



La richiesta di cura

dalla legge 38 ai nuovi farmaci

Guido Fanelli

Professore Ordinario
Direttore della
Scuola di Specializzazione di Anestesia,
Rianimazione e Terapia del Dolore
Università degli Studi Parma



Prevalenza delle più comuni malattie nella popolazione italiana (dati 2009-2010):

Eventi coronarici : 0,6% (maschi)

Diabete: 4,9 %

Asma 6,1%

BPCO 2,8%

Artrosi **12,2%** (il 40% dell'artrosi presenta dolore da moderato a severo)

43% della popolazione tra i 65 e i 74 anni

60,6% della popolazione over 75

Stima di spesa per il trattamento dell'artrosi di 3,2 miliardi di euro nel 2009

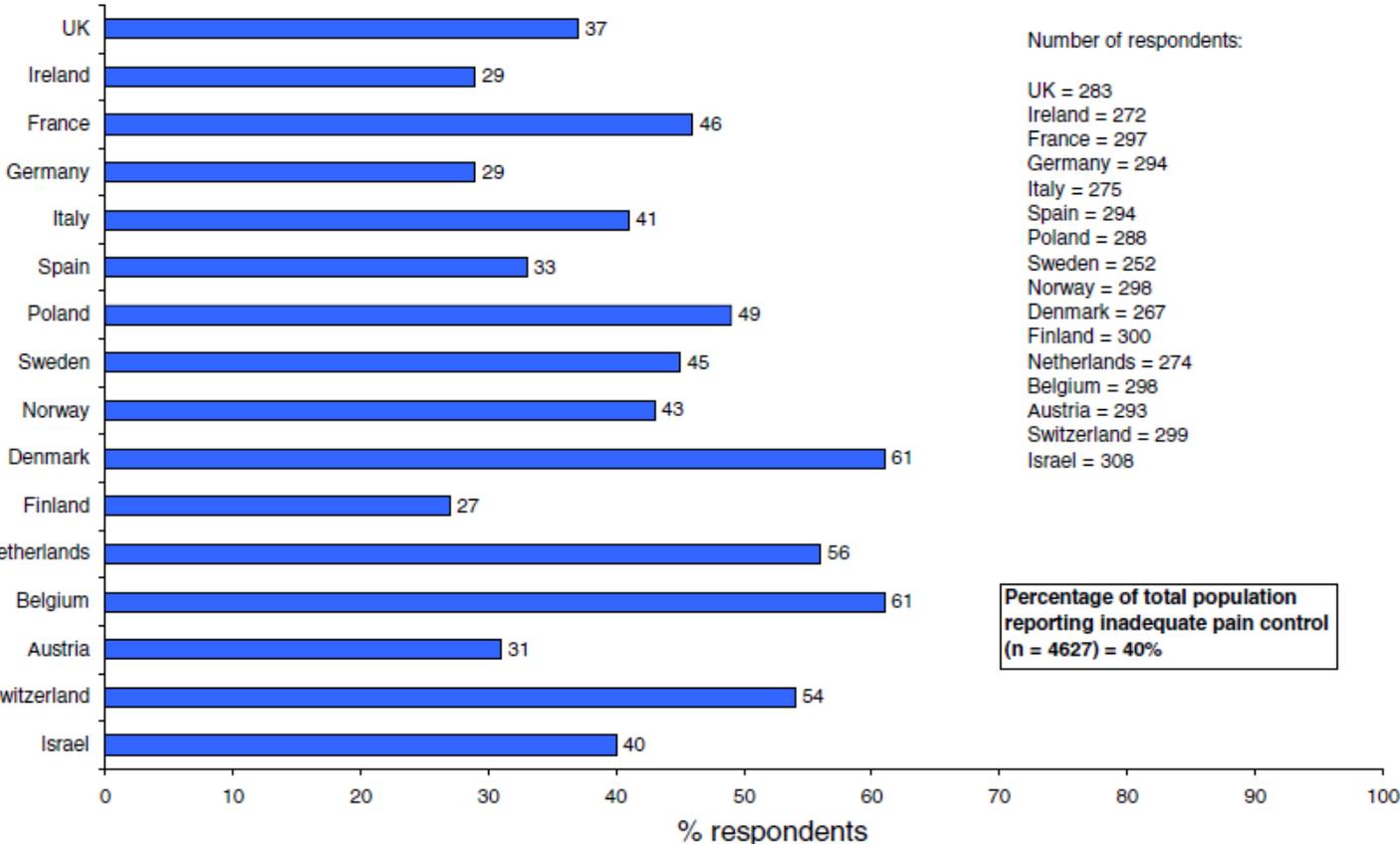
Fonte: salute.gov



Il dolore è una **MALATTIA** comune in tutta Europa

Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment

Harald Breivik ^{a,*}, Beverly Collett ^b, Vittorio Ventafridda ^c, Rob Cohen ^d,
Derek Gallacher ^d



