD aggression subscale	538	–0.84 [–1.28, –0.40] <i>p</i> =0.007 [§]	33,39
2 mg	Aggression	BEHAV-AD aggression subscale	323	–1.50 [–2.05, –0.95] <i>p</i> <0.0001 [§]	39
0.5 mg	Psychosis	BEHAV-AD psychosis subscale	307	–0.03 [–0.25, 0.20] NS	39
1 mg	Psychosis	BEHAV-AD psychosis subscale	1,304	–0.14 [–0.25, –0.03] <i>p</i> =0.01 [§]	37–40
2 mg	Psychosis	BEHAV-AD psychosis subscale	323	–0.18 [–0.40, 0.03] NS	39
<i>Olanzapine</i>					
<5 mg	Aggression/agitation	NPI subscale	391	–0.40 [–1.14, 0.34] NS	43
5–10 mg	Aggression/agitation	NPI subscale	529	–0.77 [–1.44, –0.10] <i>p</i> =0.03 [§]	42,43
>10 mg	Aggression/agitation	NPI subscale	96	–1.00 [–2.75, 0.75] NS	42
<5 mg	Psychosis	NPI subscale	391	–0.9 [–2.11, 0.31] NS	43
5–10 mg	Psychosis	NPI subscale	813	–0.36 [–1.22, 0.50] NS	37,42,43
>10 mg	Psychosis	NPI subscale	96	–0.30 [–2.88, 2.28] NS	42

Antipsicotici atipici e sicurezza

Risk of Death With Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia

Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials

Lon S. Schneider, MD, MS

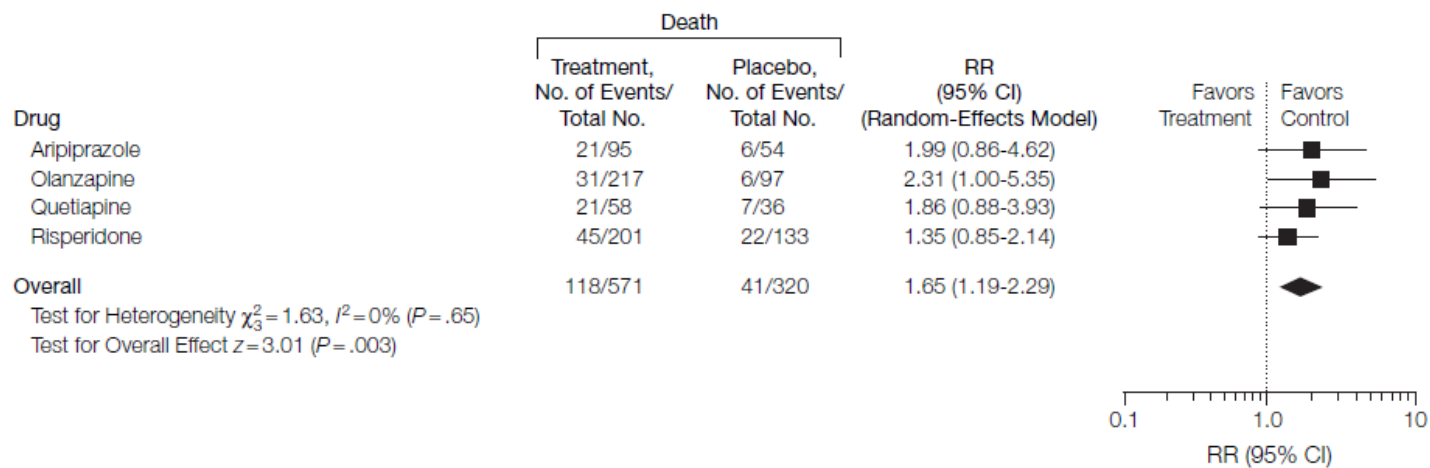
Karen S. Dagerman, MS

Philip Insel, MS

Context Atypical antipsychotic medications are widely used to treat delusions, aggression, and agitation in people with Alzheimer disease and other dementia; however, concerns have arisen about the increased risk for cerebrovascular adverse events, rapid cognitive decline, and mortality with their use.

