FANS e PARACETAMOLO

Risvolti farmaco-economici dell'abuso dei FANS

Andrea Marcellusi

Ricercatore Tenure Track - Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Milano

Outline

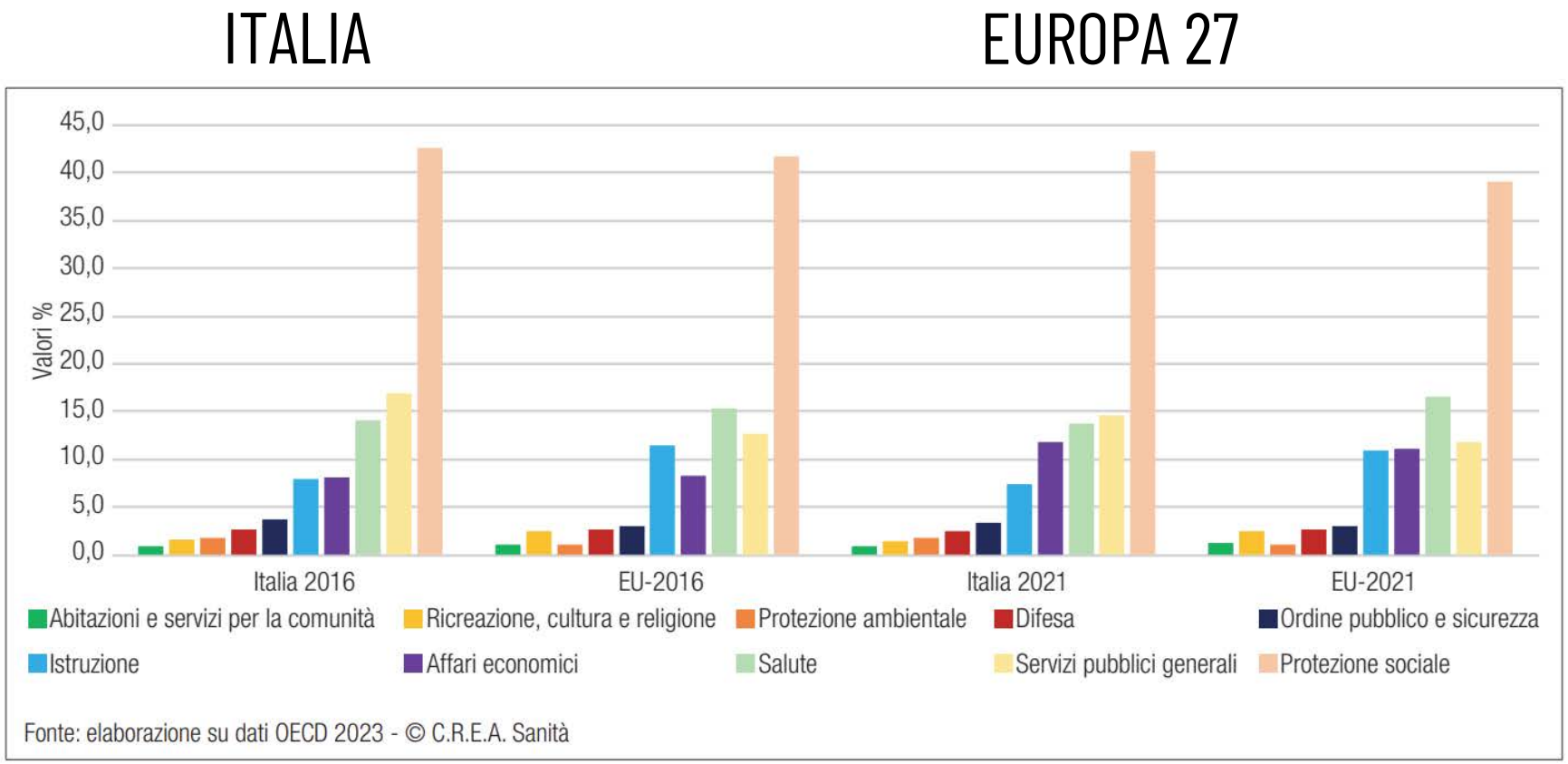
- L' economia Sanitaria per la sostenibilità
- Aspetti Economici in Italia
- Appropriatezza terapeutica ed aspetti economici
- Evidenze a disposizione
- Conclusioni

BACKGROUND

Spendiamo troppo o spendiamo male?

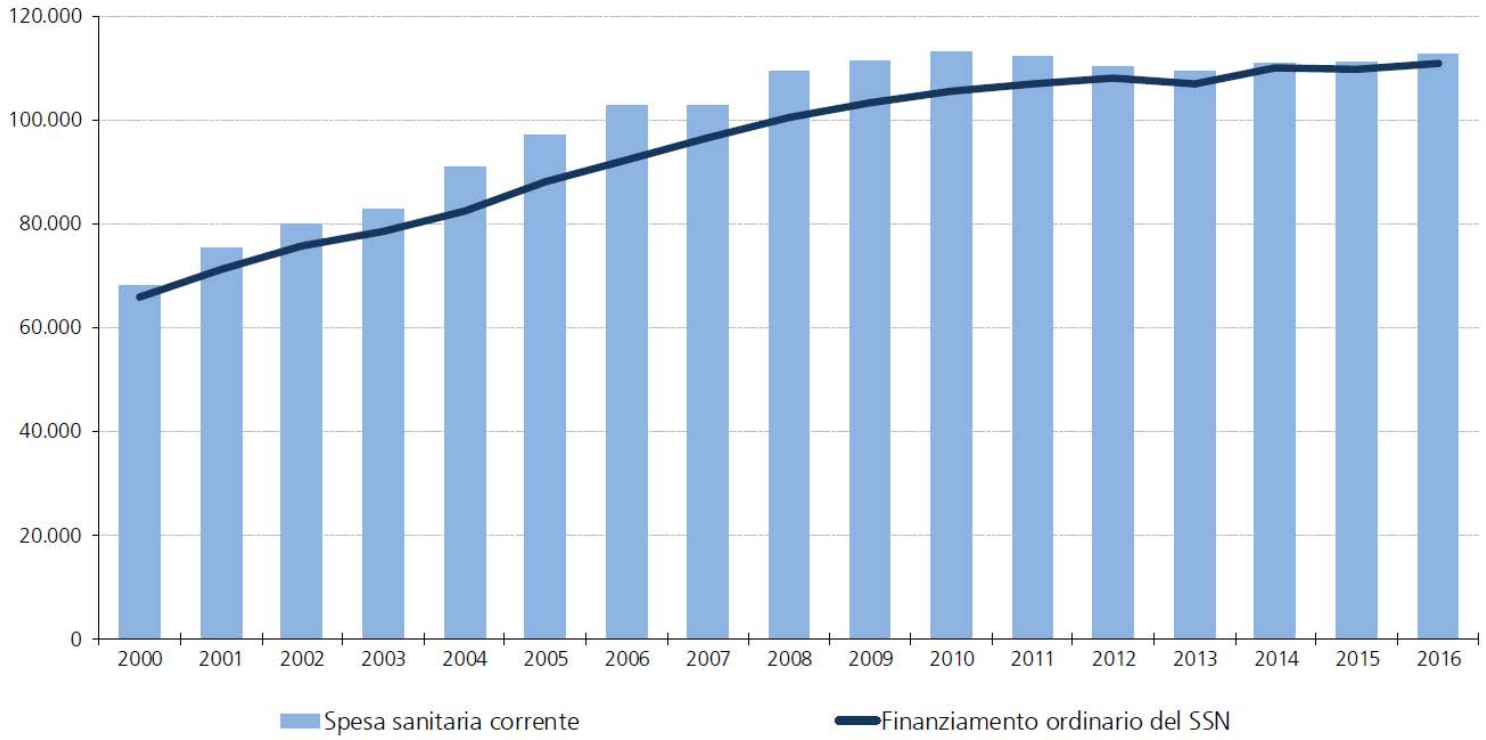
Perché importante una visione d'insieme…

Suddivisione spesa pubblica (Spesa totale Italia 2023 = € 1.183 miliardi)



Background: La spesa sanitaria in Italia

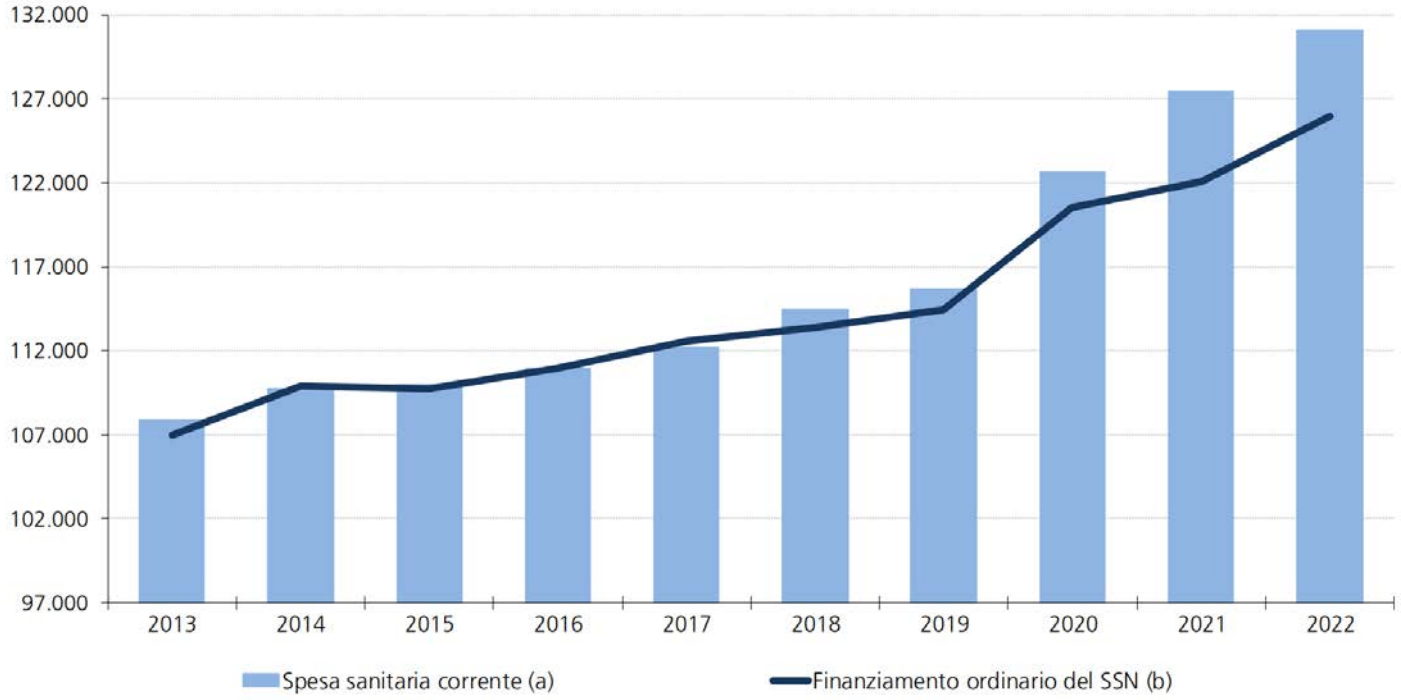
› Spesa sanitaria corrente e finanziamento ordinario del SSN - Anni 2000-2016 (valori in milioni di euro)



Background: La spesa sanitaria in Italia

› Spesa sanitaria corrente e finanziamento ordinario del SSN - Anni 2000-2016 (valori in milioni di euro)

Fig. 1.2: spesa sanitaria corrente di CN e finanziamento ordinario del SSN - Anni 2013-2022 *(milioni di euro)*



(a) Fonte: Istat, Conto economico consolidato della protezione sociale per il settore di intervento della sanità e per il settore istituzionale delle amministrazioni pubbliche, Aprile 2023.

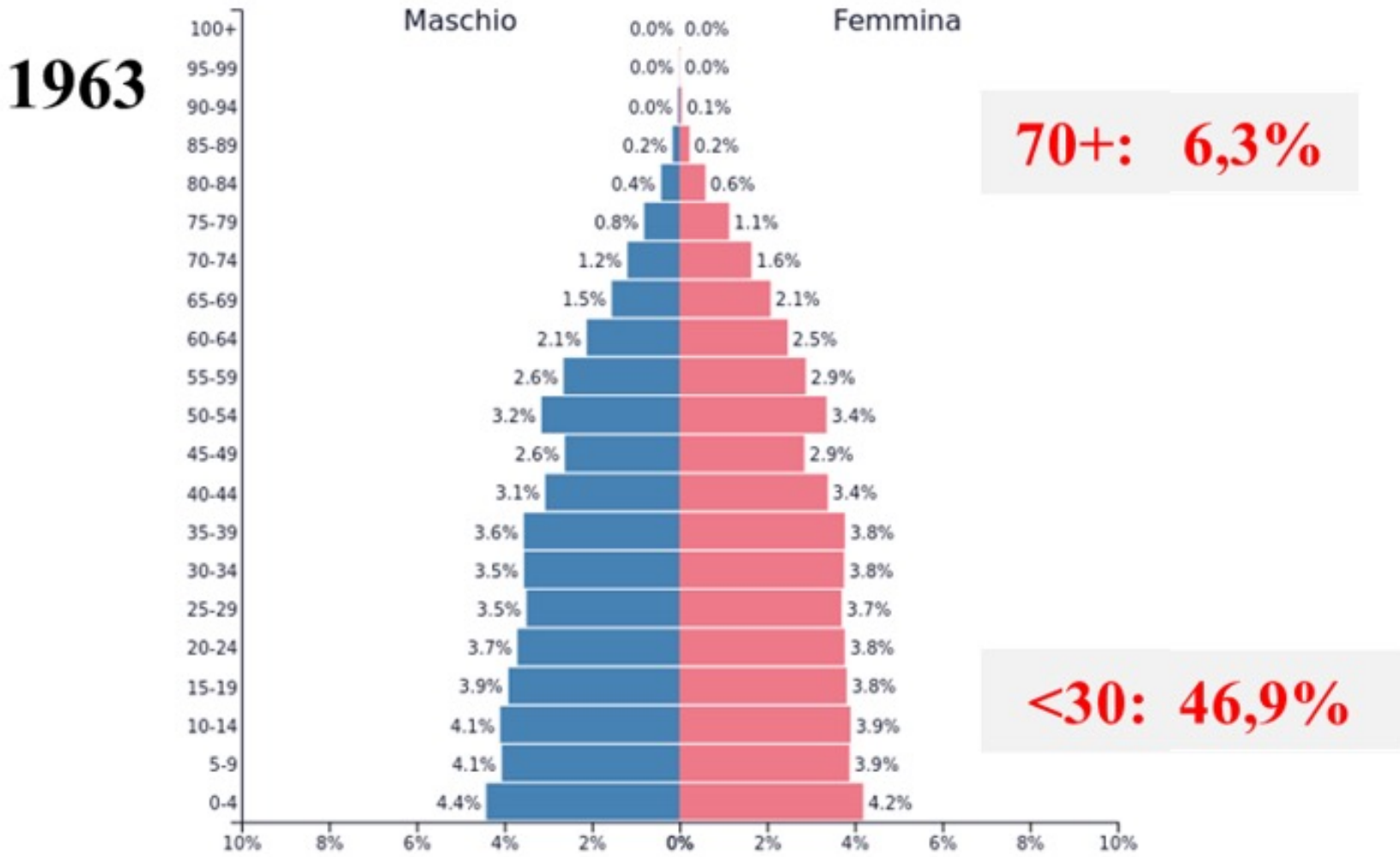
(b) Fonte: Disposizioni normative e relative intese tra lo Stato e le Regioni.

Background: Fattori di crescita della spesa

Negli ultimi 30 anni sia la domanda che l'offerta di assistenza sanitaria sono cresciute rapidamente a causa di:

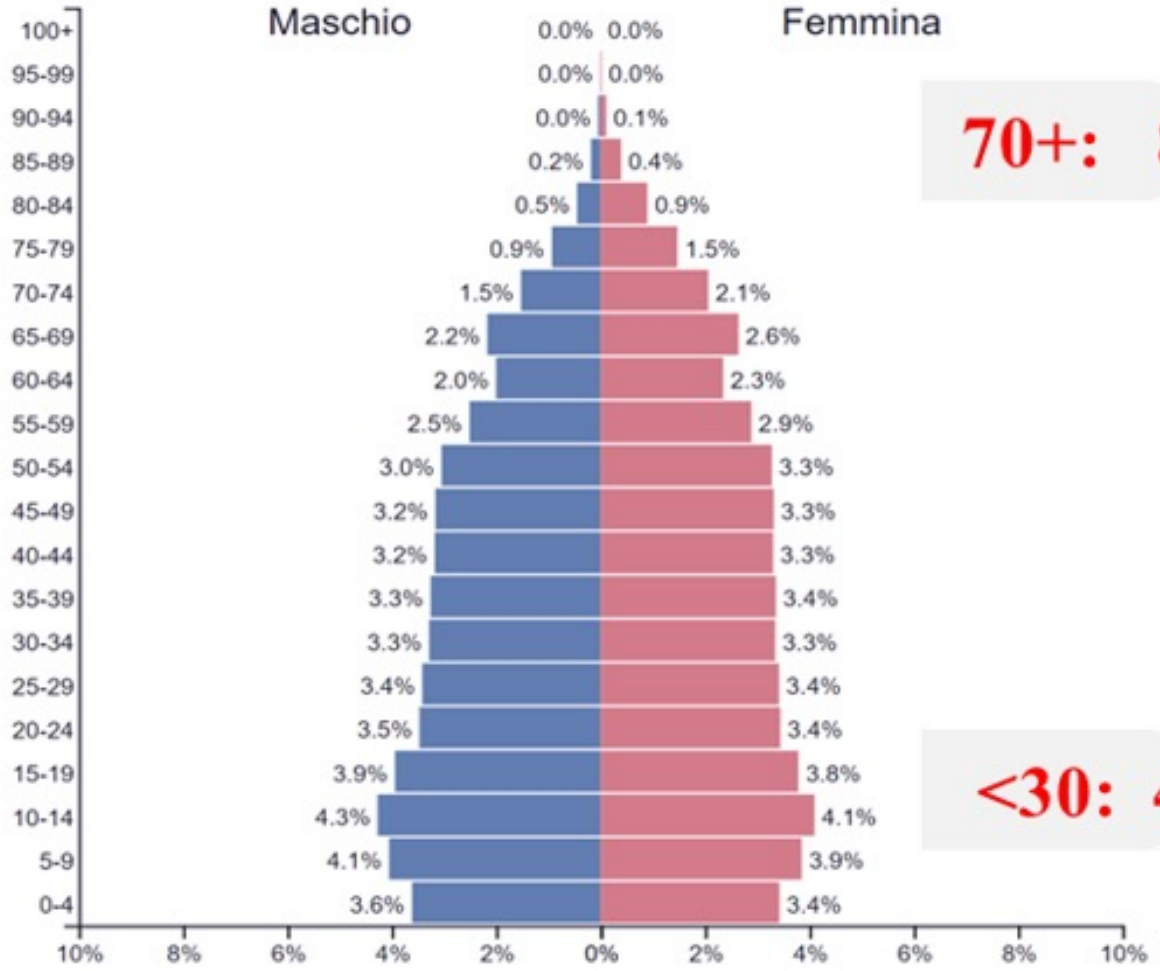
- variazioni di tipo economico (aumento del reddito e dei prezzi)
- variazioni di tipo demografico
- variazioni di tipo epidemiologico
- variazioni nella ricerca e nel progresso tecnologico
- variazioni di tipo sociale