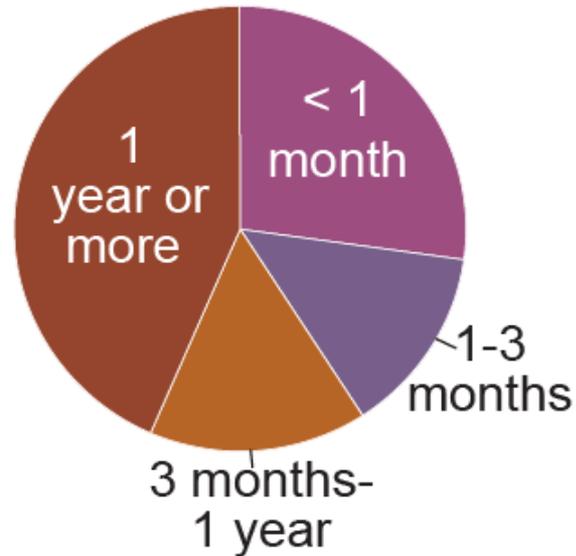
In Italia il 40% della popolazione intervistata riportava dolore non controllato come esperienza nella vita quotidiana



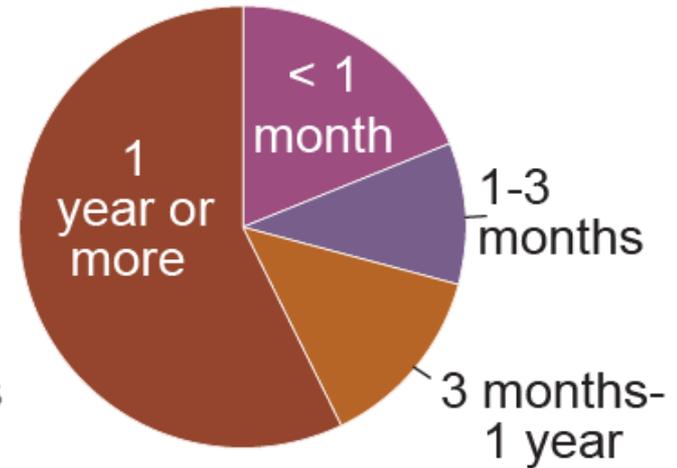
Durata del dolore



20-44 years
(25% reported pain)



45-64 years
(30% reported pain)



65 years and over
(21% reported pain)

SOURCES: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, *Health, United States, 2006*, Figure 29. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey.



Pericoli del dolore non trattato

Pain Medicine



Pain Medicine 2014; 15: 1835–1849
Wiley Periodicals, Inc.

Review Article

The Pain Suicidality Association: A Narrative Review

Chiara associazione dolore con:

- Ideazione suicidaria
- Tentativi di suicidio;
- Suicidi

Dolore trigeminale maggior associazione di suicidi

TRPV1 Pain Receptors Regulate Longevity and Metabolism by Neuropeptide Signaling

Topi che non attivano un recettore doloroso sono più sani e longevi

Céline E. Riera,^{1,2,3} Mark O. Huising,⁴ Patricia Follett,^{2,3} Mathias Leblanc,³ Jonathan Halloran,¹ Roger Van Andel,¹ Carlos Daniel de Magalhaes Filho,³ Carsten Merkwirth,³ and Andrew Dillin^{1,2,3,*}

¹Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA

²Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD 20815, USA

³The Glenn Center for Aging Research, 10010 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA

⁴The Clayton Foundation Laboratories for Peptide Biology, The Salk Institute for Biological Studies, 10010 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA

*Correspondence: dillin@berkeley.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.051>



La legge 38 del 2010 ha stracciato un velo

Ha sancito il diritto di ogni cittadino italiano ad accedere alla terapia del dolore e alle cure palliative.