JAMA. 2005;294:1934-1943

Figure 4. Deaths Based on Total Drug and Placebo Exposures Pooled by Drug



JAMA. 2005;294:1934-1943

Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials

Table 1: Incidence of cerebrovascular events among elderly patients with dementia in placebo-controlled trials of olanzapine⁴

Study no.	Group; % (and no.) of patients with adverse cerebrovascular event	
	Olanzapine	Placebo
HGAO	0 (0/118)	0.8 (1/118)
HGEU*	0.6 (1/159)	0 (0/47)
HGGU	2.5 (5/204)	0 (0/94)
HGIC	2.8 (5/177)	1.1 (1/90)
HGIV†	0.8 (4/520)	0 (0/129)
All	1.3 (15/1178)	0.4 (2/478)

Wooltorton CMAJ, 2004; 170 (9)

...ma il rischio sembra essere ancora maggiore con i neurolettici tradizionali



HHS Public Access

Author manuscript

JAMA Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2016 May 01.

Published in final edited form as:

JAMA Psychiatry. 2015 May 1; 72(5): 438–445. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.

Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia:

Number Needed to Harm

Donovan T. Maust, MD, MS, Hyungjin Myra Kim, ScD, Lisa S. Seyfried, MD, MS, Claire Chiang, PhD, Janet Kavanagh, MS, Lon S. Schneider, MD, MS, and Helen C. Kales, MD
Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor (Maust, Seyfried, Chiang, Kavanagh, Kales); Center for Clinical Management Research, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan (Maust, Kim, Chiang, Kales); Center for Statistical Consultation and Research, University of Michigan, Ann Arbor (Kim); Department of Psychiatry, University of Southern California, Los Angeles (Schneider)

Tassi di mortalità aggiustati: Absolute Risk Reduction e Number Needed to Harm

- Follow-up di 180 giorni
- Controllo: pazienti che assumono antidepressivi
- Monoterapia

Medication	Risk Difference, % (95% CI)	NNH (95% CI)
Antidepressant	[Reference]	NA
Haloperidol	12.3 (8.6–16.0) ^b	8 (6–12)
Olanzapine	7.0 (4.2–9.8) ^b	14 (10–24)
Quetiapine	3.2 (1.6–4.9) ^b	31 (21–62)
Risperidone	6.1 (4.1–8.2) ^b	16 (12–25)
Valproic acid	5.1 (1.8–8.4) ^b	20 (12–56)

JAMA Psychiatry. 2015 May 1; 72(5): 438–445

Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study

Sudeep S Gill, Paula A Rochon, Nathan Herrmann, Philip E Lee, Kathy Sykora, Nadia Gunraj,
Sharon-Lise T Normand, Jerry H Gurwitz, Connie Marras, Walter P Wodchis, Muhammad Mamdani

Conclusion Older adults with dementia who take atypical antipsychotics have a similar risk of ischaemic stroke to those taking typical antipsychotics.

BMJ 2005;330;445

Comunicato del 21 luglio 2005

«Il Trattamento farmacologico dei disturbi psicotici in pazienti affetti da demenza»

- Scheda di inizio trattamento
- Scheda di monitoraggio (profilo beneficio/rischio)
- Data-base dei pz in terapia con farmaci antipsicotici (schede di monitoraggio)
- Indicazioni specifiche sull'utilizzo degli antipsicotici
- Programma di farmacovigilanza

ABOLIZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO PER GLI ANTIPSICOTICI ATIPICI

Agenzia Italiana del Farmaco - **DETERMINA 23 aprile 2013**

(G.U. 119 del 23/05/2013)

Art. 1. 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 **ARIPIPRAZOLO**;

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.

Precisazione AIFA su Clozapina. *Fonte: sito web AIFA news del 07/06/2013*

L'Agenzia Italiana del Farmaco precisa che il provvedimento che consente la prescrivibilità da parte del medico di famiglia, con particolare riferimento alla clozapina, è già stato approvato dalla CTS ed è in fase di pubblicazione in GU.

Prescrivibilità antipsicotici nel trattamento dei pazienti affetti da demenza

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS), decide di confermare le modalità di prescrivibilità dei farmaci per il trattamento dei disturbi psicotici nei pazienti affetti da demenza secondo quanto già indicato nella Comunicazione AIFA del 2006, ripreso ed aggiornato nella Comunicazione dell'8 maggio 2009.

In base alle disposizioni contenute nelle citate Comunicazioni “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. Le aziende sanitarie dovranno adottare il modello unico di scheda per la prescrizione di inizio trattamento e una serie di schede di monitoraggio per ogni paziente con diagnosi di demenza e in trattamento con antipsicotici.”

Questa Comunicazione sostituisce integralmente la Comunicazione pubblicata sul sito dell'AIFA in data 4 luglio 2013 relativa alla “Prescrivibilità antipsicotici atipici e pazienti trattati secondo Legge 648/96.”