Background: Fattori di crescita della spesa



Background: Fattori di crescita della spesa

1978

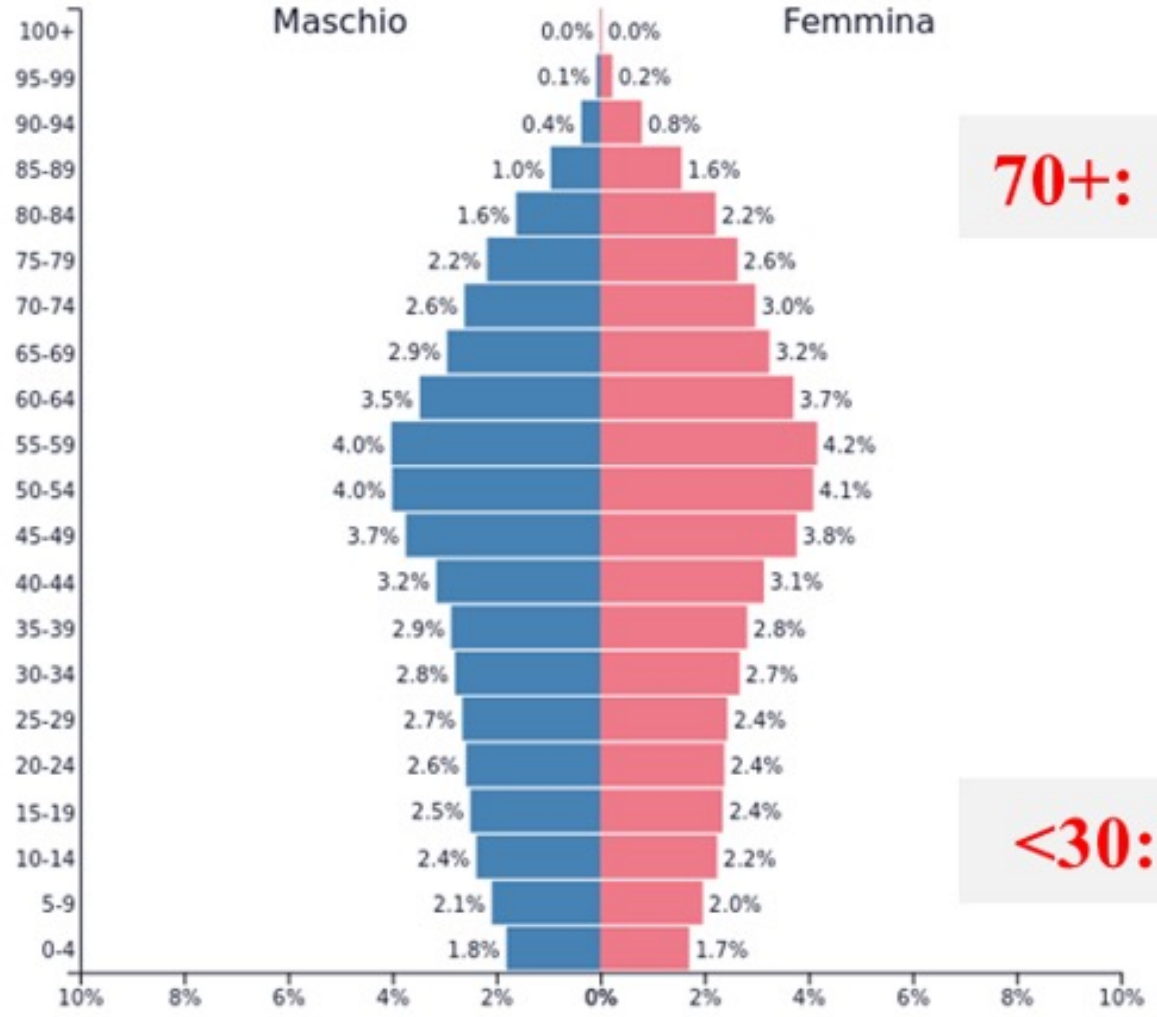


70+: 8,1%

<30: 44,8%

Background: Fattori di crescita della spesa

2023

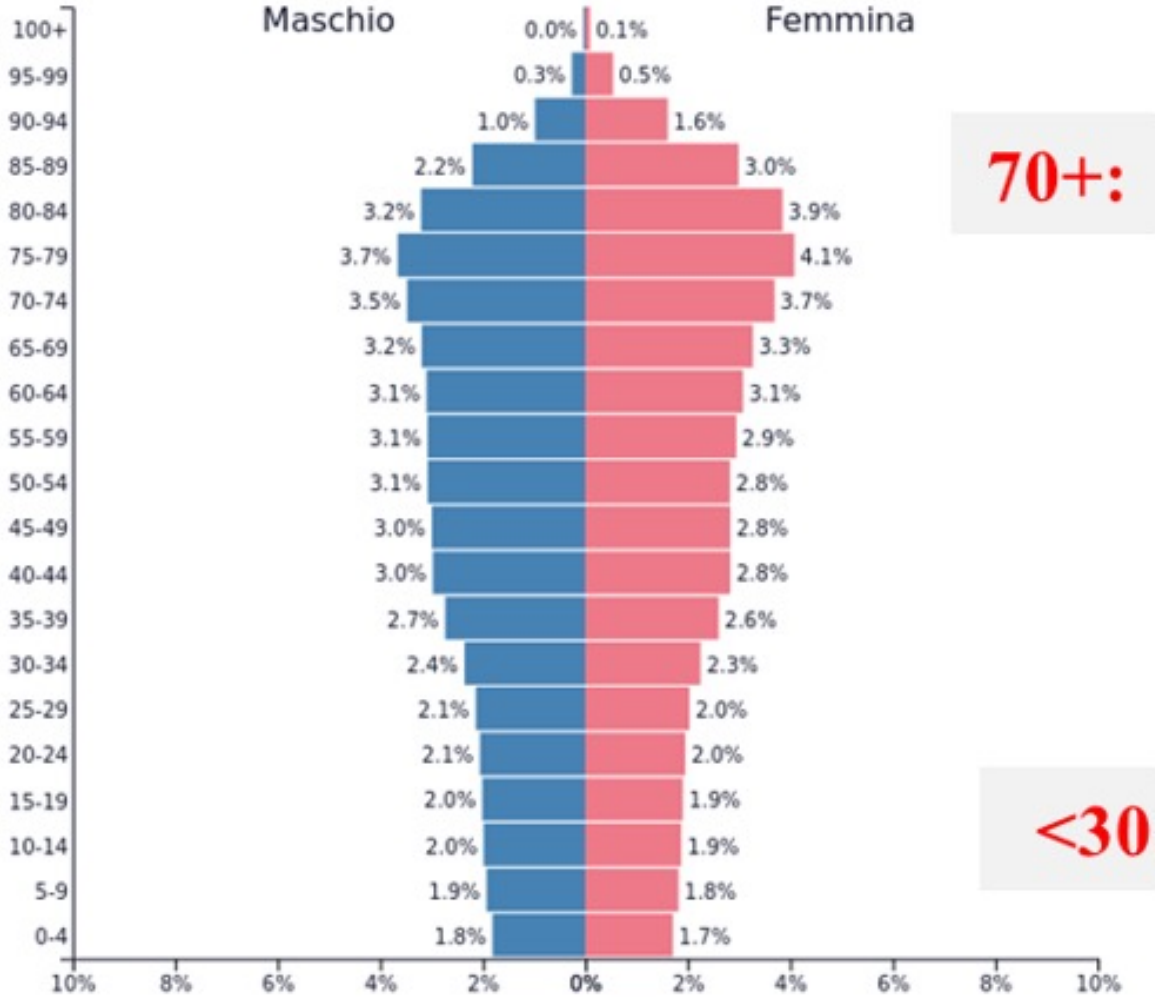


70+: 18,3%

<30: 27,1%

Background: Fattori di crescita della spesa

2050



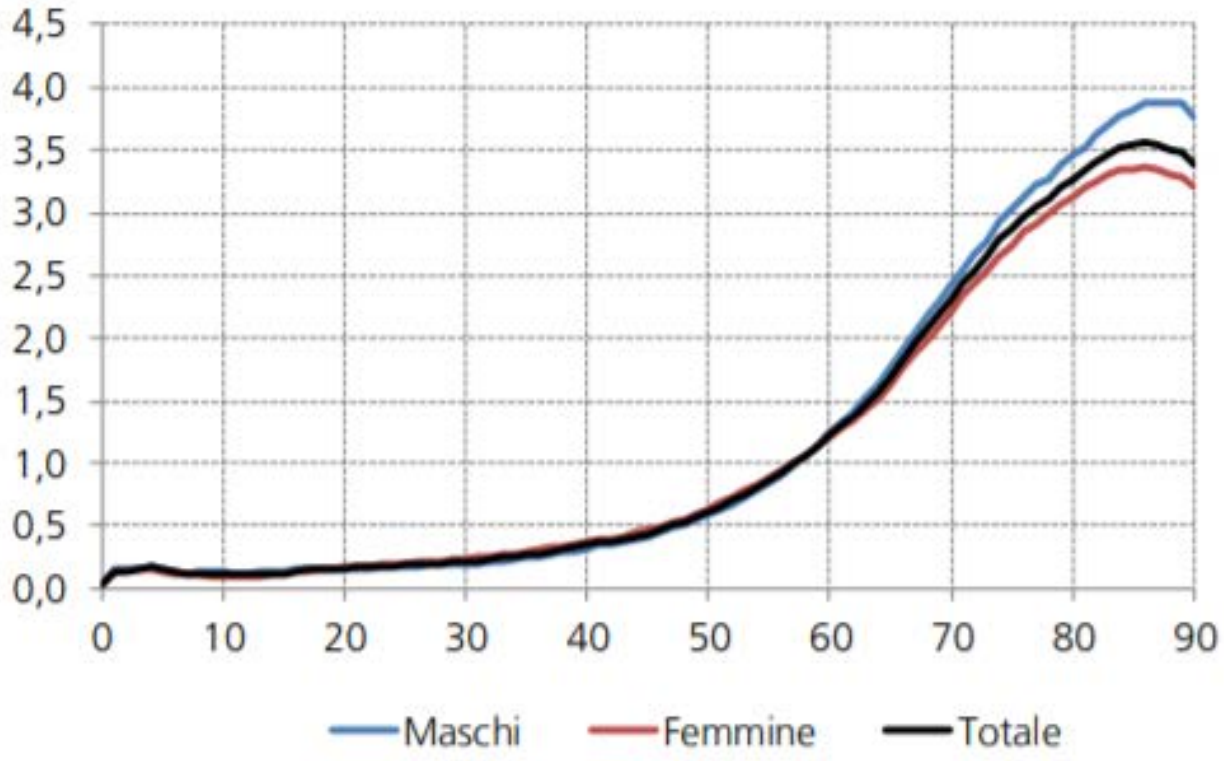
70+: 30,7%

<30: 23,2%

Background: Fattori di crescita della spesa

Fig. 3.9: spesa farmaceutica netta in convenzione. Valore pro capite standardizzato per età e sesso

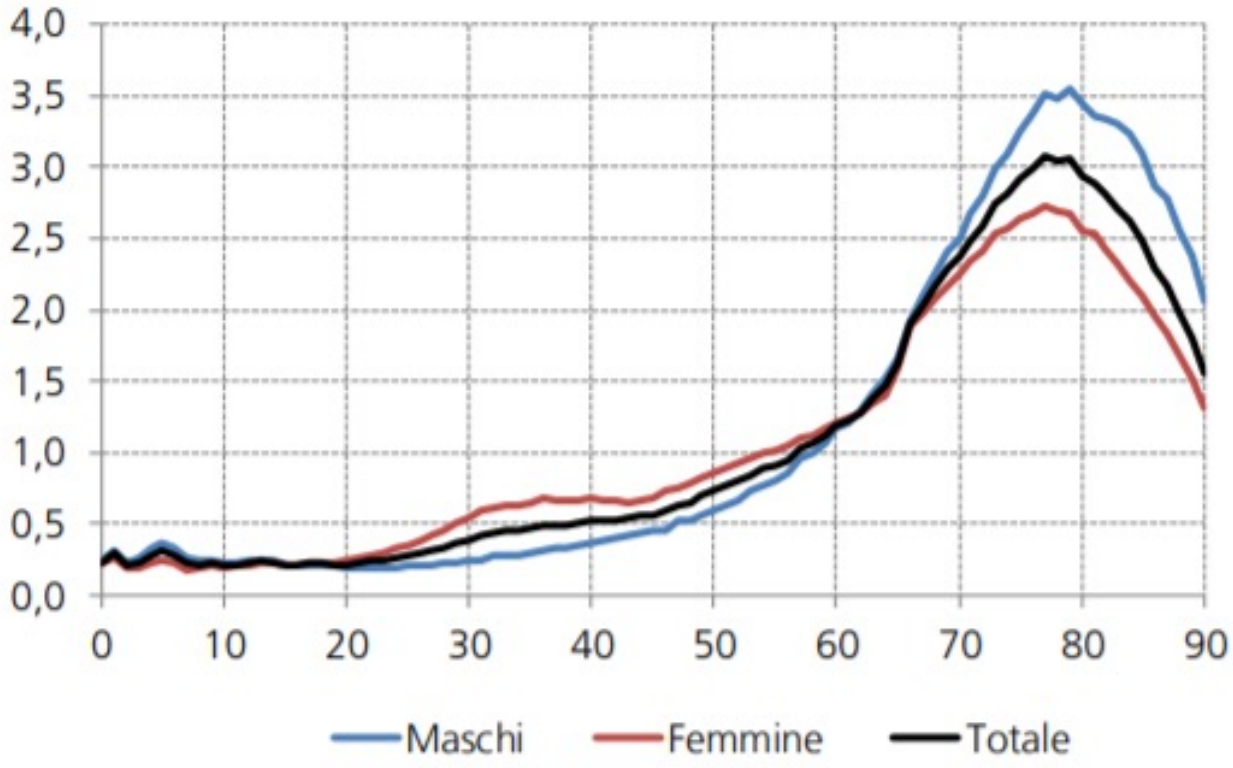
Anno 2019



Background: Fattori di crescita della spesa

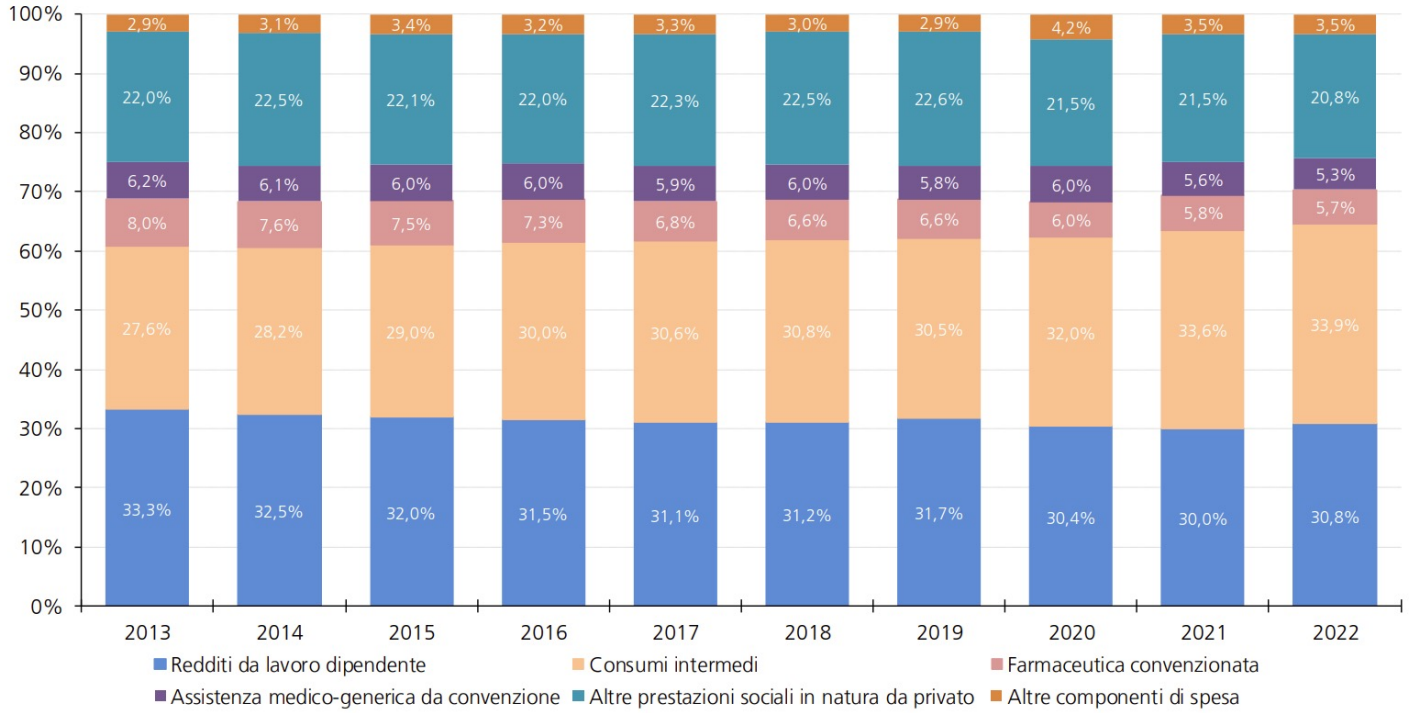
Fig. 3.13: spesa specialistica netta in convenzione. Valore pro capite standardizzato per età e sesso

Anno 2019



Cosa paghiamo

Distribuzione della spesa sanitaria – Italia 2022 (Spesa pubblica 129,2 miliardi di cui 23,5 miliardi per farmaci pari al 18,2%)



Fonte: Istat, Conto economico consolidato della protezione sociale per il settore di intervento della sanità, per il settore istituzionale delle amministrazioni pubbliche e per prestazione, Aprile 2023. La somma delle percentuali relative ai vari aggregati può non corrispondere con il totale per effetto degli arrotondamenti.