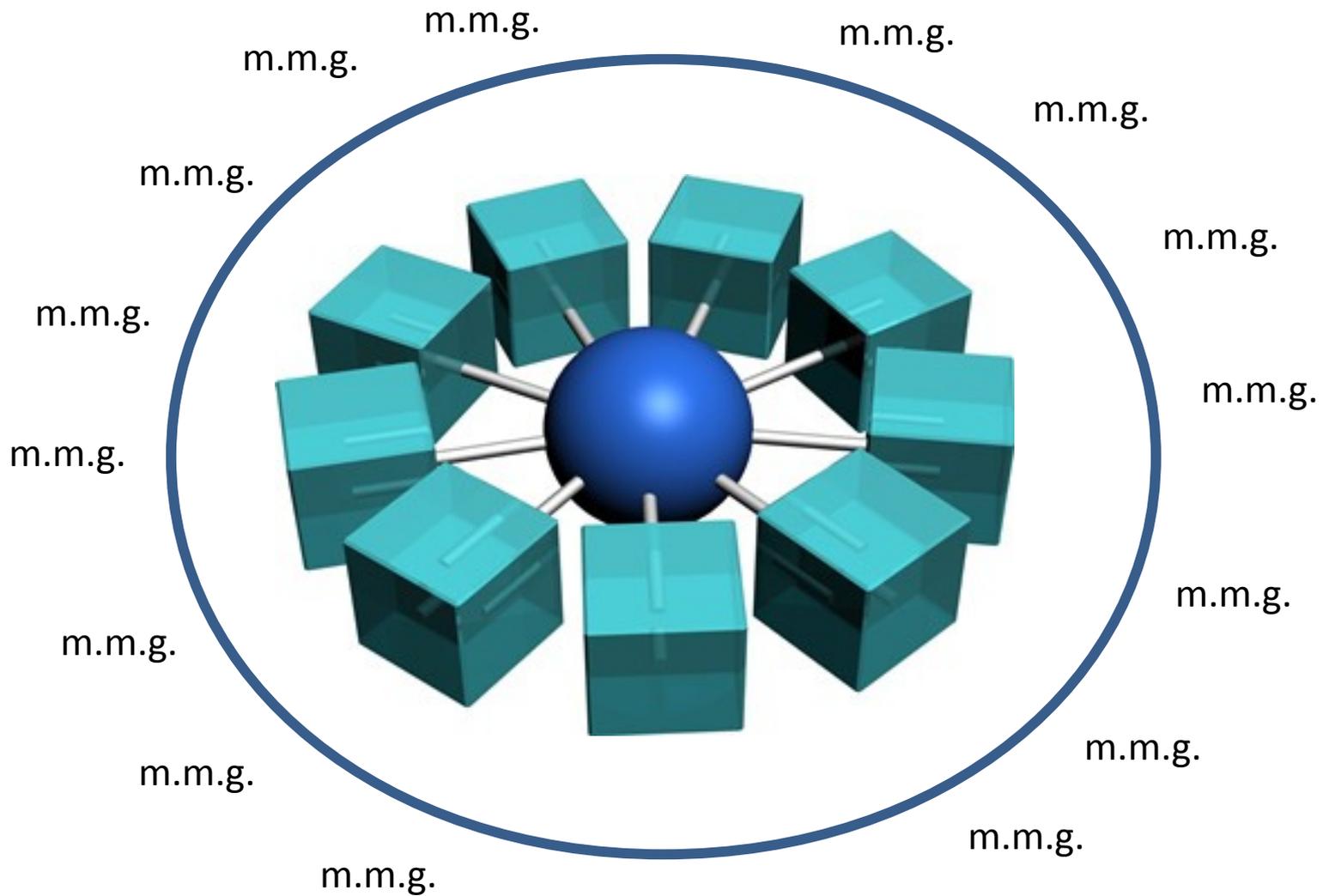
LEGGE 38/2010

Punti Chiave

- Questa legge salvaguarda il diritto del cittadino ad avere accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore
- Crea networks differenti ma integrati: per le cure palliative, per la terapia del dolore e per i pazienti pediatrici
- Identifica formazione, aggiornamento, e istruzione di livello universitario per il personale coinvolto (medico e infermieristico)
- Semplifica l'accesso agli oppioidi;
- Crea una struttura ministeriale con il compito di monitorare l'applicazione della legge stessa