Roma, 17 settembre 2013

Decisioni della Commissione Regionale del Farmaco adottate nella riunione del 20 Giugno 2013

ELIMINAZIONE DEL DOC. PTR n. 161 "PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEGLI ANTIPSICOTICI ATIPICI NEL TRATTAMENTO DELLE PSICOSI GRAVI".

A seguito dei provvedimenti AIFA che hanno modificato le modalità prescrittive dei farmaci antipsicotici atipici abolendo l'obbligo di prescrizione con diagnosi e piano terapeutico (G.U. n.119 del 23/05/2013), la CRF ha deciso, onde evitare un impiego incrementale delle molecole non presenti in PTR, di recepire le indicazioni nazionali.

Pertanto si precisa che:

- le formulazioni orali degli antipsicotici atipici presenti in PTR olanzapina, quetiapina, risperidone, aripiprazolo sono prescrivibili senza piano terapeutico;
- per tali principi attivi e formulazioni viene eliminato il piano terapeutico regionale (Doc. PTR 161);
- per la clozapina si conferma l'obbligo di prescrizione tramite piano terapeutico regionale (Doc. PTR 161) da parte dei centri autorizzati dalla Regione Emilia-Romagna;
- non variano le modalità per la prescrizione off label dei farmaci antipsicotici atipici:
 - nel controllo dei disturbi comportamentali nei pazienti con demenza
 - per le indicazioni inserite nella legge 648/96, in particolare per quanto riguarda gli usi in pediatria(Allegato P8: Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico, agg. Legge 648/96 - 07/2012)

Il Direttore Generale

Franco Rossi

Protocollo N° ASS/DIR/05 16440

Data 21 aprile 2005

Circ.n. 8

Modello per la prescrizione degli antipsicotici atipici nell'ambito dell'attività svolta dai Consultori/Centri Demenze e dagli ambulatori per i disturbi extrapiramidali.

In RER è prevista la **erogazione diretta** da parte delle Aziende sanitarie

Allegato 1

Scheda di segnalazione per i farmaci antipsicotici atipici in distribuzione diretta
DISTURBI PSICOTICI E COMPORTAMENTALI DEI PAZIENTI CON DEMENZA O MALATTIA DI PARKINSON

PRIMA VISITA (Data _____)

Nome e Cognome Assistito _____ Indirizzo _____

Data di nascita _____ Sesso ☐ M ☐ F Codice Fiscale _____

Azienda Sanitaria di residenza dell'Assistito n° _____ (*vedi codice sul retro) ☐ Azienda extra-regione Emilia Romagna

Medico di Medicina Generale Dott. _____

Altri trattamenti in corso:
☐ Antipertensivi ☐ Antidiabetici ☐ Antiaggreganti ☐ Anticoagulanti ☐ Statine ☐ Altro _____

Malattia di base
☐ Malattia di Alzheimer ☐ Demenza fronto-temporale ☐ Diagnosi in via di definizione o non definita
☐ Malattia di Parkinson ☐ Demenza vascolare
☐ Demenza da corpi di Lewy
☐ Demenza "mista" (vascolare e degenerativa)

Disturbi comportamentali e sintomi psicotici
☐ Wandering (vegebondaggio) ☐ Deliri ☐ Irrequietezza
☐ Sundowning (o alterazioni del ritmo sonno-veglia) ☐ Allucinazioni ☐ Aggressività ☐ verbale ☐ fisica

PRESCRIZIONE DI ANTIPSICOTICI ATIPICI

Criterio di scelta dell'antipsicotico atipico

INEFFICACIA di terapie precedenti ☐ Antipsicotico tradizionale ☐ Altro antipsicotico atipico ☐ Altro _____

INTOLLERANZA di terapie precedenti ☐ Antipsicotico tradizionale ☐ Altro antipsicotico atipico ☐ Altro _____

Atipico prescritto _____ Posologia _____

Data prevista per il prossimo controllo (**da effettuare entro 2 mesi**) _____

FOLLOW UP (Data _____)

Si conferma la terapia in corso? ☐ Sì ☐ No Se No, nuovo farmaco prescritto _____ Posologia _____

Motivo variazione ☐ Inefficacia ☐ Intolleranza ☐ Altro _____

Motivo sospensione ☐ Inefficacia ☐ ADR's extrapiramidali ☐ ADR's cerebrovascolari ☐ Altro _____
☐ Decesso (specificare la causa) _____