Curiosità 2

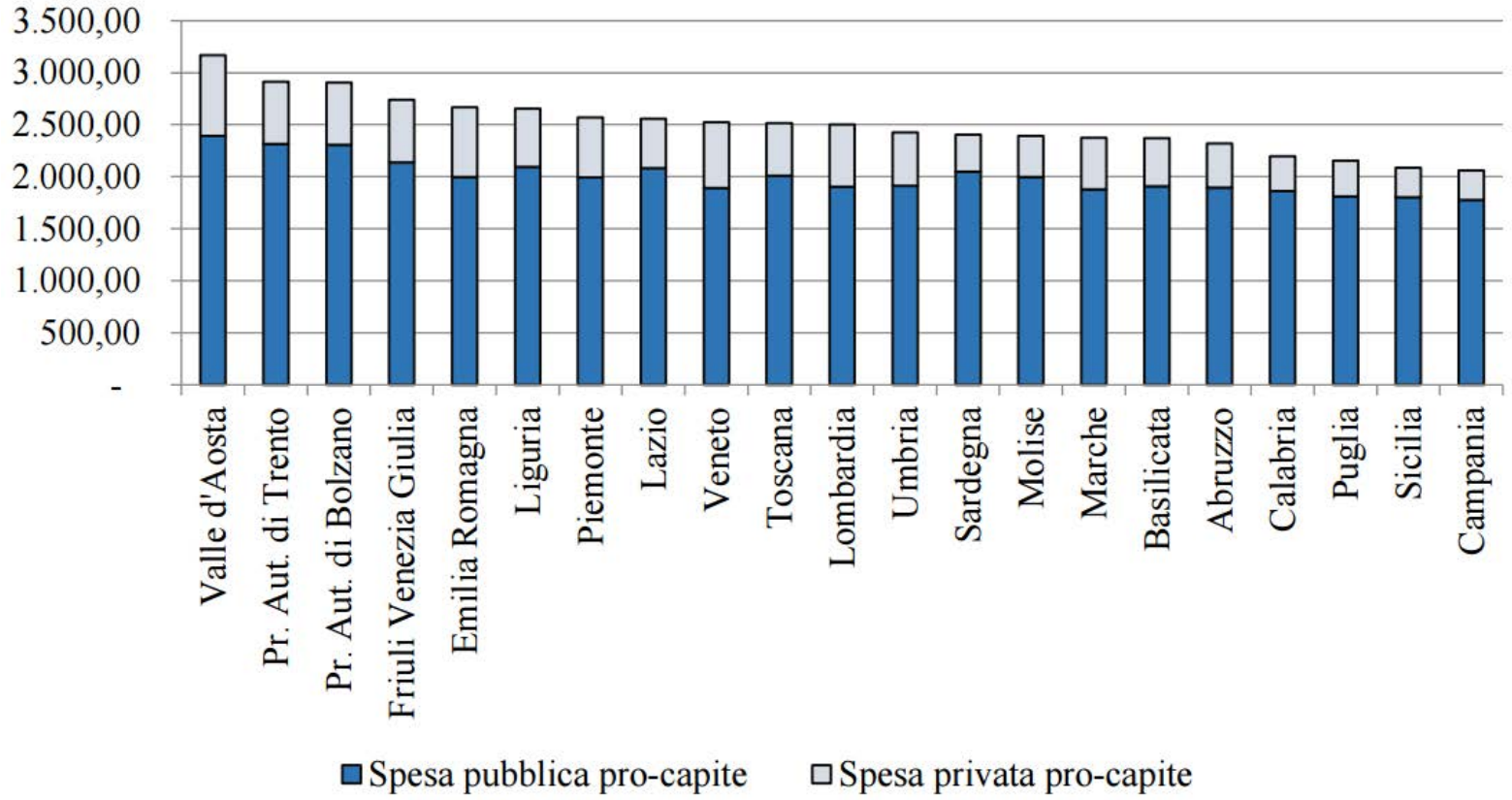
Position of the UK in the ranking of branded pharmaceutical prices by year

2003		2004		2007		2008		2010		2011	
USA	190	USA	176	USA	183	USA	252	USA	281	USA	331
Germany	102	Germany	106	Germany	113	Germany	142	Germany	155	Germany	153
UK	100	UK	100	Ireland	112	Ireland	134	Australia	139	Australia	143
Finland	98	Ireland	99	Sweden	105	Belgium	122	Ireland	133	Sweden	134
Austria	94	Finland	96	Belgium	101	Finland	119	Sweden	130	Belgium	123
Netherlands	93	Austria	94	UK	100	Sweden	116	Belgium	122	Ireland	123
Belgium	91	Netherlands	92	Finland	99	Netherlands	115	Austria	117	Netherlands	117
France	91	Belgium	90	Netherlands	99	Austria	111	Italy	113	Austria	115
Italy	90	Italy	90	Austria	96	Spain	109	Spain	106	France	104
Spain	81	France	84	Australia	94	France	108	Finland	105	Finland	103
Australia	-	Spain	80	France	92	Italy	101	France	104	Italy	101
Ireland	-	Australia	-	Spain	88	UK	100	UK	100	Spain	101
Sweden	-	Sweden	-	Italy	83	Australia	94	Netherlands	-	UK	100

Based on DH 11th Report to Parliament on PPRS (2004-2010); DH 5th Report to Parliament on PPRS (2000 - 2003); 2011: OHE calculations based on IMS and PCA data
Note: blank cell = Not available
Notes: Table includes the years prior to PPRS negotiations (2003/2004; 2007/2008) as well as for 2010 and 2011
Exchange rate used: Average of Q4 of every year.

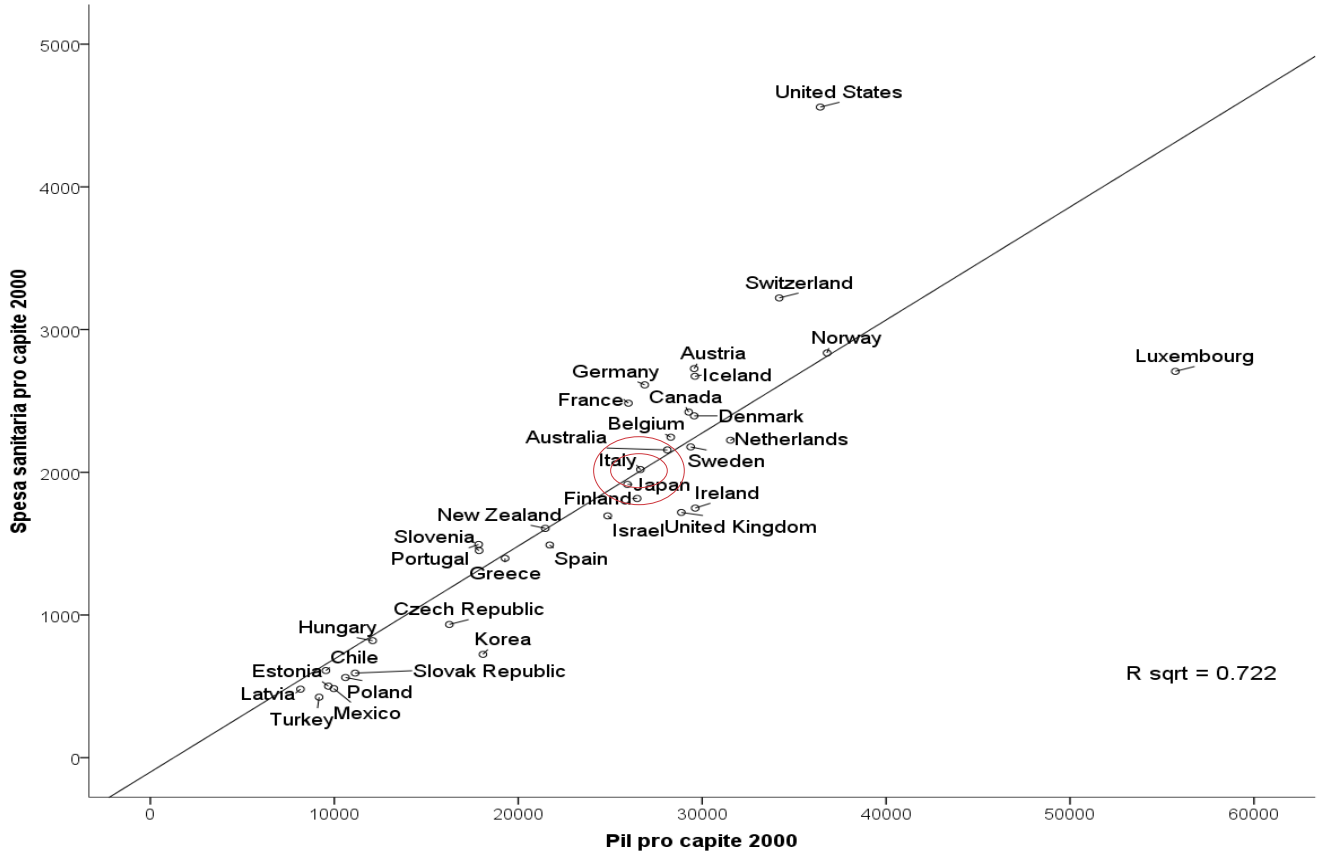
Spesa sanitario per regione

Spesa pubblica pro-capite per regione

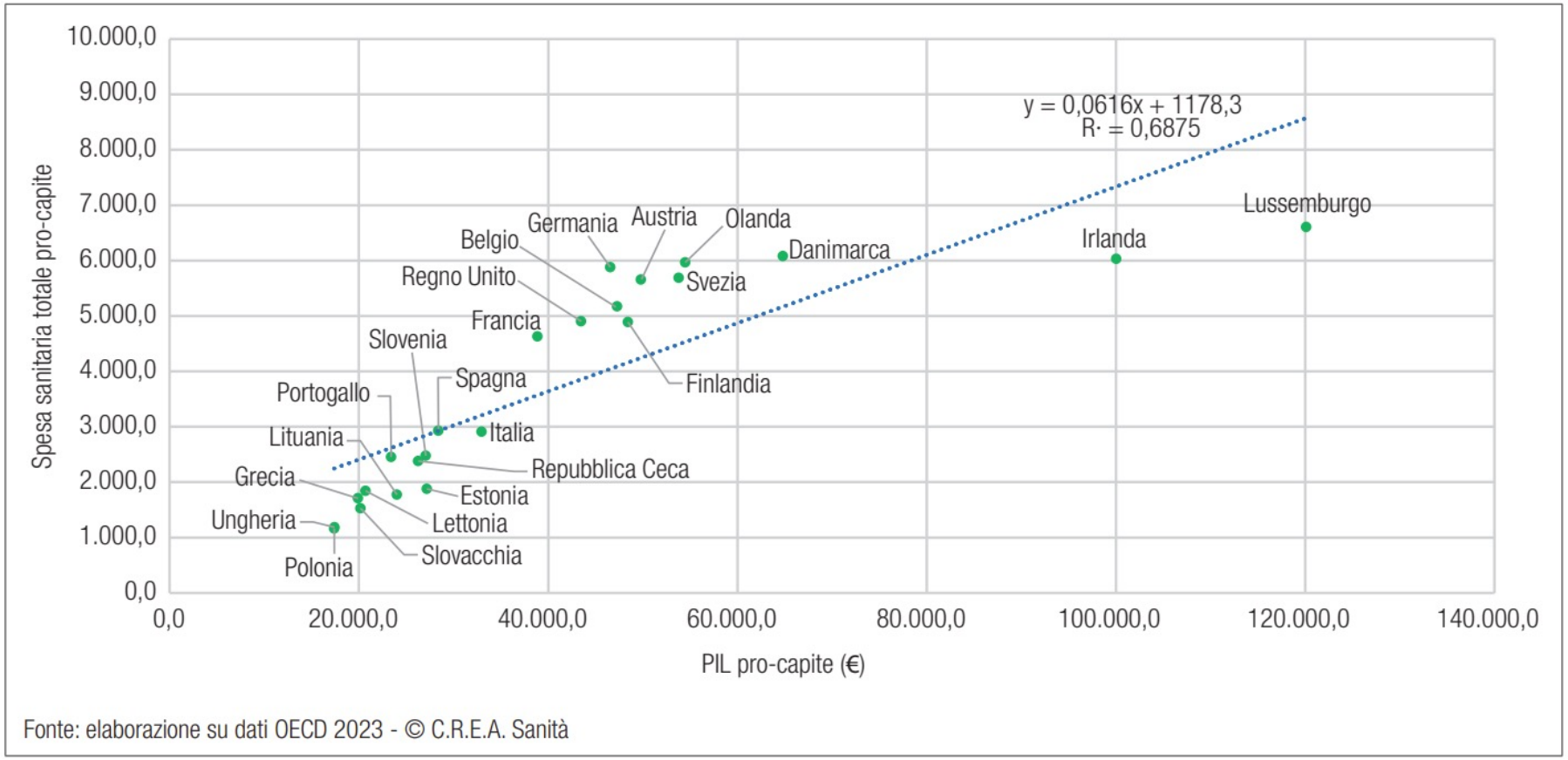


Fonte: Rapporto CREA Sanità

Spesa sanitaria pro-capite e PIL pro-capite OECD. Valori in dollari (PPP) - Anno 2000



Spesa sanitaria pro-capite e PIL pro-capite OECD. Valori in dollari (PPP) - Anno 2021



Fonte: elaborazione su dati OECD 2023 - © C.R.E.A. Sanità

Anche se

Bloomberg Visual Data: Bloomberg Best (and Worst)

Sort by **All topics** or **All entities** — Most Recent — Editors' Picks

Most Efficient Health Care 2014: Countries

Close

Rank 2014	Country	Efficiency score	Life expectancy	Health-care cost as percentage of GDP	Health-care cost per capita	Change in life expectancy (years)	Change in health-care cost per capita
1	Singapore	78.6	82.1	4.5%	$2,426	0.40	$281.73
2	Hong Kong SAR	77.5	83.5	5.3	1,944	0.06	535.68
3	Italy	76.3	82.9	9.0	3,032	0.30	-306.64
4	Japan	68.1	83.1	10.2	4,752	0.50	110.93
5	South Korea	67.4	81.4	7.0	1,703	0.40	50.11
6	Australia	65.9	82.1	9.1	6,140	0.20	25.62
7	Israel	65.4	81.7	7.0	2,289	0.00	-84.64
8	France	64.6	82.6	11.8	4,690	0.45	-278.26
9	United Arab E...	64.1	77.0	3.2	1,343	0.18	-32.24
10	United Kingdom	63.1	81.5	9.4	3,647	0.55	-11.47
11	Norway	63.0	81.5	9.1	9,055	0.16	-852.86
12	Mexico	59.1	77.1	6.3	618	0.22	9.48
13	Ecuador	58.4	76.2	6.7	361	0.28	-0.81
14	Spain	58.1	82.4	9.9	2,808	-0.10	-170.01
15	Switzerland	57.9	82.7	11.4	8,980	0.00	-267.86

Sprechi e corruzione

Libro Bianco sulla corruzione – Rapporto ISPE

ANALISI DEGLI SPRECHI IN SANITÀ E STIMA ECONOMICA

DELL' IMPATTO DELLA CORRUZIONE

FS Mennini*, M Ruggeri*, L Gitto**, P Codella***, A Marcellusi**, S Russo**, P. Sciattella**, A Cicchetti*****

Dai risultati dell'analisi si evince come i risparmi totali legati alle 8 voci di spesa esaminate (*Lavanderia, Pulizia, mensa, Elaborazione dati, Smaltimento rifiuti, Utenze telefoniche, Premi assicurativi, Spese legali*) a livello Macro ammontino ad una cifra pari a circa **€ 896.217.674** per le ASL e **€964.350.254** per le AO. Tali voci rappresentano approssimativamente il 4,3% della spesa sanitaria pubblica (dati del 2010).