Diversi modi di creare network



Modello HUB and Spoke – sancito dalla legge



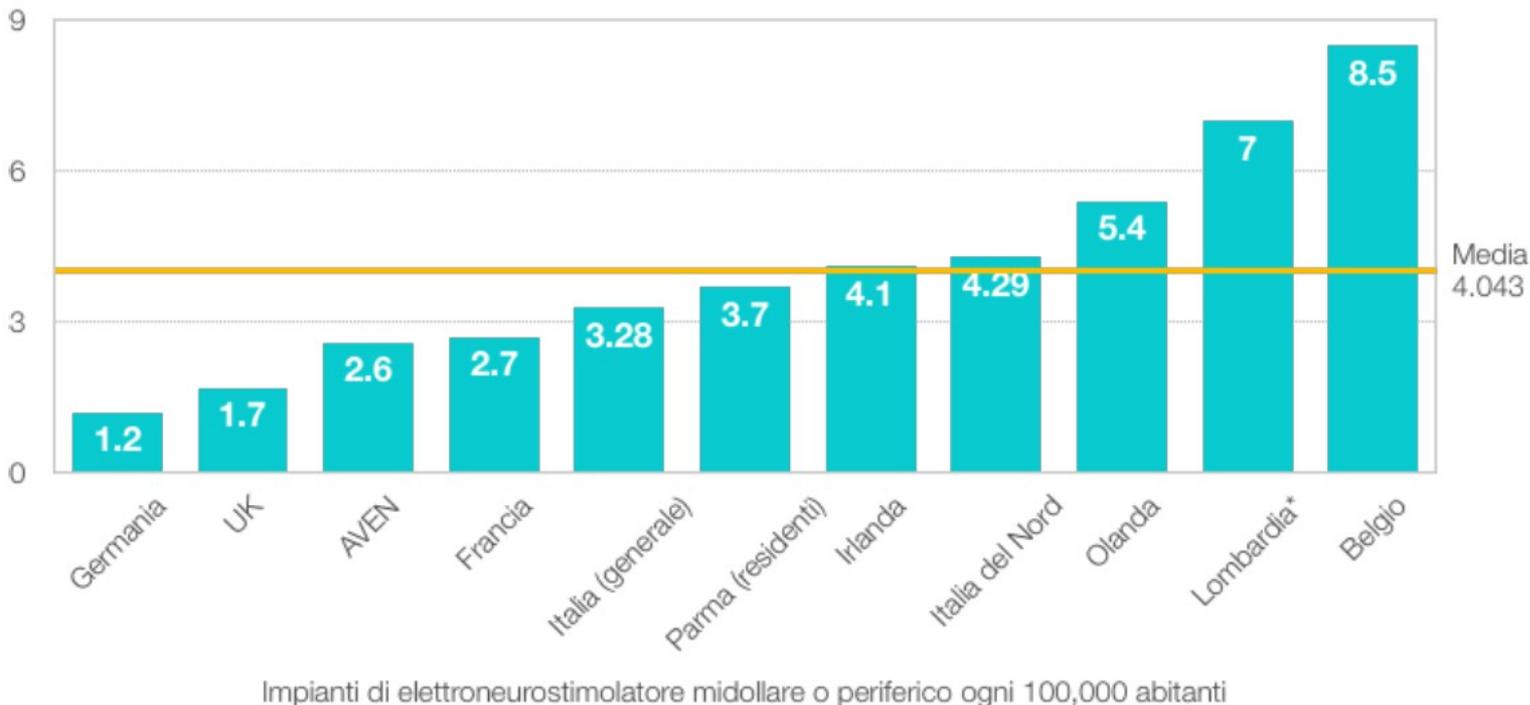


Non previsto per legge ma fortemente voluto



Un network tra HUB serve a razionalizzare la spesa di procedure ad alto costo creando una condivisione di indicazioni in centri di eccellenza

Casistiche europee e italiane di impianto neurostimolatori midollari (per la sola Italia: anche periferici)



Serve anche a condividere indicazioni e tipologie di farmaci nuovi



Legge 38/2010
Art. 10

Semplificazione delle prescrizioni di farmaci oppioidi

La differenza tra buon uso, misuso e abuso è ancora difficile da far comprendere a tutti

-addiction: dipendenza psicologica da una sostanza o da altro fattore esterno (gioco d'azzardo, sesso, sport estremi) – riflesso di disagio psicologico;

- dependence: dipendenza fisica e chimica, necessità “recettoriale” dell'organismo per funzionare;

-diversion: uso di sostanza da parte di persona a cui non era stata prescritta o indicata;

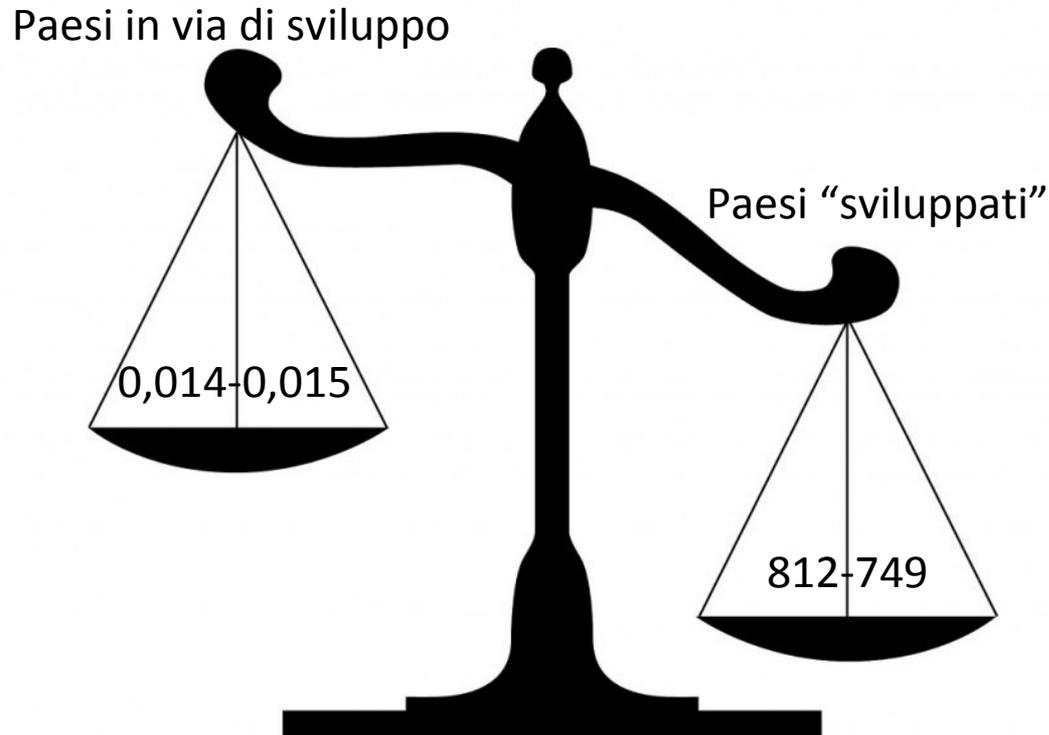
-misuse: utilizzo da parte della persona a cui la sostanza era stata prescritta al di fuori della condizione clinica per cui era indicata