Altri trattamenti in corso: ☐ Antipertensivi ☐ Antidiabetici ☐ Antiaggreganti ☐ Anticoagulanti ☐ Statine ☐ Altro _____

Data _____

Timbro e firma Medico Prescrittore
(Struttura di appartenenza)

Antipsicotici atipici:

indicazione registrata nella demenza/disponibilità studi

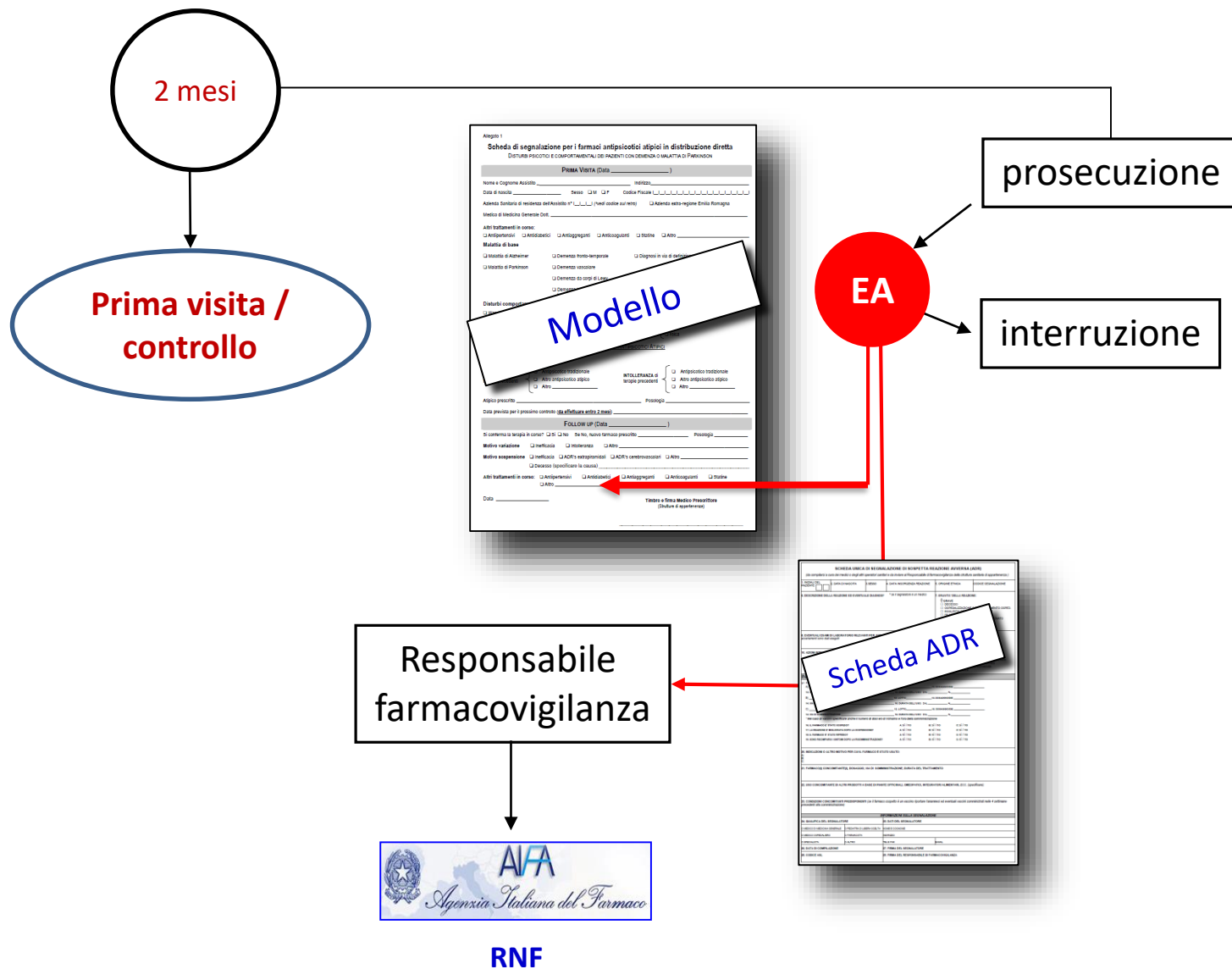
Olanzapina	 non indicazione; non raccomandata (aumento decessi e di rischio di EA cerebrovascolari)  39 RCT *
Quetiapina	 non indicazione (aumento decessi e di rischio di EA cerebrovascolari)  17 RCT *
Risperidone	 Trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pz con AD di grado moderato-grave che non rispondono a approcci non farmacologici e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o ad altri. (Avvertenza su aumento decessi e di rischio di EA cerebrovascolari)  87 RCT *
Paliperidone	 non indicazione (Avvertenza su aumento decessi e di rischio di EA cerebrovascolari analog a risperidone: è metabolita attivo principale)  No studi *
Aripiprazolo	 non indicazione  18 RCT *
Clozapina	 indicata nelle psicosi associate a M. di Parkinson, ma non a demenza  no studi *
Clotiapina	 Psicosi acute: ... episodi deliranti, ... stati confusionali, stati di eccitamento psicomotorio; prudenza nel trattare pazienti affetti da demenza;  no studi *