Finalità dell'Economia Sanitaria

Stima dei costi (Costi diretti sanitari, Costi diretti non sanitari, Costi indiretti, Costi intangibili)

Stima degli impatti in termini di Budget (Budget Impact Model)

Stima dell'efficienza allocativa delle risorse impiegate (Analisi di Costo Efficacia)

Stima dell'efficienza gestionale e di implementazione delle tecnologie sanitarie (Managment)

La percezione del valore in sanità

La percezione del valore secondo 400 stakeholder internazionali

	Aziende Bio-Farmaceutiche	Aziende produttrici di generici	Payer	Aziende Regolatorie
Maggiore efficacia rispetto ai prodotti esistenti	63%	44%	26%	36%
Outcome complessivi dei pazienti	41%	29%	26%	29%
Soddisfacimento di «unmet clinical needs»	54%	27%	39%	32%
N° pazienti potenziali che possono beneficiare del prodotto	23%	54%	10%	25%
Costi confrontati con quelli di altri prodotti concorrenti	14%	37%	29%	21%
Miglioramento aspettativa di vita dei pazienti	14%	20%	36%	44%
Miglioramento aspettativa di vita dei pazienti	25%	34%	52%	52%

Fonte: Economist Intelligence unit survey 2011 adattato da Data e Mariani 2015

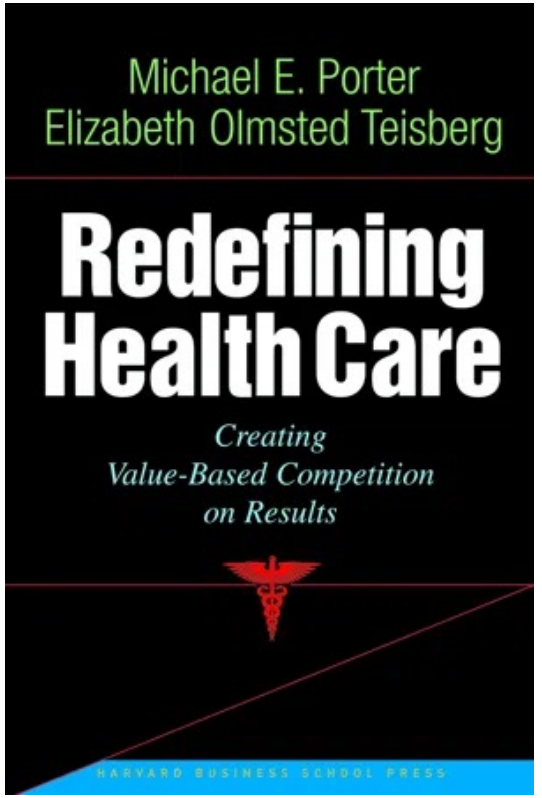
Il concetto di valore

1. **Misurazione degli esiti e dei costi** (misurazione outcome e conseguenze)

2. **Paziente al centro** (peso degli interventi sanitari sul paziente)

3. **Cura integrata** (integrazione delle specialità)

4. **Rimborso basato sui risultati** (outcome)

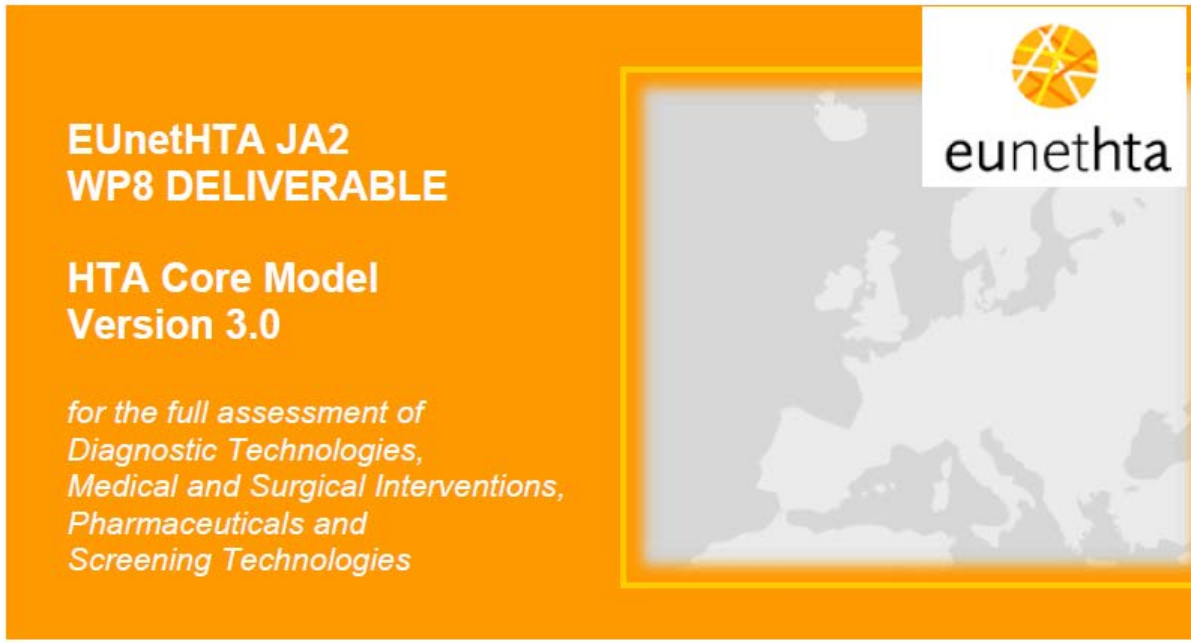


"Achieving high value for patients must become the overarching goal of health care delivery, with value defined as the health outcomes achieved per dollar spent".

Outcome di salute raggiunto per ciascun dollaro

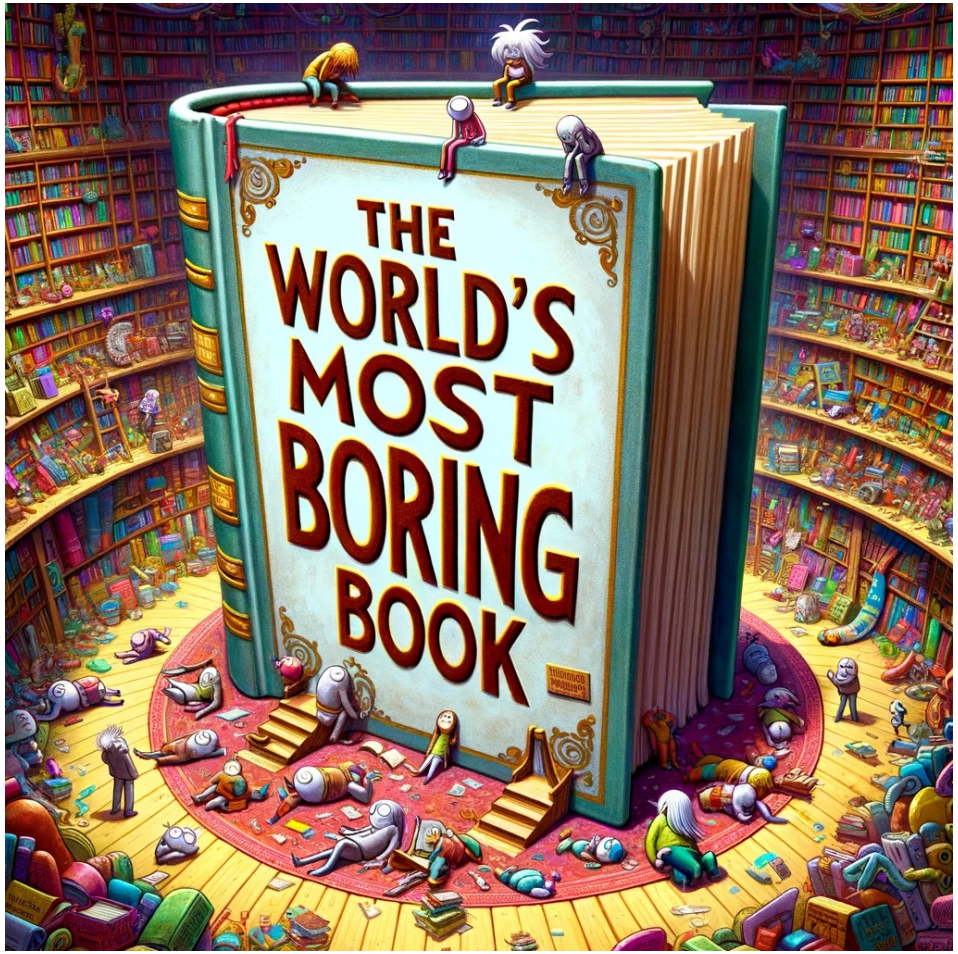
L'Health Technology Assessment

HTA come strumento del Market Access

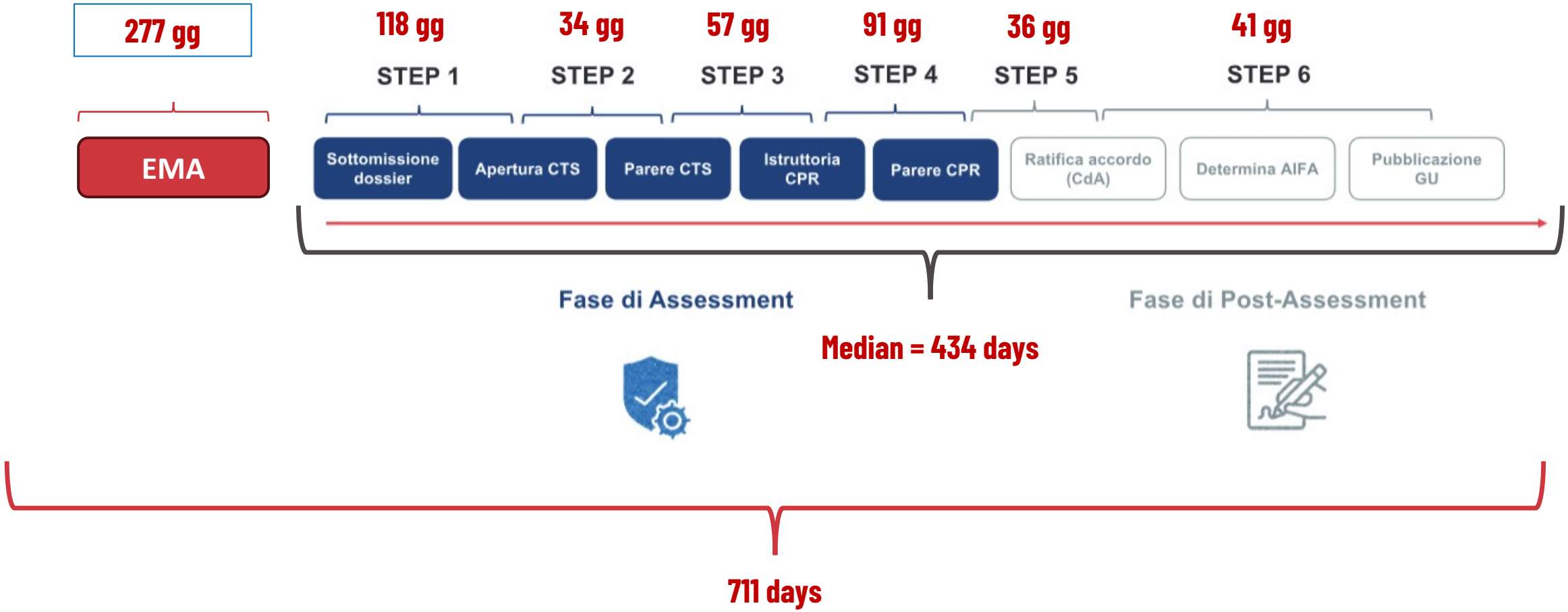


Health Technology Assessment

- Malattia e attuale ricorso alla tecnologia;
- descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia;
- sicurezza;
- *clinical effectiveness*;
- costi e valutazione economica;
- analisi etica;
- aspetti organizzativi;
- pazienti e aspetti sociali;
- aspetti giuridici.



Assessment timeline AIFA



Assessment timeline AIFA

Uncertainty as a key driver of the timeline

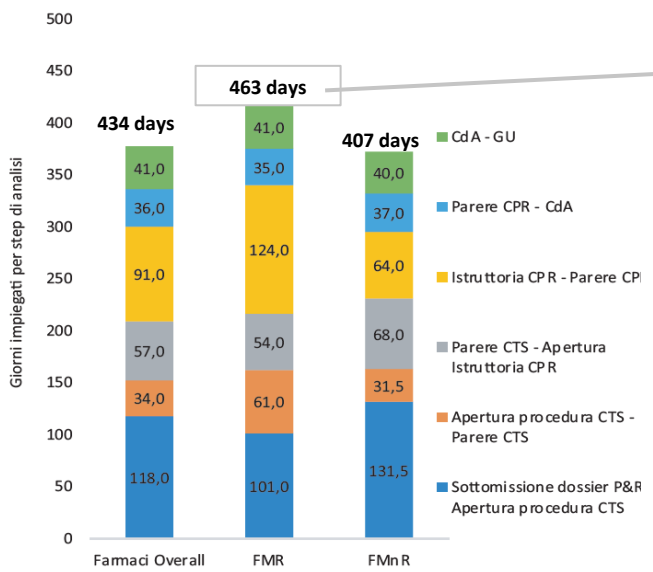
GRHTA
Glob Reg Health Technol Assess 2023; 10: 79-88
ISSN 2283-5733 | DOI: 10.33393/grhta.2023.2610
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Time to market access in Italia: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare

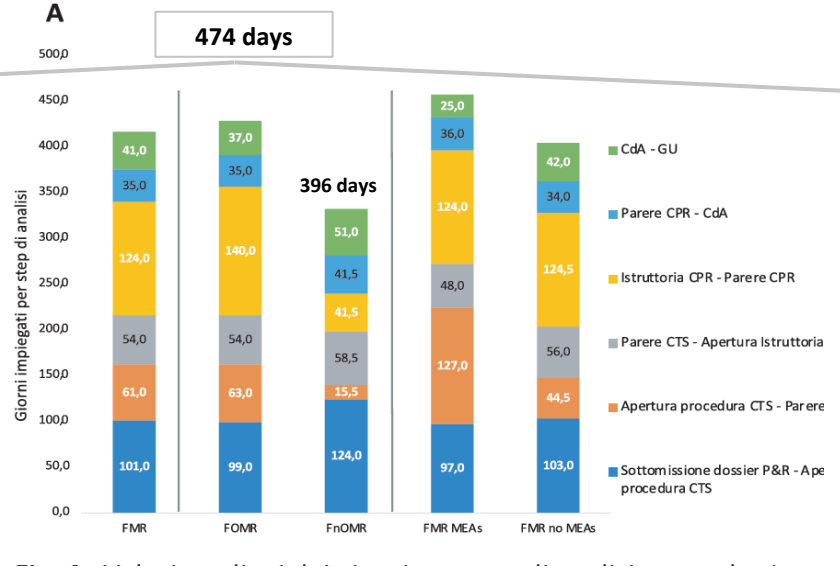
Andrea Marcellusi[1], Paola Raimondo[2], Carlotta Galeone[3,4], Pier Luigi Canonico[5]

[1]Economic Evaluation and HTA (EEHTA-CEIS), Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy
[2]PharmaLex - Italy
[3]Bicocca Applied Statistics Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano - Italy
[4]Biostatistics & Outcome Research, Statinfo, Milano - Italy
[5]Department of Pharmaceutical Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara - Italy

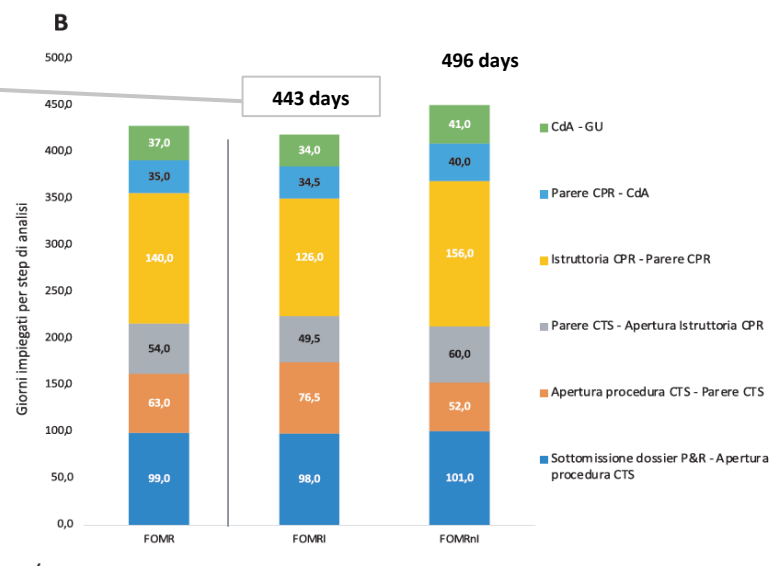
Rare vs Not Rare Disease



Orphan vs Not Orphan



Innovative Orphan vs Not Innovative Orphan



From AIFA to Regions till patients

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

Regioni

21 SSR

GRHTA
Glob Reg Health Technol Assess 2024; 11: 68-74
ISSN 2283-5733 | DOI: 10.33393/grhta.2024.2677
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Prontuari Terapeutici Regionali in Italia: stato dell'arte e prospettive future

Alberto Bortolami[1], Claudio Jommi[2], Filippo Bresciani[3], Luca Piccoli[1], Elisa Sangiorgi[4], Giovanna Scroccaro[1]

[1]Direzione Farmaceutico-Protesica Dispositivi Medici, Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto, Venezia - Italy
[2]Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy
[3]Market Access, Ipsen
[4]Area Governo del Farmaco e dei Dispositivi medici, Regione Emilia Romagna - Italy

FIGURA 1 - Stato dell'arte di Prontuari e Commissioni Terapeutici Regionali (2023).

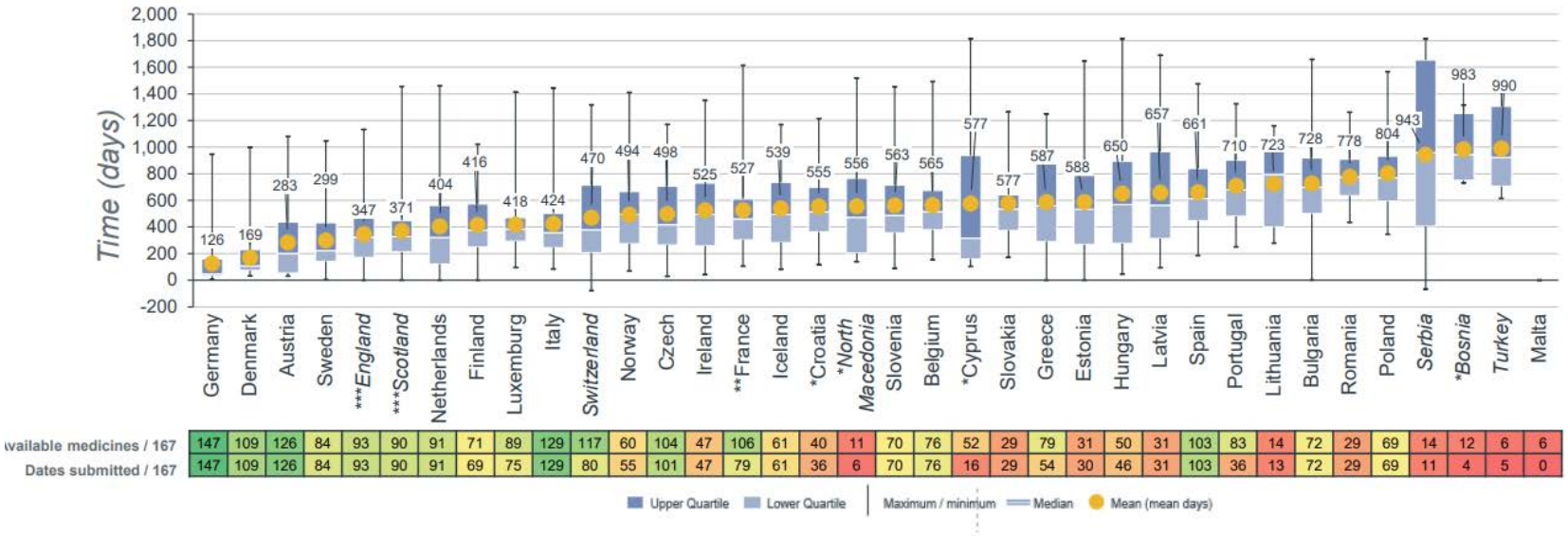
Nostre elaborazioni su Survey PTR. In rosso le regioni senza PTR e senza CTR; in arancione la regione senza PTR ma con CTR; in blu le regioni con PTR e CTR; in azzurro la regione con PTR e senza CTR; in grigio le regioni che non hanno risposto.