Gran parte dell'oppioidofobia deriva dai due ultimi comportamenti, non ha a che vedere con il farmaco in sè



Italia primo paese a dotarsi di una legge in tal senso, non perché negli altri non sia necessario

Consumo espresso in mg morfina equivalenti procapite



I Paesi più ricchi, il 17% della popolazione mondiale, consuma il 92% degli oppioidi a scopo terapeutico



Se l'incidenza di dolore cronico è così alta le terapie saranno moderne e innovative

Nel registro di farmaci innovativi dell'AlFA aggiornati al 23/12/2015

Principio attivo
Ipilimumab
Collagenasi di clostridium histolyticum
Abiraterone
Brentuximab vedotin
Pertuzumab
Lenalidomide
Bedaquilina
Trastuzumab emtansine
Dolutegravir
sofosbuvir
Nab paclitaxel
simeprevir
Crizotinib
Daclatasvir
Ivacaftor
Ledipasvir + Sofosbuvir
ombitasvir, paritaprevir, ritonavir
Dasabuvir
Radio ra 223 dicloruro
pomalidomide
Idelalisib
ibrutinib

8 antitumorali

4 anticorpimonoclonali oncologici

5 antivirali per HCV

1 antivirale per HIV

1 antitubercolare

1 farmaco per fibrosi cistica

Nessun farmaco per il dolore



SPESA NAZIONALE 2015

FANS 333 milioni di Euro – Maggior consumatore in Europa

Paracetamolo 151 milioni

Oppioidi deboli 30 milioni

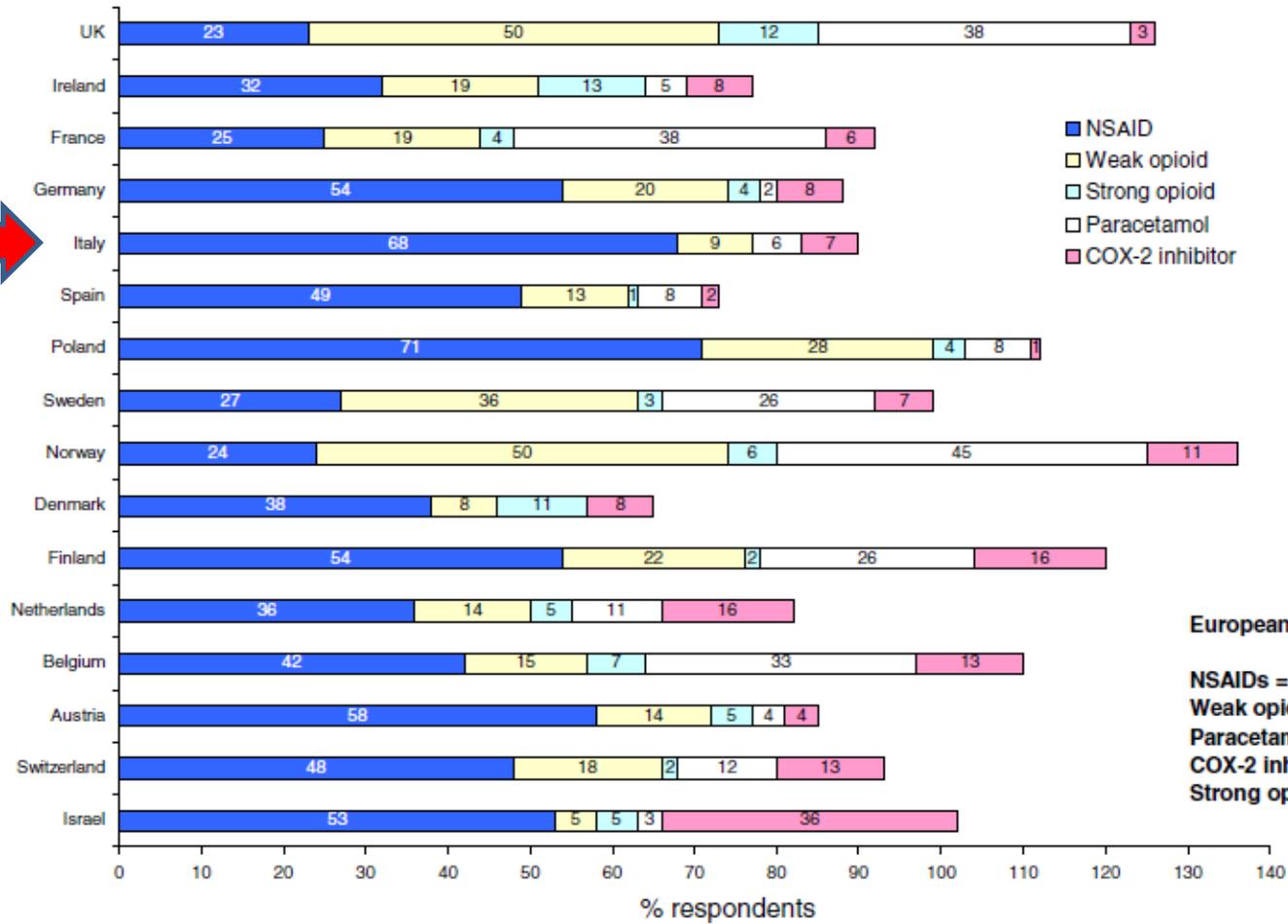
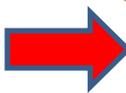
Paracetamolo/codeina 30 milioni