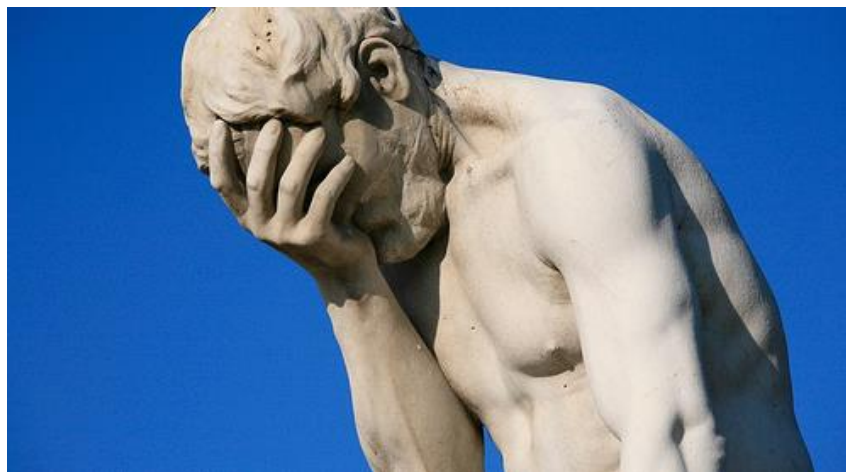
Antipsicotici atipici nei BPSD: criticità

- Problema socio-sanitario, oltre all'aspetto strettamente clinico
- Farmaci disponibili: efficacia modesta, limitata solo ad alcuni BPSD, problemi di sicurezza (mortalità, eventi cerebrovascolari)
- Alternative non-farmacologiche: potenzialmente efficaci ma è difficile implementarle
- Gestione farmacologica (farmacovigilanza attiva) da parte dei centri di valutazione Alzheimer difficilmente sostenibile (durata del P.T. 2 mesi, sovraccarico di lavoro)
- Frequente uso off-label

Antipsicotici atipici nei BPSD: criticità

- Problema socio-sanitario, oltre all'aspetto strettamente clinico
- Farmaci disponibili: efficacia modesta, limitata solo ad alcuni BPSD, problemi di sicurezza (mortalità, eventi cerebrovascolari)
- Alternative non-farmacologiche: potenzialmente efficaci ma è difficile implementarle
- **Gestione farmacologica (farmacovigilanza attiva) da parte dei centri di valutazione Alzheimer difficilmente sostenibile (sovraccarico di lavoro)**
- **Frequente uso off-label**





Possibili soluzioni ?...

Legge 648/96

quando non vi è alternativa terapeutica valida

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

quando vi è alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014)

- medicinali da impiegare per una **indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata**, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un **elenco** con le relative indicazioni terapeutiche e i riferimenti della G.U. in cui trovare i provvedimenti/determinazioni di inclusione completi.

Legge 648/96

Inserimento nell'elenco 648:

- Consenso informato,
- Registro monitoraggio eventi clinici e indici laboratoristici (efficacia e sicurezza): tipologia e periodicità prespecificati dal proponente, discussi in CTS AIFA e formalizzati in determina AIFA
- Rendicontazione economica periodica

Lista farmaci ad uso consolidato

- Consenso informato
- No rendicontazione economica periodica
- No registro monitoraggio indici clinici (efficacia e sicurezza)

Inserimento degli antipsicotici senza indicazioni registrate per i BPSD nella lista dei farmaci della L. 648/96

- «...quando vi è alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014): medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza»
- «Uso consolidato» (ad es. come CBZ nel dolore neuropatico)

Rimborsabilità degli antipsicotici atipici nei BPSD nell'ambito di una Nota AIFA

- Criteri di selezione dei pazienti e di uso dei farmaci definiti dal comunicato AIFA del 21/7/2006
- Piano Terapeutico (durata?)