From AIFA to Regions
Range 120 – 280 days

Time to access

Time from central approval to availability (2019-2022)

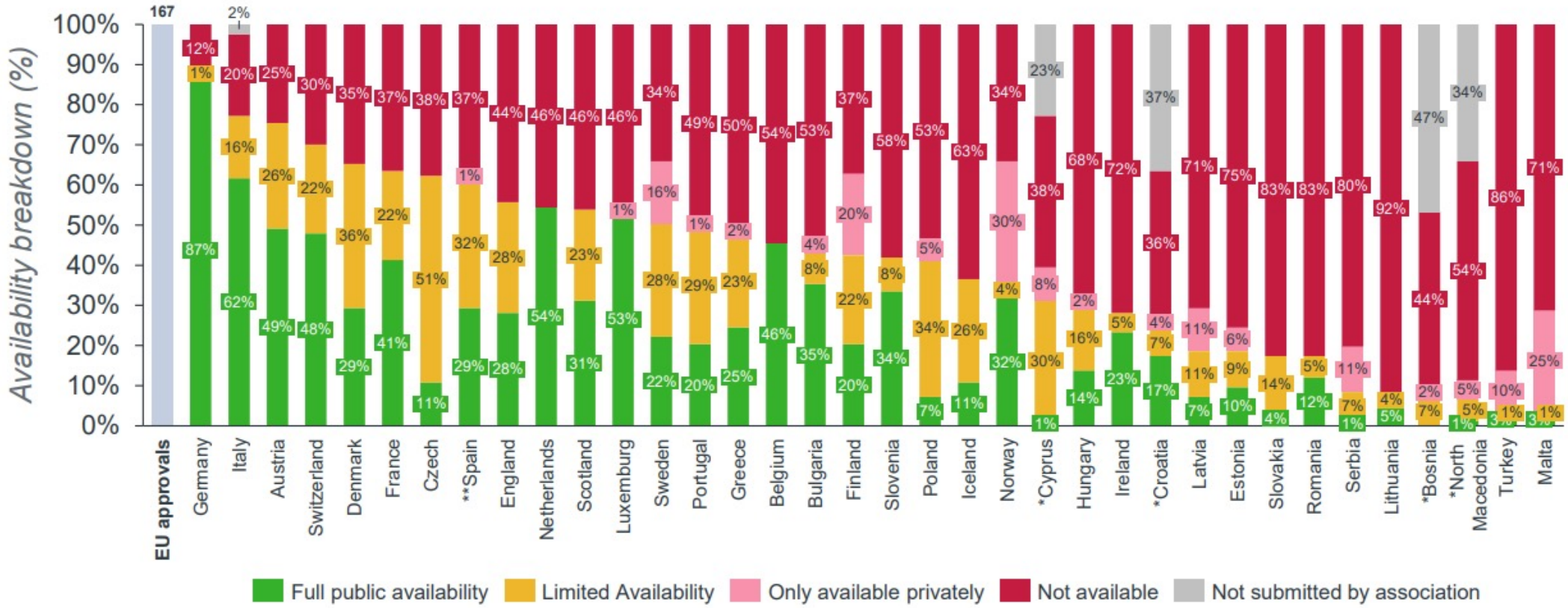
The **time from central approval to availability** is the days between marketing authorisation and the date of availability to patients in European countries (for most this is the point at which products gain access to the reimbursement list†). The marketing authorisation date is the date of central EU authorisation throughout.



European Union average: 531 days (mean %) (Note: Malta is not included in EU27 average as no dates were submitted in total) †In most countries availability equates to granting of access to the reimbursement list, except in DK, FI, NO, SE where some hospital products are not covered by the general reimbursement scheme. *Countries with asterisks did not complete a full dataset and therefore availability may be unrepresentative **For France, the time to availability (527 days, n=79 dates submitted) includes products under the Accès précoce system (n=18 dates submitted) for which the price negotiation process is usually longer. If one considers that products under the Accès précoce system are directly available (time to availability = 0), the average time to availability is 424 days. ***In the UK, MHRA's Early Access to Medicines Scheme provides access prior to marketing authorisation but is not included within this analysis, and would reduce the overall days for a small subset of medicines.

IQVIA

Approved drug in Europe



European Union average: 72 products available (43%), Limited Availability (16% of all products) Netherlands did not submit complete information on restrictions to available medicines meaning LA* is not captured in these countries. †In most countries availability equates to granting of access to the reimbursement list, except in DK, FI, LU, NO, SE where some hospital products are not covered by the general reimbursement scheme. *Countries with asterisks did not complete a full dataset and therefore availability may be unrepresentative. **In Spain, the WAIT analysis does not identify those medicinal products being accessible earlier in conformity with Spain's Royal Decree 1015/2009 relating to Medicines in Special Situations

IQVIA

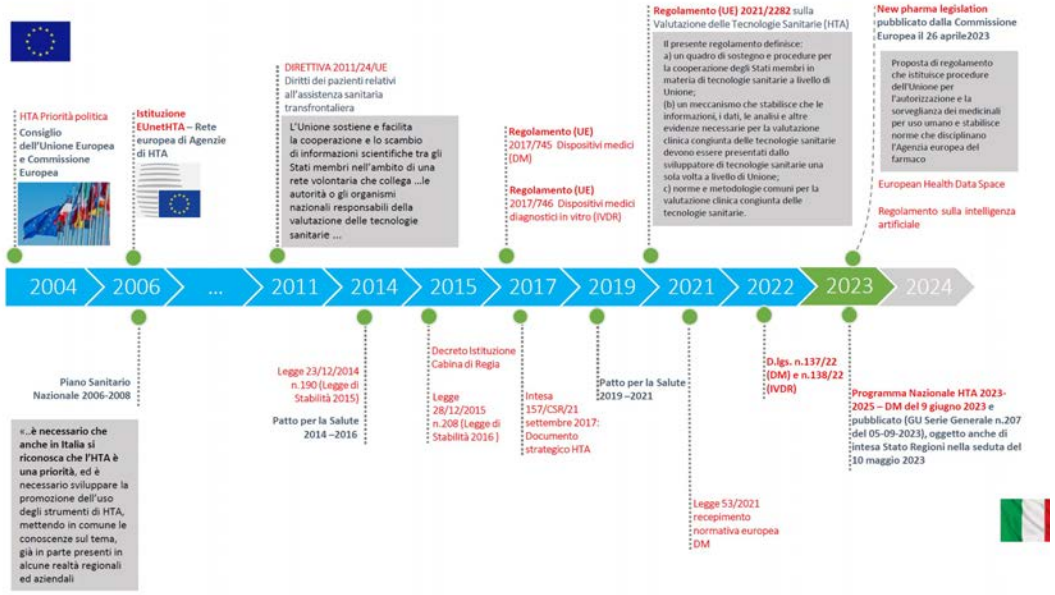
HTA Europeo

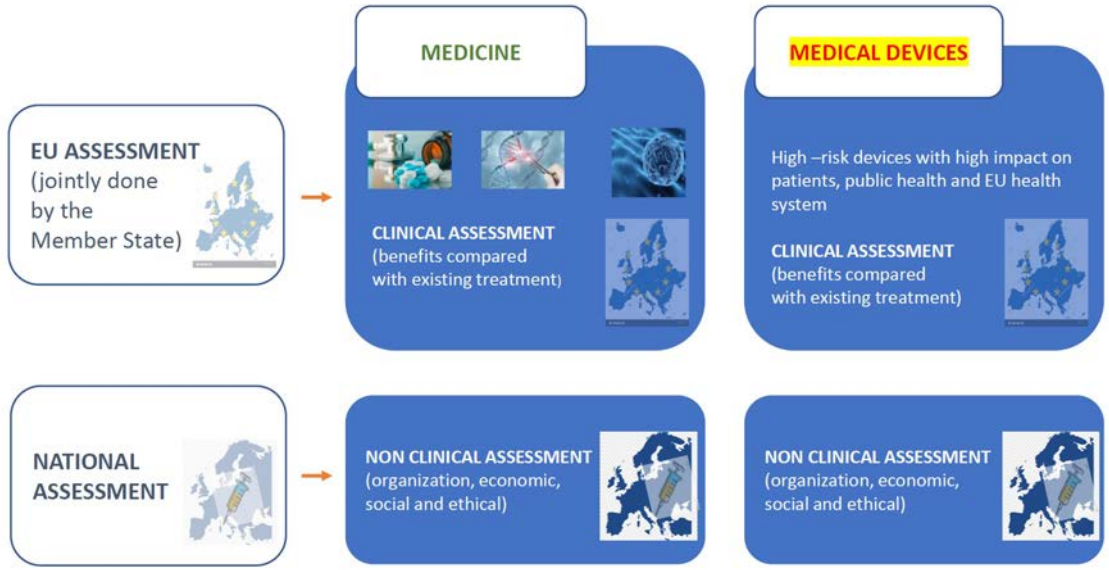
European Commission | English | Search

Public Health

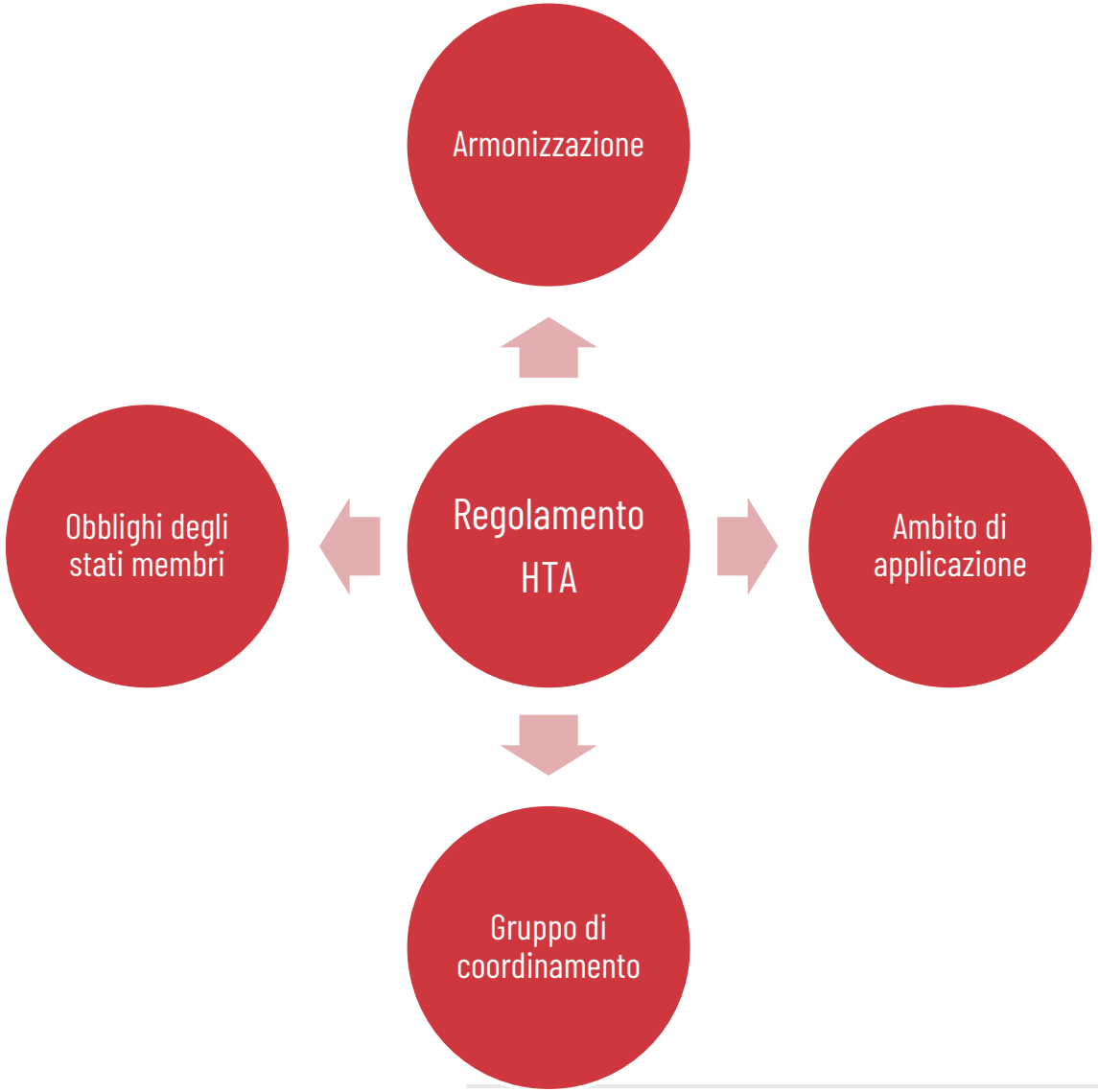
Home > Health technology assessment > Regulation on HTA

Regulation on Health Technology Assessment



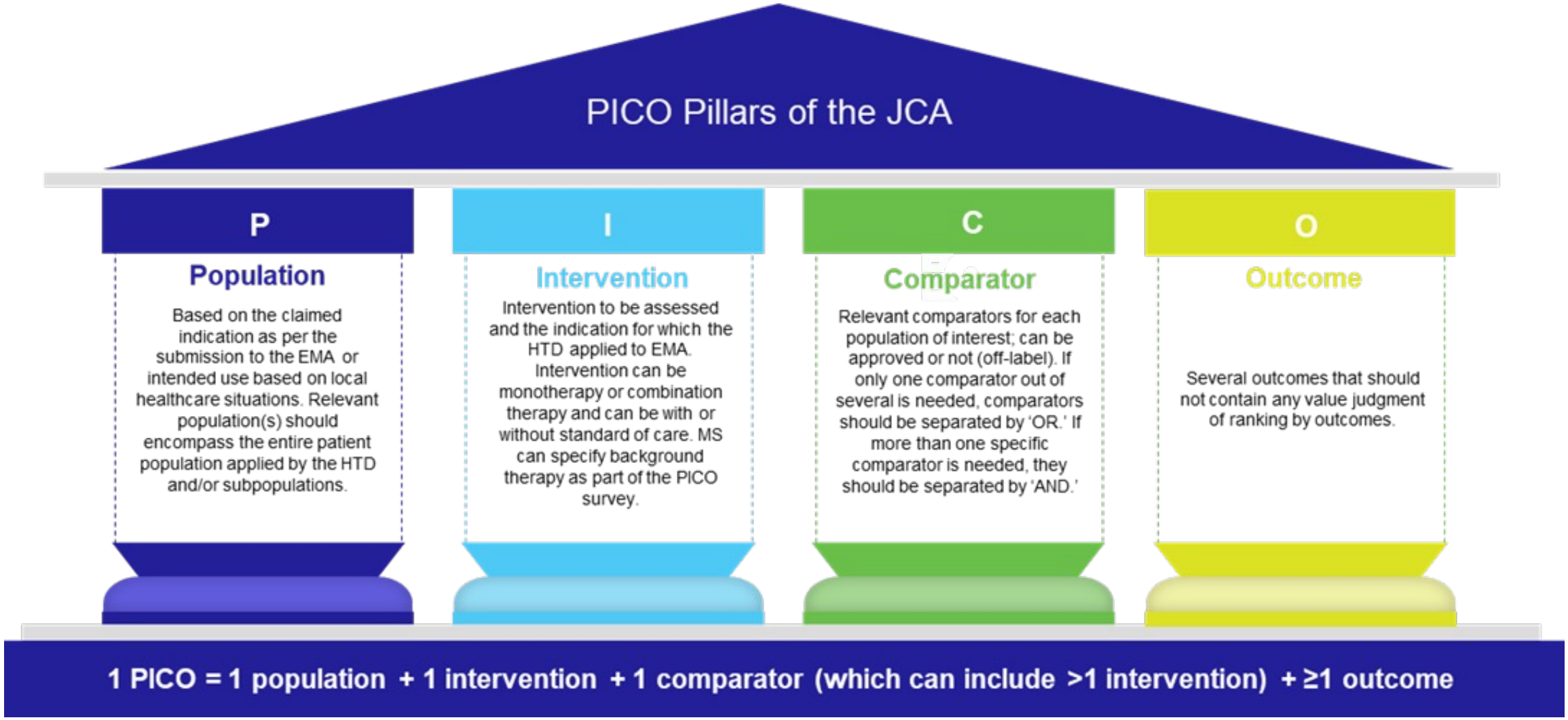


Punti chiave

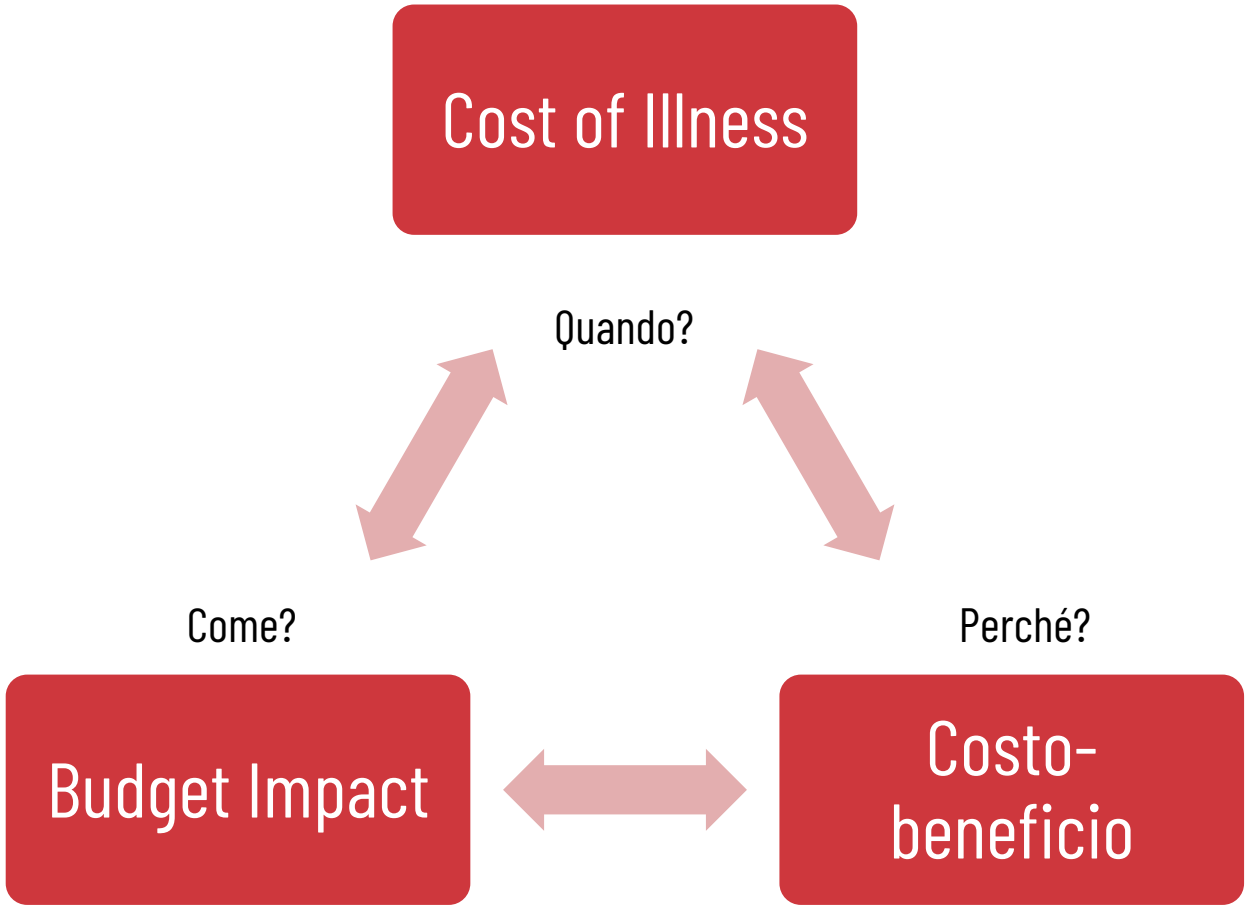


Joint Clinical Assessment (JCA)