Oppiacei forti 132 Milioni di Euro

Fonte AIFA



Situazione attuale



Number of respondents:

- UK = 146
- Ireland = 129
- France = 146
- Germany = 124
- Italy = 90
- Spain = 164
- Poland = 106
- Sweden = 119
- Norway = 159
- Denmark = 142
- Finland = 177
- Netherlands = 99
- Belgium = 148
- Austria = 119
- Switzerland = 120
- Israel = 135

European averages (n = 2063):

- NSAIDs = 44%
- Weak opioids = 23%
- Paracetamol = 18%
- COX-2 inhibitor = 6%
- Strong opioids = 5%



Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis

Sven Trelle, senior research fellow,^{1,2} Stephan Reichenbach, senior research fellow,^{1,4} Simon Wandel, research fellow,¹ Pius Hildebrand, clinical reviewer,³ Beatrice Tschannen, research fellow,¹ Peter M Villiger, head of department and professor of rheumatology,⁴ Matthias Egger, head of department and professor of epidemiology and public health,¹ Peter Jüni, head of division and professor of clinical epidemiology^{1,2}

- Tutti i FANS sono controindicati in pazienti con cardiopatia ischemica o ipertensione mal controllata  *Grande percentuale di pazienti*
- Rischio tempo dipendente  *Patologia spesso cronica*
- Il rischio dei FANS è simile a quello dei COX-2  *Non alternative nella stessa categoria*

AIFA redige nota 66: si raccomanda di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile e, nel caso di trattamento prolungato, di considerare periodicamente la necessità di FANS 333 milioni di Euro, **Maggior consumatore in Europa**

Mancanza di farmaci innovativi non vuol dire mancanza di farmaci nuovi

29 settembre 2005 (det. 562/2005) Ossicodone/paracetamolo

24 novembre 2010 (det. 1907/2010) Ossicodone/naloxone

19 luglio 2011 (det.166/2011) Tapentadolo

22 febbraio 2012 (det. 209/2012) Lidocaina patch 5%



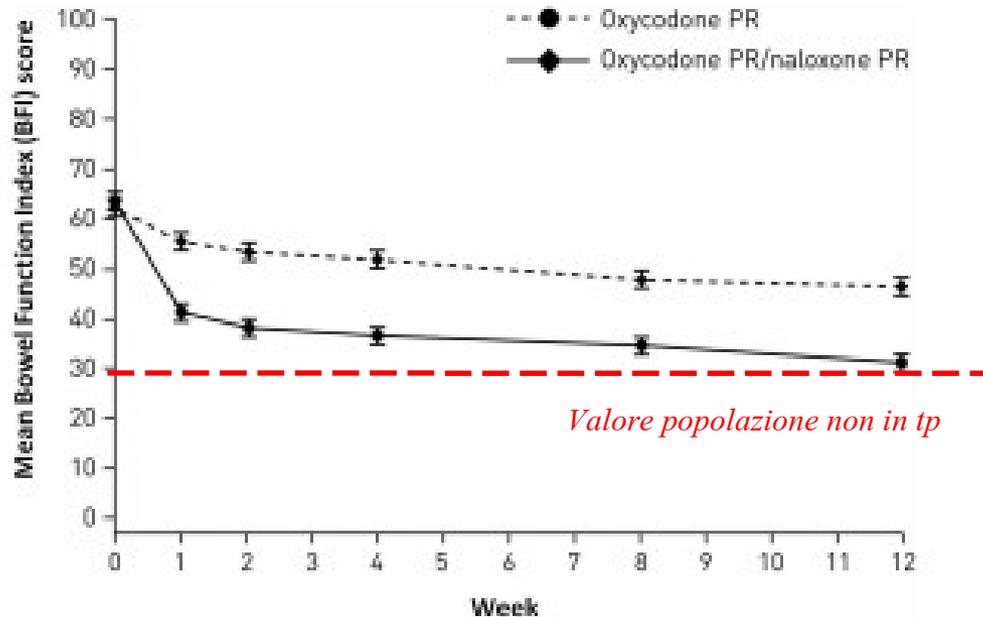
Razionale delle nuove associazioni

Riduzione drop out

Oltre il 40% dei pazienti in terapia oppioide a 6 mesi interrompe il trattamento ANCHE se efficace

Principale causa: la comparsa di effetti collaterali tra cui il principale è la stipsi.