PICO


PICO Pillars of the JCA
P
Population
Based on the claimed indication as per the submission to the EMA or intended use based on local healthcare situations. Relevant population(s) should encompass the entire patient population applied by the HTD and/or subpopulations.
I
Intervention
Intervention to be assessed and the indication for which the HTD applied to EMA. Intervention can be monotherapy or combination therapy and can be with or without standard of care. MS can specify background therapy as part of the PICO survey.
C
Comparator
Relevant comparators for each population of interest; can be approved or not (off-label). If only one comparator out of several is needed, comparators should be separated by 'OR.' If more than one specific comparator is needed, they should be separated by 'AND.'
O
Outcome
Several outcomes that should not contain any value judgment of ranking by outcomes.
1 PICO = 1 population + 1 intervention + 1 comparator (which can include >1 intervention) + ≥1 outcome

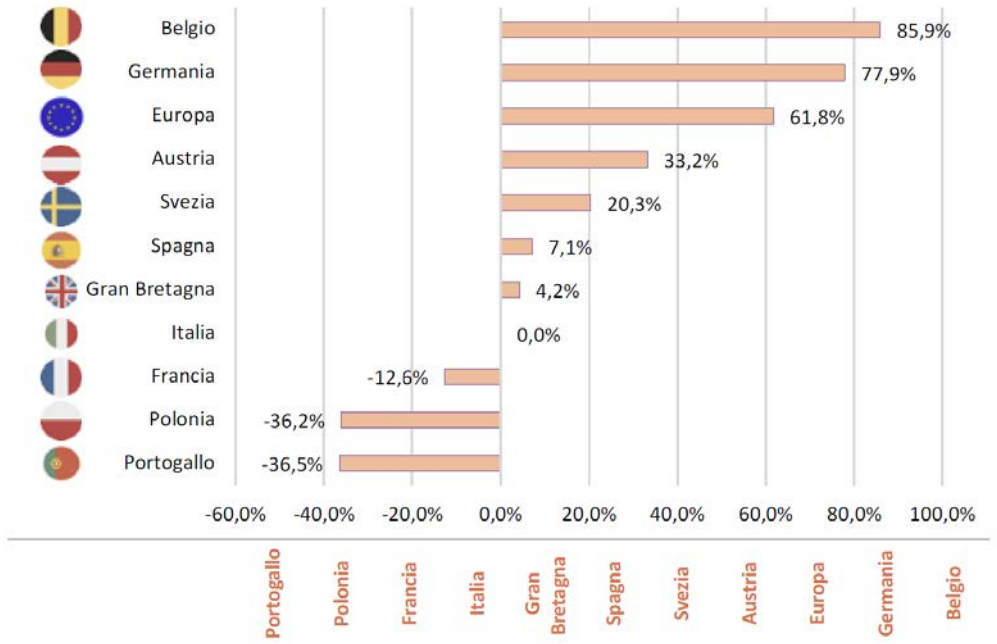
Gli step necessari per definire la sostenibilità



Spesa Farmaceutica

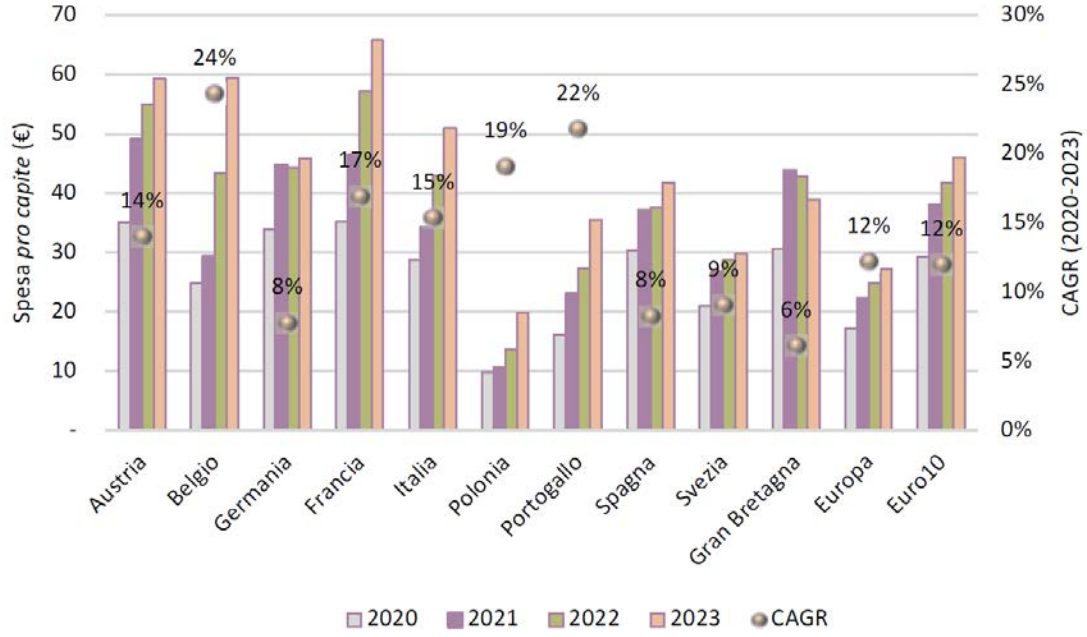
Prezzo dei farmaci

Figura 1.9.15 Confronto internazionale del prezzo dei farmaci nel 2023 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale ed ospedaliera



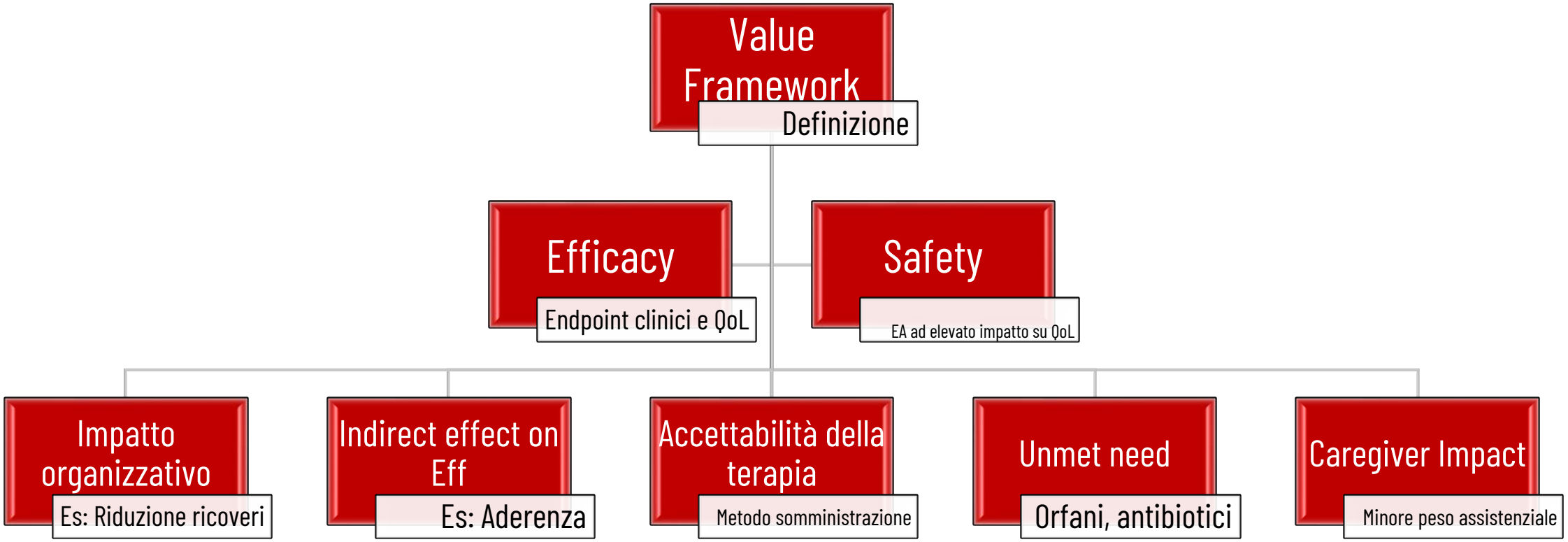
Andamento spesa pro-capite – Farmaci Orfani

Figura 1.9.12 Andamento della spesa *pro capite* per farmaci orfani nel periodo 2020-2023



AIFA – Rapporto OSMED 2024 – Italia 2023

Spesa Farmaceutica



Value Framework - Innovation

HTA-LEG/CC/IF-FM

N° Det 519/2017

1) Unmet clinical Need

2) Added therapeutic Value

3) Quality of the evidence

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

IL DIRETTORE GENERALE

OGGETTO: Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232.

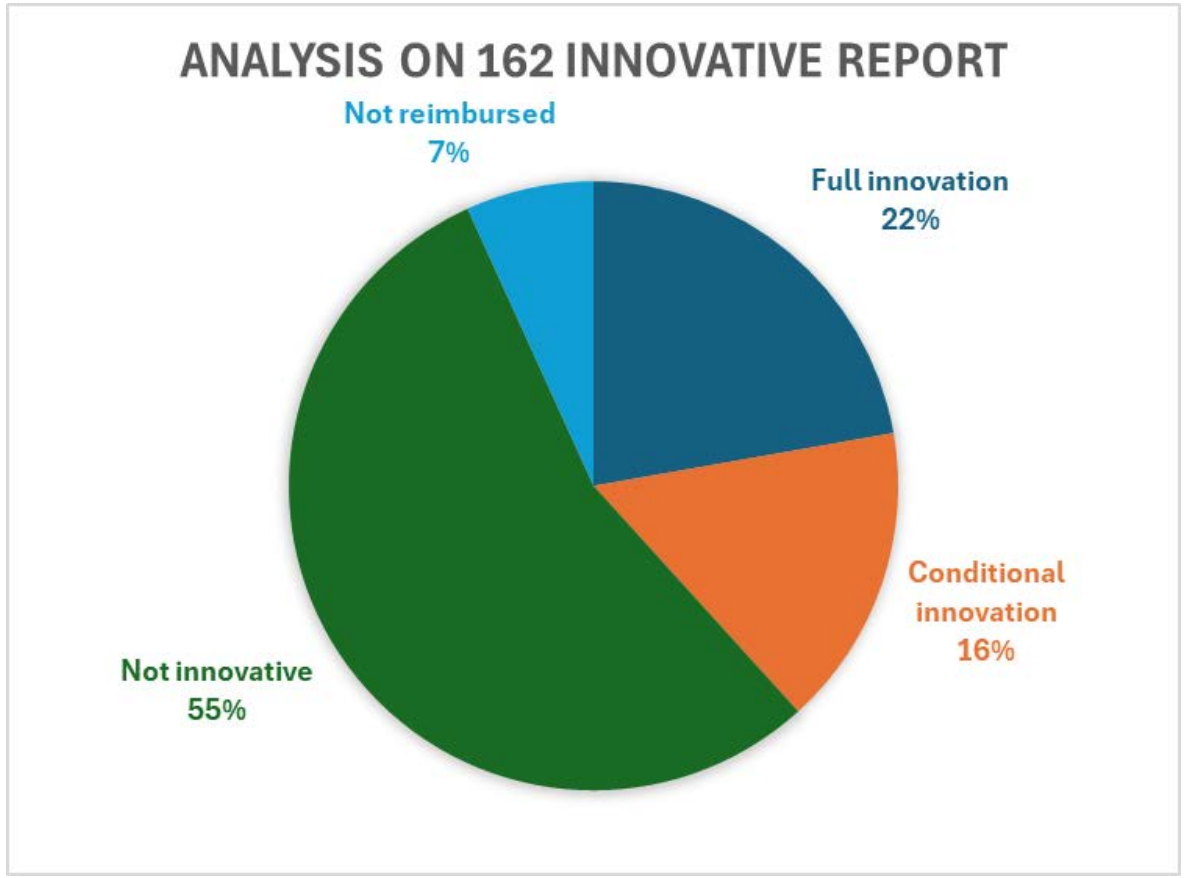
Innovative status will be granted according to clinical added value, not to technological advances

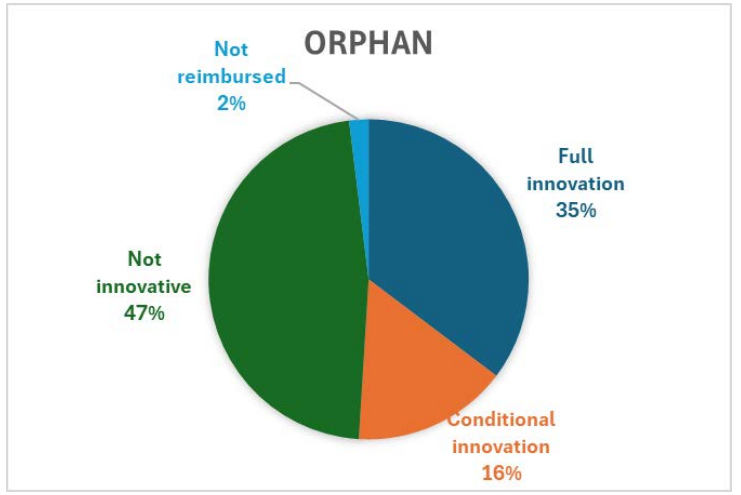
	INNOVATIVE	CASE-BY-CASE EVALUATION	NOT INNOVATIVE
THERAPEUTIC NEED	**MAXIMUM** No therapies exist **IMPORTANT** Existing therapies with no relevant clinical impact	**MODERATE** Existing therapies with limited clinical impact and uncertain safety profile	**POOR** Existing therapies of clinical impact and positive safety profile **ABSENT** Therapeutic alternatives able to modify the natural history of the disease and have a favorable safety profile
ADDED VALUE	**MAXIMUM** Greater efficacy on clinically relevant outcomes than alternative treatments; the drug can cure the disease or significantly modify its natural history **IMPORTANT** **Greater effectiveness on clinically relevant outcomes, or ability to reduce the risk of potentially debilitating or fatal complications, or better benefit / risk ratio, or ability to avoid the use of high-risk clinical procedures**	**MODERATE** Moderate greater efficacy in some subpopulations of patients or surrogate outcomes, and with limited effects on quality of life	**POOR** Greater effectiveness demonstrated on medically irrelevant outcomes or minor effectiveness **ABSENT** Absence of added therapeutic value
QUALITY OF EVIDENCE	**HIGH**	**MODERATE**	**LOW** **VERY LOW**

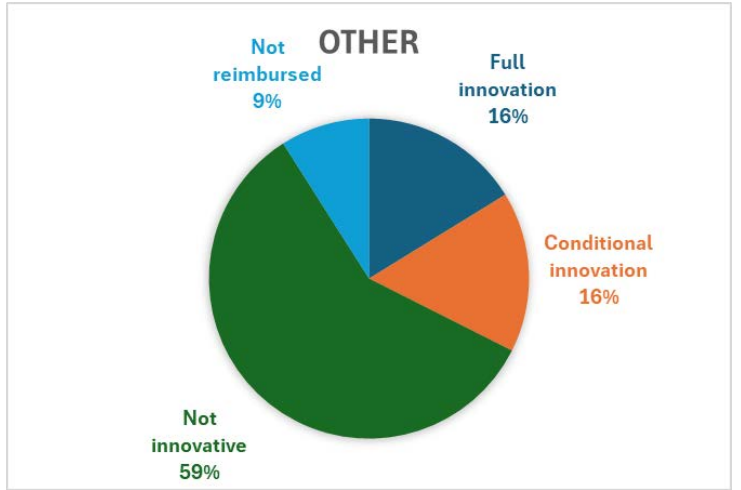
In case of rare diseases, also low quality of evidence can be sufficient to grant innovative status

	INNOVATIVE	CASE-BY-CASE EVALUATION	NOT INNOVATIVE
THERAPEUTIC NEED	**MAXIMUM** No therapies exist **IMPORTANT** Existing therapies with no relevant clinical impact	**MODERATE** Existing therapies with limited clinical impact and uncertain safety profile	**POOR** Existing therapies of clinical impact and positive safety profile **ABSENT** Therapeutic alternatives able to modify the natural history of the disease and have a favorable safety profile
ADDED VALUE	**MAXIMUM** Greater efficacy on clinically relevant outcomes than alternative treatments; the drug can cure the disease or significantly modify its natural history **IMPORTANT** **Greater effectiveness on clinically relevant outcomes, or ability to reduce the risk of potentially debilitating or fatal complications, or better benefit / risk ratio, or ability to avoid the use of high-risk clinical procedures**	**MODERATE** Moderate greater efficacy in some subpopulations of patients or surrogate outcomes, and with limited effects on quality of life	**POOR** Greater effectiveness demonstrated on medically irrelevant outcomes or minor effectiveness **ABSENT** Absence of added therapeutic value
QUALITY OF EVIDENCE	**HIGH**	**MODERATE**	**LOW** **VERY LOW**

Some results







From value framework to Value For Money

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

LINEE GUIDA

PER LA COMPILAZIONE DEL DOSSIER

A SUPPORTO DELLA DOMANDA

DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO

DI UN MEDICINALE

ai sensi del D.M. 2 agosto 2019

A. Identità del Richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi

B. B. Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto

C. C. Studi clinici a supporto della rimborsabilità

D. D. Prezzi proposti e costi per il SSN

E. E. Valutazioni di impatto economico-finanziario

E. Valutazioni di impatto economico-finanziario 37
E.0 Executive Summary 37
E1. Analisi di impatto sul budget 38
E2. Valutazioni farmaco-economiche 40

F. Contributi e incentivi di natura pubblica allo sviluppo del Prodotto e status brevettuale

Analisi di impatto sul budget

Tabella E1.1 Descrizione sintetica dell'analisi di impatto sul budget

	Descrizione
Prospettiva	*<Indicare la prospettiva dell'analisi (caso-base prospettiva SSN)>*
Prodotto	*<Indicare per ciascuna indicazione/sottogruppo il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>*
Comparatori/strategie di trattamento	*<Descrivere i comparatori o le strategie di trattamento messe a confronto nell'analisi, indicando il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>*
Orizzonte temporale	*<Indicare l'orizzonte temporale dell'analisi>*
Metodologia dell'analisi	*<Indicare la metodologia utilizzata nell'analisi>*
Popolazione	*<Descrivere le caratteristiche della popolazione considerata nell'analisi (es. età media, peso e Body Surface Area medi, ecc.). Si raccomanda di considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di*
	rimborsabilità e specificare se coincide con quella dell'indicazione autorizzata o se eventuali sottogruppi sono stati esclusi dall'analisi> >
Quote di mercato	*<Indicare le presunte quote di mercato (percentuale e numero pazienti) per ciascun anno della simulazione>*
Fonte dati di efficacia	*<Indicare la tipologia di fonte utilizzata per la stima degli outcome sanitari >*
Fonte dati di costo	*<Indicare la tipologia di fonte utilizzata per la stima del consumo di risorse (es. studio clinico, letteratura, ecc.) e per la relativa valorizzazione (es. tariffari nazionali/regionali, Gazzetta Ufficiale, ecc. >*
Assunzioni	*<Indicare sinteticamente le principali assunzioni adottate>*
Risultati	*<Riportare in maniera sintetica i risultati dell'analisi>*
Tipologia di analisi di sensibilità	*<Indicare la tipologia di analisi di sensibilità condotta>*

Appendice 2. Modalità di sviluppo e presentazione delle valutazioni economiche e impatto economico-finanziario

Prospettiva dell'analisi di impatto sul budget

Metodologia dell'analisi

Alternative terapeutiche

Orizzonte temporale

Popolazione

Distribuzione delle quote di mercato negli scenari senza e con il Prodotto

Stima dei costi del trattamento farmacologico e di altre risorse sanitarie negli scenari senza e con il Prodotto

Analisi di impatto del farmaco in termini di outcome sanitari

Risultati dell'analisi di impatto sul budget

Analisi di sensibilità

Valutazioni FarmacoEconomiche

Tabella E.2 - Descrizione sintetica dello studio farmaco-economico

	Descrizione
Prospettiva	*<Indicare la prospettiva dell'analisi (caso base prospettiva SSN)>*
Popolazione	*<Descrivere le caratteristiche della popolazione considerata nell'analisi (es. età media, peso e Body Surface Area medi, ecc.). Si raccomanda di considerare la popolazione oggetto della specifica richiesta di rimborsabilità e specificare se coincide con quella dell'indicazione autorizzata o se eventuali sottogruppi sono stati esclusi dall'analisi>*
Farmaco in domanda	*<Indicare per ciascuna indicazione/sottogruppo il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>*
Comparatori/strategie di trattamento	*<Descrivere i comparatori o le strategie di trattamento messe a confronto nell'analisi, indicando il dosaggio, la modalità di somministrazione, la durata attesa del trattamento, il setting assistenziale>*
Orizzonte temporale	*<Indicare l'orizzonte temporale dell'analisi>*
Tasso di sconto	*<Indicare il tasso di sconto utilizzato per costi e benefici che si manifesteranno oltre l'anno (caso base tasso per benefici e costi del 3%)>*
Modello utilizzato	*<Indicare il tipo di modello utilizzato e la durata del ciclo>*
Fonte dati di efficacia	*<Indicare la tipologia di fonte utilizzata (es. studio clinico, network meta-analysis, ecc.)>*
Fonte dati di utilità	*<Indicare la tipologia di fonte utilizzata (es. studio clinico, letteratura, etc.) >*
Fonte dati di costo	*<Indicare la tipologia di fonte utilizzata per la stima del consumo di risorse (es. studio clinico, letteratura, ecc.) e per la relativa valorizzazione (es. tariffari nazionali/regionali, Gazzetta Ufficiale, etc. >*
Assunzioni	*<Indicare sinteticamente le principali assunzioni adottate>*
Risultati	*<Riportare in maniera sintetica i risultati dell'analisi>*
Tipologia di analisi di sensibilità	*<Indicare la tipologia di analisi di sensibilità condotta>*

Appendice 2. Modalità di sviluppo e presentazione delle valutazioni economiche e impatto economico-finanziario – Analisi CEA-CUA

Prospettiva dell'analisi
Popolazione
Medicinale utilizzato come comparatore dell'analisi
Orizzonte temporale
Tasso di sconto
Descrizione del modello
Input del modello

Probabilità di transizione

Dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico
Valori di utilità per stato di salute
Dati di consumo di risorse e di costo
Output del modello
Calibrazione
Risultati dell'analisi
Analisi di sensibilità

Diffusione BIM/CUA a livello nazionale

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

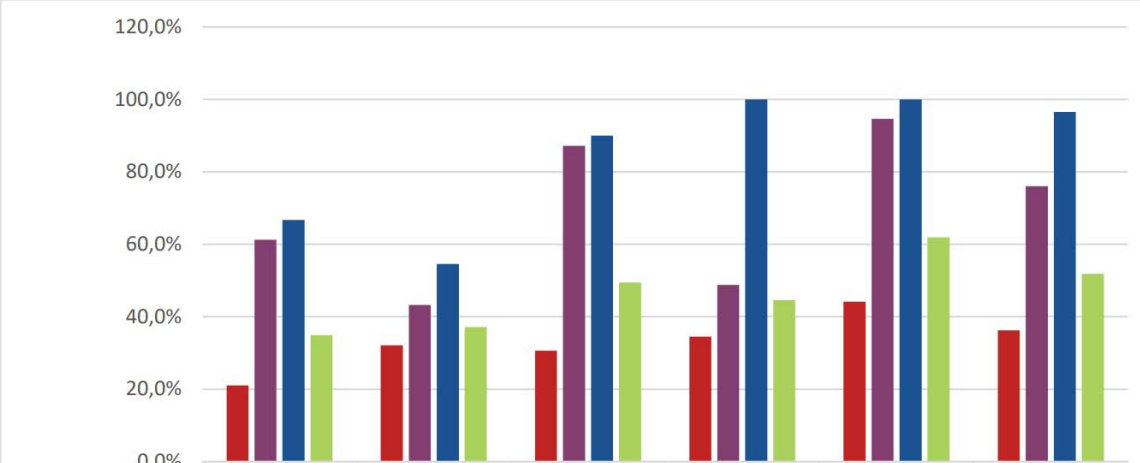
UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE

2022

Report di monitoraggio

Analisi farmacoeconomiche e di impatto sul budget sottomesse ad AIFA nei Dossier di richiesta della rimborsabilità e del prezzo (P&R)

Figura 2. Percentuale di Dossier P&R con presenza di analisi farmacoeconomiche e/o di impatto sul budget sul totale dei Dossier sottomessi ad AIFA nel periodo 2018-2022, per tipologia negoziale.



	2018	2019	2020	2021	2022	Ultimi 3 anni
% Estensioni	21,0%	32,1%	30,6%	34,5%	44,1%	36,2%
% NEC	61,3%	43,2%	87,2%	48,8%	94,6%	76,1%
% Orfani	66,7%	54,5%	90,0%	100,0%	100,0%	96,6%
Ogni tipologia	34,9%	37,1%	49,4%	44,6%	61,9%	51,8%

Appropriatezza terapeutica

Appropriatezza terapeutica ed aspetti economici

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e all'interno delle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Qualsiasi monitoraggio del consumo di medicinali non può prescindere dall'analisi dei profili di appropriatezza d'uso dei medicinali attraverso l'individuazione di indicatori idonei a sintetizzare sia le scelte prescrittive del medico, sia le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente.

- Clinica
- Posologica
- Economica
- Farmacologia
- Comunicativa
- Linee guida

Appropriatezza terapeutica ed aspetti economici

GRHTA
ISSN 2283-5733
Glob Reg Health Technol Assess 2020; 7(1): 101-108
DOI: 10.33393/grhta.2020.2130
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Il *burden economico* dell'inappropriatezza prescrittiva nella gestione dell'osteoartrite in Italia

Eur J Health Econ (2015) 16:65–72
DOI 10.1007/s10198-013-0554-4
ORIGINAL PAPER

Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries

GRHTA
eISSN 2283-5733
Glob Reg Health Technol Assess 2017; 4(1): e175-e186
DOI: 10.5301/grhta.5000267
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Impatto economico dei biosimilari in Italia: passato, presente e futuro di infliximab ed etanercept

Andrea Marcellusi[1-3], Luca Bianchi[4], Antonio Gasbarrini[5], Guido Valesini[6], Francesco Saverio Mennini[1,2]

[1] Economic Evaluation and HTA (CEIS- EEHTA) - Dipartimento IGF, Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy
[2] Istituto di leadership e Managment, Università di Kingston, Londra - UK
[3] Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Ricerche sulla Popolazione e Politiche Sociali (IRPPS), Roma - Italy
[4] Dipartimento di Dermatoogia, Università di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy
[5] Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy
[6] Dipartimento di medicina interna e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma, Roma - Italy

- Clinica
- Posologica
- Economica
- Farmacologia
- Comunicativa
- Linee guida

Appropriatezza terapeutica ed aspetti economici

Economica

Linee guida

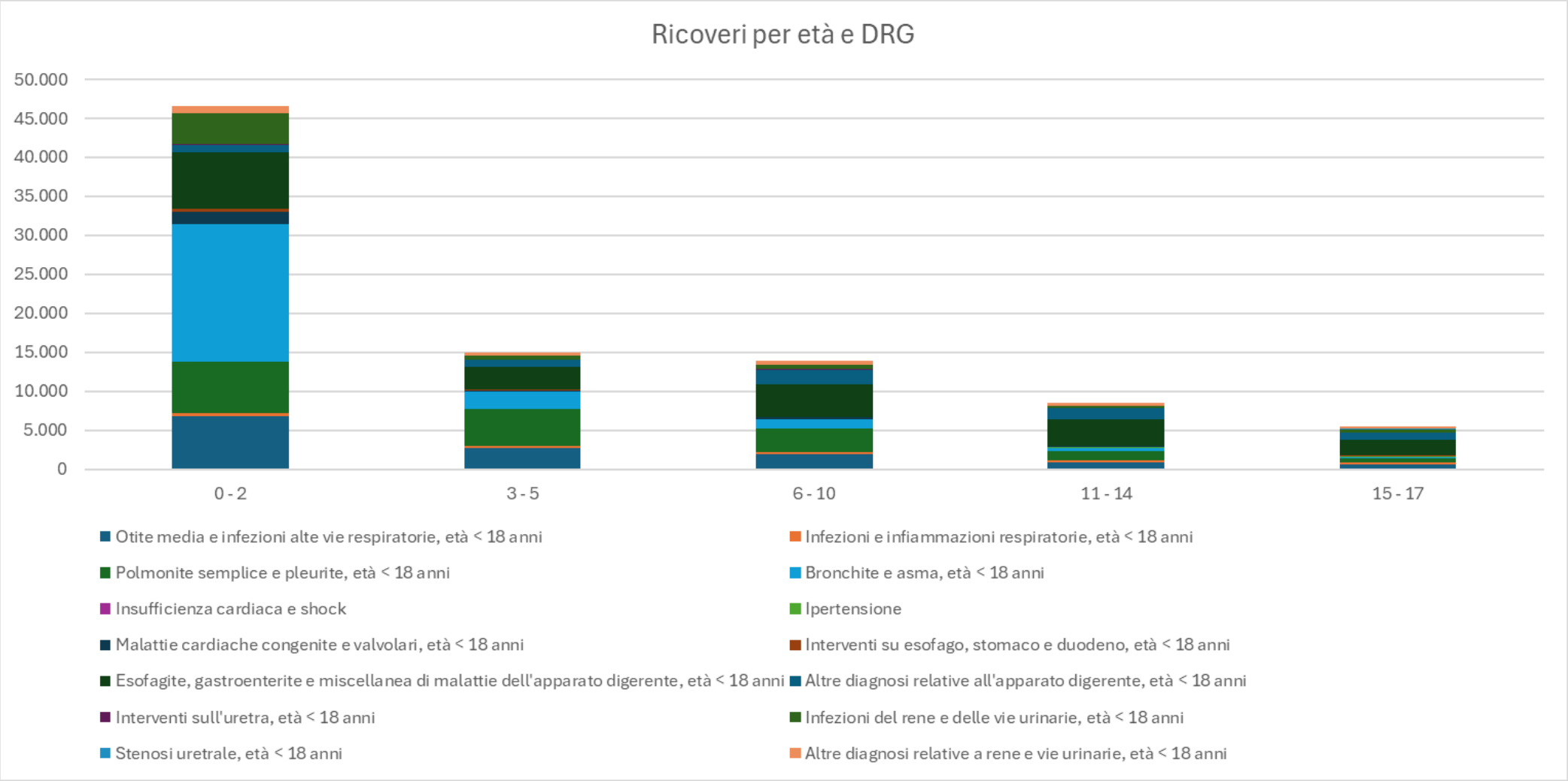
Rischi di inappropriatezza prescritiva in pediatria

- Varicella
- Polmonite
- Infezioni respiratorie
- Rischio disidratazione (disturbi gastrointestinali)
- Patologie renali
- Sindrome di Kawasaki
- Procedure post intervento chirurgico (appendicectomia, tonsillectomia, adenoidectomia)

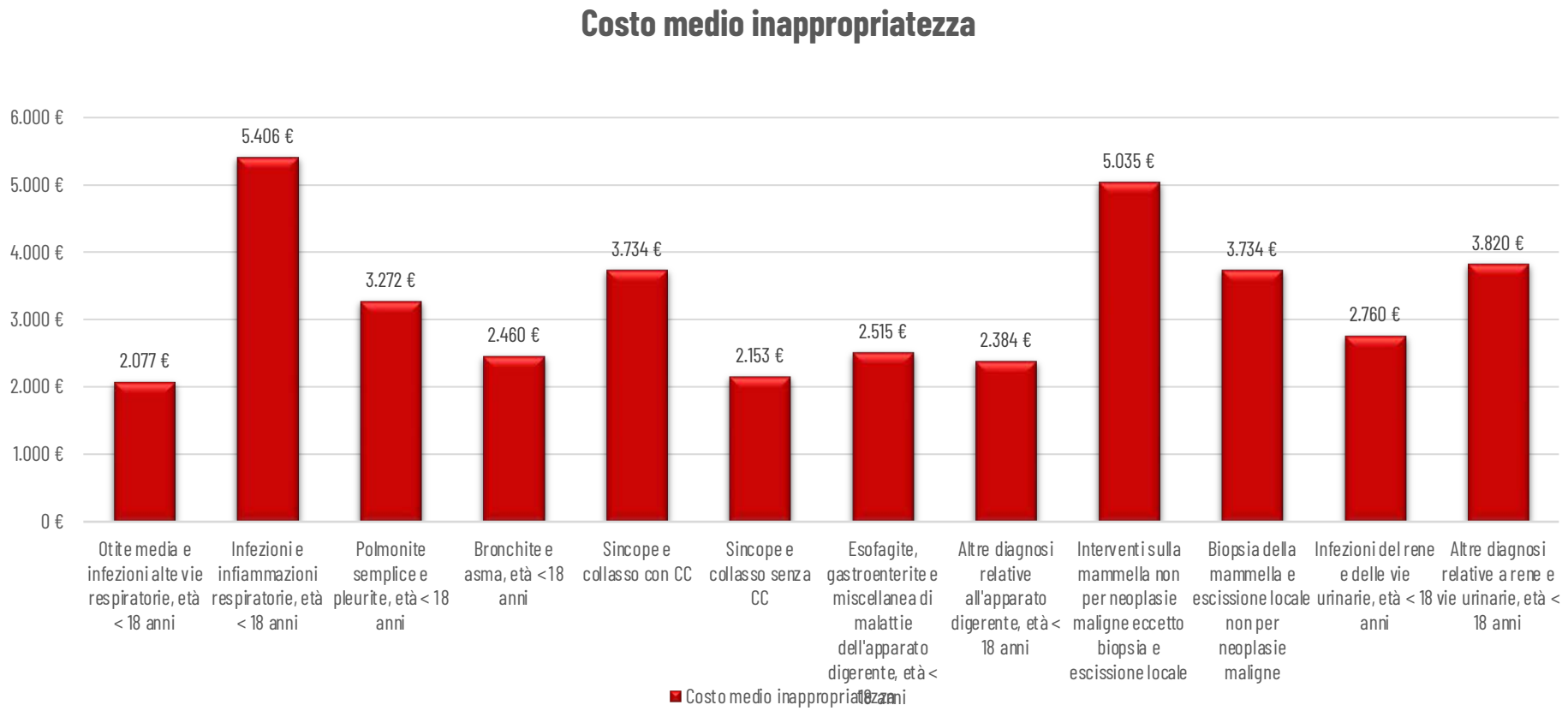
Dati preliminari – soggetti a rischio inappropriatezza

ITALIA 2010-2016 (follow-up 3 anni)	Soggetti
Otite media e infezioni alte vie respiratorie, età < 18 anni	117.169
Infezioni e infiammazioni respiratorie, età < 18 anni	7.771
Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni	120.984
Bronchite e asma, età < 18 anni	166.684
Angina pectoris	70
Sincope e collasso con CC	2.544
Sincope e collasso senza CC	19.586
Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età < 18 anni	223.217
Altre diagnosi relative all'apparato digerente, età < 18 anni	48.580
Mastectomia subtotale per neoplasie maligne senza CC	59
Interventi sulla mammella non per neoplasie maligne eccetto biopsia e escissione locale	1.461
Biopsia della mammella e escissione locale non per neoplasie maligne	1.078
Infezioni del rene e delle vie urinarie, età < 18 anni	45.169
Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età < 18 anni	18.372
Totale	**772.774**