Associazione Ossicodone/naloxone rispetto a solo ossicodone riduce sensibilmente la stipsi fino a valori simili al normale  Riduzione spesa per farmaci lassativi



Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials

Oliver Löwenstein¹, Petra Leyendecker^{2*}, Eberhard A Lux³, Mark Blagden⁴, Karen H Simpson⁵, Michael Hopp², Björn Bosse², Karen Reimer^{2,6}

Figure 3 Mean Bowel Function Index score over time (full analysis population; last observation carried forward analysis).



Razionale delle nuove associazioni

Incremento efficacia in patologie con basso indice di successo

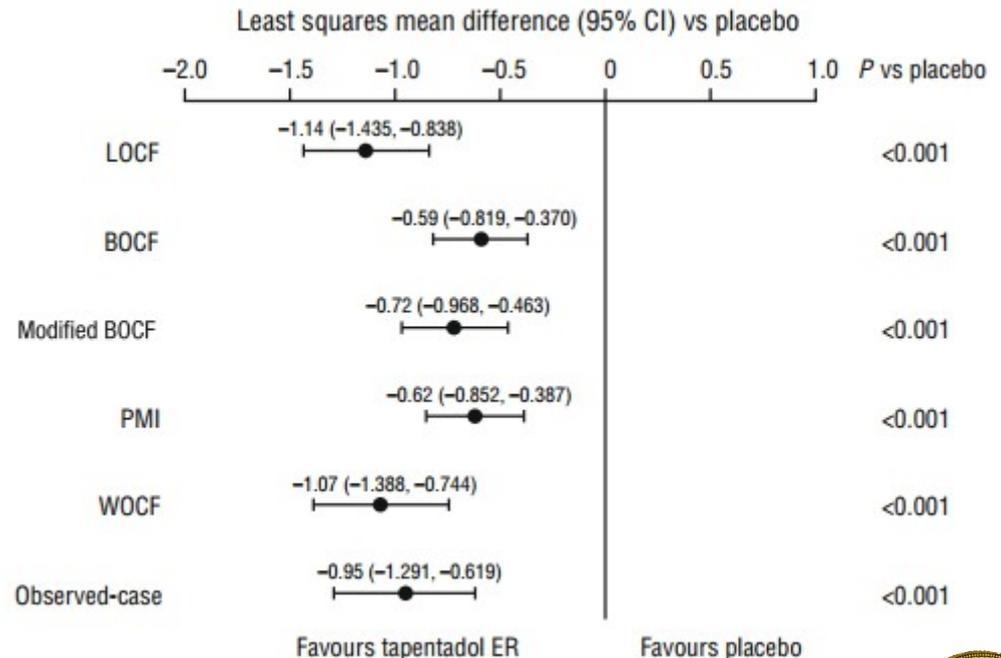
Nel dolore neuropatico il 50% dei pazienti non ha beneficio dalle terapie in corso.

L'introduzione di un farmaco nuovo come tapentadolo con doppia azione sul dolore nocicettivo (oppiode) e sul dolore neuropatico (inibitore re-uptake noradrenalina) aumenta la percentuale di successo terapeutico

Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain

Clin Drug Investig (2015) 35:95–108

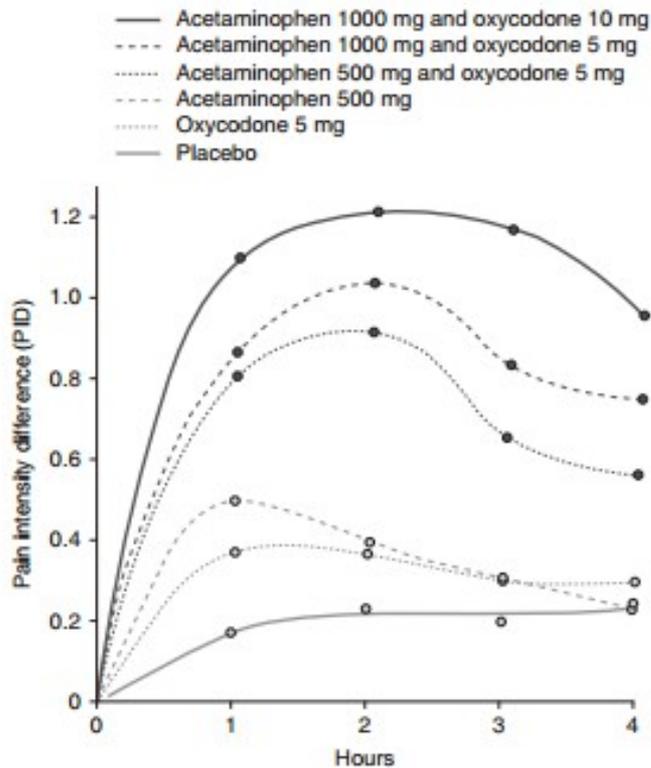
Sherwyn Schwartz · Mila S. Etropolski · Douglas Y. Shapiro · Christine Rauschkolb · Aaron I. Vinik · Bernd Lange · Kimberly Cooper · Ilse Van Hove · Juergen Haeussler



Razionale delle nuove associazioni

Alcune associazioni mostrano **effetto sinergico**.

L'associazione paracetamolo ossicodone ha mostrato una riduzione del consumo di entrambi i farmaci rispetto all'uso in terapia non associata.



Dosaggio medio alla fine dello studio¹

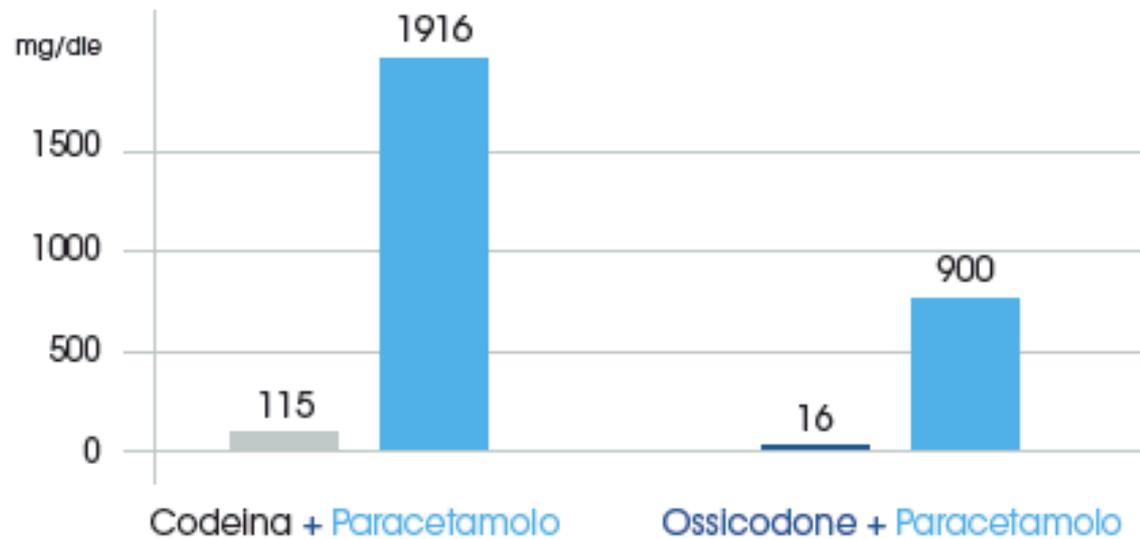


Fig. 1. Time-dependence curve relative to placebo, paracetamol, oxycodone chloride and various combinations of paracetamol and oxycodone chloride administered to patients with pain due to oral intervention. About 40% of patients received each treatment.^[21] (Reproduced from Beaver,^[23] with permission.)



QUINDI TUTTO BENE?

Le disparità non sono solo tra parti del mondo ma anche in Italia



La riforma del TITOLO V della Costituzione ha creato regioni in cui i farmaci più nuovi non possono essere prescritti o, comunque, non sono nei prontuari regionali.



La mancanza di un farmaco nel prontuario regionale praticamente impedisce la sua prescrivibilità al medico del SSN

L'adeguatezza al prontuario è obiettivo di Budget in diverse Aziende Ospedaliere.

I m.m.g. sono sanzionati per la non aderenza al prontuario terapeutico autorizzato

Al tempo stesso ciò si scontra con l'obbligo deontologico e legale (legge 38/2010) di trattare il paziente in maniera equa e nel miglior modo secondo scienza e coscienza indipendentemente dalla Regione in cui viene eseguita la visita.

Inoltre si perde il concetto di continuità terapeutica se il paziente proviene da altra regione con già terapia in atto, per un ricovero e per qualunque tipo di trasferimento.



CONCLUSION

La ricerca continua di nuovi meccanismi genetici e fisiopatologici del dolore cronico aiutano a utilizzare meglio farmaci già esistenti.

Nel lungo termine non è impossibile ipotizzare anche per il dolore farmaci biologici o con vettori genetici/virali per un trattamento mirato di alcune sindromi dolorose.

Nel breve termine deve essere reso possibile un equo accesso alla terapia del dolore che sia uniforme in tutto il territorio Italiano, in egual misura e senza discriminazioni "locali".