Stratificazione per età



Costo dell'inappropriatezza potenziale



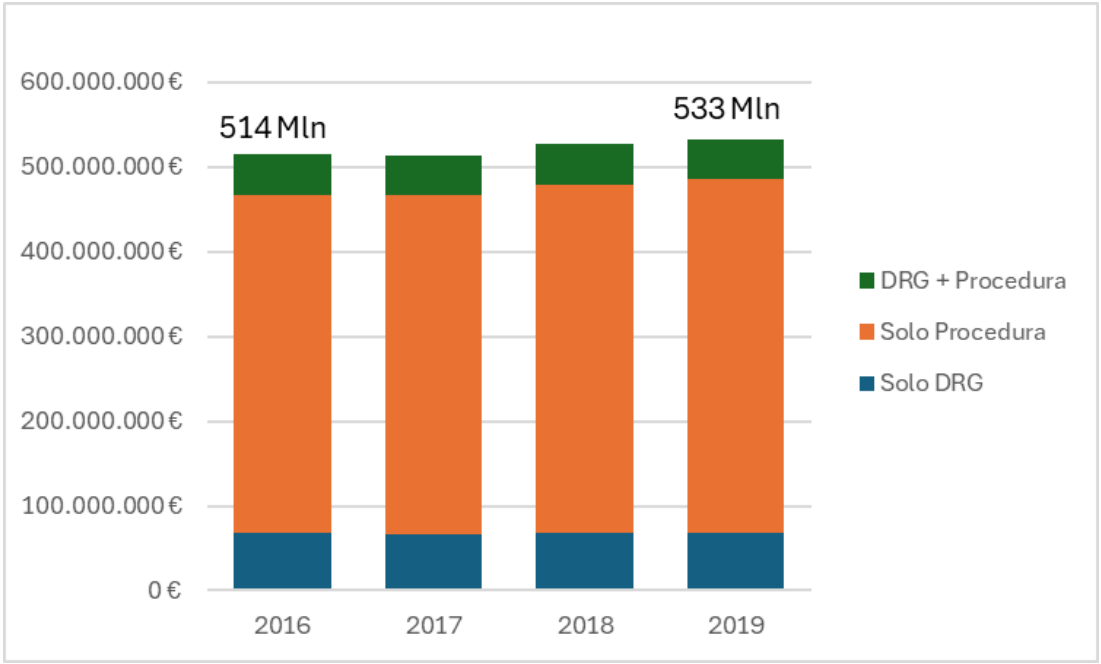
I rischi dell'inappropriatezza nell'adulto

Dimissioni per DRG 174 o 175 o Procedure per sanguinamento - 18+ anni

Anno	Soggetti				Spesa			
	Solo DRG	Solo Procedura	DRG + Procedura	Totale	Solo DRG	Solo Procedura	DRG + Procedura	Totale
2010	28.085	115.910	15.538	156.702	78.521.910 €	404.187.437 €	43.788.802 €	526.498.149 €
2011	26.698	111.952	15.661	151.597	74.940.290 €	396.828.545 €	44.224.597 €	515.993.432 €
2012	25.543	108.027	15.520	146.381	71.645.402 €	406.880.742 €	45.469.521 €	523.995.665 €
2013	25.343	106.741	15.990	145.345	71.022.017 €	404.629.379 €	46.620.231 €	522.271.627 €
2014	24.465	106.449	16.073	144.267	69.054.001 €	404.955.568 €	46.655.662 €	520.665.232 €
2015	23.777	101.871	15.809	138.792	67.199.785 €	400.575.669 €	46.288.087 €	514.063.541 €
2016	23.815	99.644	15.892	136.684	67.855.799 €	399.320.867 €	47.106.975 €	514.283.641 €
2017	23.518	100.110	15.535	136.451	66.834.076 €	400.749.974 €	45.974.314 €	513.558.364 €
2018	23.598	98.008	16.181	134.950	67.601.858 €	411.921.463 €	48.486.618 €	528.009.939 €
2019	**23.416**	**97.352**	**15.419**	**133.435**	**67.582.217 €**	**418.762.536 €**	**46.721.368 €**	**533.066.121 €**

DRG 174/175 EMORRAGIA GASTROINTESTINALE, CON CC/ SENZA CC

Spesa annua per sanguinamento digestivo



Evidenze a supporto

Razionale

L'utilizzo di paracetamolo e ibuprofene/ketoprofene in pediatria è raccomandato a livello internazionale per la gestione di febbre e dolore[1] . Nonostante l'esistenza di numerose Linee Guida sulle modalità di utilizzo (dosaggi, durata del trattamento e scelta del principio attivo[2]) numerosi studi hanno rilevato la persistenza di utilizzi inappropriati di questi farmaci[3,4,5]. Questo pone i pazienti a rischio rispetto l'insorgenza di complicanze legate a possibili reazioni avverse o al prolungamento della durata dei sintomi[6,7].

Alcuni studi, inoltre, hanno evidenziato come in alcuni setting specifici (ie. infezioni delle vie respiratorie, varicella] l'utilizzo di paracetamolo sia consigliabile rispetto a ibuprofene/ketoprofene in ragione del rischio che questi ultimi possano coprire la sintomatologia portando ad un aggravarsi dell'infezione sottostante[8] . L'utilizzo inappropriato dei farmaci, per altro, può rappresentare una criticità anche dal punto di vista economico, prolungando il trattamento, aumentando, in alcuni casi, i ricoveri e generando comunque un impatto sul consumo di risorse a carico del SSN.

Razionale e obiettivi del progetto

Il rapporto OSMED sull'uso dei farmaci in Italia pubblicato del 2022 riporta come negli ultimi sette anni il consumo di farmaci antipiretici sia progressivamente aumentato passando da 16,2 a 25 DDD/1000 abitanti die con una variazione media annuale del 6,4%, ma con un aumento del 20% solo nell'ultimo anno [9]. Il paracetamolo, da solo o in associazione, occupa il primo posto in termini di spesa con 7,01 euro pro capite e di consumi con 11,1 DDD/1000 abitanti die, mentre l'ibuprofene è il secondo principio attivo per consumi (4,1 DDD/1000 abitanti die) e per spesa (4,30 euro), che da solo tiene conto di oltre il 50% di tutti i FANS ed è il farmaco con il più alto costo per giornata di terapia con 2,89 euro.

Metanalisi 2020 febbre/dolore

• Question

Are there differences in the antipyretic, analgesic, and safety profiles of acetaminophen (paracetamol) compared with ibuprofen for the short-term treatment of fever or pain in children younger than 2 years?

• Findings

In this meta-analysis of 19 studies with 241 138 participants, ibuprofen, compared with acetaminophen, was associated with reduced temperature at less than 4 hours and 4 to 24 hours and less pain at 4 to 24 hours. Adverse events were uncommon.

• Meaning

In this study, use of ibuprofen vs acetaminophen for the treatment of fever or pain in children younger than 2 years was associated with reduced temperature and less pain within the first 24 hours of treatment, with equivalent safety.

Meta-Analysis › JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2022398.
doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398.

Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis

Eunicia Tan [1 2], Irene Braithwaite [3], Christopher J D McKinlay [4 5], Stuart R Dalziel [1 6 7]

Affiliations + expand

PMID: 33125495 PMCID: PMC7599455 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398

Metanalisi 2021 febbre

The effects of ibuprofen are similar to acetaminophen even in children with mean age of approximately 5 years. Nevertheless, acetaminophen is safer than ibuprofen, particularly in children approximately 5 years old.

Review > Arch Med Sci. 2021 Aug 22;18(4):965-981. doi: 10.5114/aoms/140875. eCollection 2022.

Effects of acetaminophen and ibuprofen monotherapy in febrile children: a meta-analysis of randomized controlled trials

Ning Kuo [1], Nien-Yin Su [1], Sen-Kuang Hou [1 2], Yi-No Kang [1 3 4 5 6]

Affiliations + expand

PMID: 35832721 PMCID: PMC9267013 DOI: 10.5114/aoms/140875

In total, 26 RCTs (n = 4137) fulfilled eligibility criteria. Pooled estimates demonstrated that acetaminophen led to significantly lower fever resolution rates than ibuprofen did (POR = 0.91, 95% CI: 0.84-0.98; I 2 = 0%) in the subgroup of trials with a mean age of < 2 years. However, the treatment-time interaction model for body temperature demonstrated that the fever resolution effect was mainly from the time factor based on the available data (effect size = -0.20; 95% CI: -0.30 to -0.11; I 2 = 6.9%). Acetaminophen demonstrated lower overall adverse event rates than ibuprofen (POR = 0.71; 95% CI: 0.58-0.87; I 2 = 0%).

Consensus italiana 2021

The expert panels agreed upon identifying specific children's conditions most amenable to paracetamol or ibuprofen. In conclusion, the opinion of the expert panel was that paracetamol is not only more appropriate for children with specific clinical conditions, but it should also be considered, when required/necessary, the first-line treatment for fever and acute mild–moderate pain.

Children (Basel). 2021 Oct; 8(10): 873.
Published online 2021 Sep 30. doi: 10.3390/children8100873
PMCID: PMC8534871
PMID: 34682137

Paracetamol and Ibuprofen in the Treatment of Fever and Acute Mild–Moderate Pain in Children: Italian Experts' Consensus Statements

Mattia Doria,[1] Domenico Careddu,[2] Raffaele Iorio,[3] Alberto Verrotti,[4] Elena Chiappini,[5,6,*] Giulio Michele Barbero,[7] Flavia Ceschin,[8] Laura Dell'Era,[9] Valentina Fabiano,[10] Michele Mencacci,[11] Francesco Carlomagno,[12] Maria Libranti,[13] Teresa Mazzone,[14] and Antonio Vitale[4]

▸ Author information ▸ Article notes ▸ Copyright and License information PMC Disclaimer

Statement 1. *Recommendations for the use of paracetamol and ibuprofen in primary care and emergency settings should overlap (* agreement necessary regardless of the setting).*

Statement 2.*The guidelines suggest that the efficacies of paracetamol and ibuprofen are comparable (* in terms of efficacy, a 15 mg/kg dose of paracetamol overlaps a 10 mg/kg dose of ibuprofen).*

Statement 3.*Paracetamol showcases a good safety profile when used at the recommended dose of 15 mg/kg 4 times/day maximum (**Compared to ibuprofen, at the recommended doses, the liver toxicity of paracetamol is more predictable*)

Statement 4

The use of paracetamol is more appropriate in specific conditions:
***Children at risk of dehydration or dehydrated children and children with varicella, pneumonia, Kawasaki's disease, and coagulation disorders**).*

RSL infezioni respiratorie 2020

In patients aged 3 years and older with acute respiratory infections, ibuprofen is associated with a higher rate of reconsultations with general practitioners than paracetamol

Children with empyema and gastrointestinal bleeding may be more likely to have taken NSAIDs than children without these conditions (two observational studies; very low certainty). The difference in death from all causes and hospitalisation for renal failure and anaphylaxis between children with fever receiving ibuprofen versus paracetamol is likely to be less than 1 per 10 000 (1 RCT; moderate/high certainty).

Reconsultations with new/unresolved symptoms or complications were documented in 12% of those advised to take paracetamol, 20% of those advised to take ibuprofen (adjusted risk ratio 1.67, 1.12 to 2.38), and 17% of those advised to take the combination (1.49, 0.98 to 2.18)

› BMJ Open. 2020 Nov 19;10(11):e040990. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040990.

Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with viral respiratory infections: rapid systematic review

Peter von Philipsborn [1 2], Renke Biallas [3 2], Jacob Burns [3 2], Simon Drees [4], Karin Geffert [3 2], Ani Movsisyan [3 2], Lisa Maria Pfadenhauer [3 2], Kerstin Sell [3 2], Brigitte Strahwald [3 2], Jan M Stratil [3 2], Eva Rehfuess [3 2]

Affiliations + expand

PMID: 33444207 PMCID: PMC7678345 DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040990

FANS e rischio empyema: evidenze da studi real-world

Clinical Trial > J Pediatr. 2016 Aug:175:47-53.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.025. Epub 2016 Jun 20.

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study

Muriel Le Bourgeois [1], Agnès Ferroni [2], Marianne Leruez-Ville [2], Emmanuelle Varon [3], Caroline Thumerelle [4], François Brémont [5], Michael J Fayon [6], Christophe Delacourt [7], Caroline Ligier [8], Laurence Watier [8], Didier Guillemot [9];
Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 27339249 PMCID: PMC7094675 DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.025

> Clin Infect Dis. 2002 Feb 15;34(4):434-40. doi: 10.1086/338460. Epub 2002 Jan 3.

An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations

Carrie L Byington [1], LaShonda Y Spencer, Timothy A Johnson, Andrew T Pavia, Daniel Allen, Edward O Mason, Sheldon Kaplan, Karen C Carroll, Judy A Daly, John C Christenson, Matthew H Samore

Affiliations + expand

PMID: 11797168 DOI: 10.1086/338460

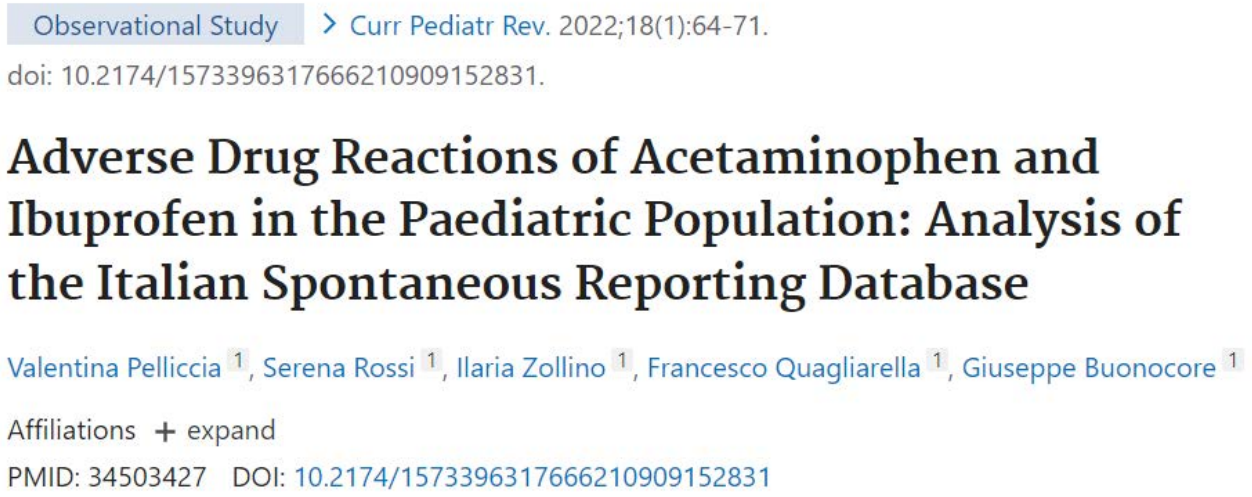
- In età pediatrica, l'uso di FANS nei primi giorni di infezione virale è stato associato a un rischio significativamente aumentato di empiema.
- Nello studio Le Bourgeois et al., J Pediatr 2016, i bambini esposti a FANS avevano un rischio quasi triplo di sviluppare empiema (aOR 2.79; p = .004).L'assunzione di antibiotici si è dimostrata invece protettiva (aOR 0.32), suggerendo un'interazione farmacologica rilevante.

Analogamente, uno studio statunitense (Byington et al., CID 2002) ha evidenziato una correlazione tra ibuprofene, varicella e incremento dell'incidenza ospedaliera di empiema.

Studio osservazionale ADR 2022

Children aged 2 to 11 are more frequently affected by ADRs than infants and adolescents. **The risk of gastrointestinal and renal side effects is significantly higher with ibuprofen**. Hepatobiliary side effects are more frequently linked to acetaminophen. Potentially fatal ADRs have been reported sporadically for both drugs.

- Acetaminophen ADRs in pediatric populations were 15% of cases, with more frequent involvement of skin and soft tissue (54.36%) and gastrointestinal apparatus (44.09%); liver dysfunction accounts for 5.67%



Observational Study > Curr Pediatr Rev. 2022;18(1):64-71.

doi: 10.2174/1573396317666210909152831.

Adverse Drug Reactions of Acetaminophen and Ibuprofen in the Paediatric Population: Analysis of the Italian Spontaneous Reporting Database

Valentina Pelliccia [1], Serena Rossi [1], Ilaria Zollino [1], Francesco Quagliarella [1], Giuseppe Buonocore [1]

Affiliations + expand

PMID: 34503427 DOI: 10.2174/1573396317666210909152831

PRAC's recommendations 2020

• The European Medicines Agency's pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) has recommended updating the product information for drugs containing ibuprofen and ketoprofen to warn that they can mask the symptoms of infection.

• Such masking can delay treatment and worsen outcomes and has been observed in bacterial community acquired pneumonia and bacterial complications to varicella (chickenpox)

PRAC's latest recommendations were made after a review of the safety of the drugs containing ibuprofen and ketoprofen, which began in May 2019. The review was prompted by the findings of a survey by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety, which suggested that infection with varicella and some bacterial infections could be made worse by these drugs. The committee reviewed data in the literature, analysed spontaneous reports, and consulted with relevant experts at the European Medicines Agency

Studio osservazionale 2023

We found that dosing errors were frequent in paracetamol and midazolam. As paracetamol was by far the most frequently prescribed drug, it is not surprising that it is also at the top of the table in terms of dosing errors.

13 of the 24 PHE that occurred in paracetamol prescriptions were dosing errors (PCNE 3).

Underdosing errors (PCNE 3.1) were observed most frequently with paracetamol (pain treatment) and midazolam (seizures emergency treatment).

Overdosing errors (PCNE 3.2) were observed most frequently with paracetamol (pain/fever treatment).

› Drugs Real World Outcomes. 2023 Dec;10(4):619-629. doi: 10.1007/s40801-023-00392-0. Epub 2023 Oct 13.

Prescribing Patterns in Pediatric General Wards and Their Association with Prescribing Errors: A Retrospective Observational Study

Aylin N Satir [1], Miriam Pfiffner [2], Christoph R Meier [3], Angela Caduff Good [2]

Affiliations + expand

PMID: 37831373 PMCID: PMC10730493 DOI: 10.1007/s40801-023-00392-0

FULL TEXT LINKS

SpringerLink FULL-TEXT ARTICLE

FREE Full text PMC

ACTIONS

Cite

Collections

Studio osservazionale 2024

We found that dosing errors were frequent in paracetamol and midazolam. As paracetamol was by far the most frequently prescribed drug, it is not surprising that it is also at the top of the table in terms of dosing errors.

There was an increase in hospital admission/death for acute NSAID prescriptions (RR 2.73, 95% CI 2.10 to 3.56) and repeated NSAID prescriptions (6.47, 4.46-9.39) in RTI patients, and for acute NSAID prescriptions for UTI (RR 3.03; 1.92 to 4.76).

Practice-level analysis, controlling for practice population characteristics, found that for each percentage point increase in NSAID prescription, the percentages of hospital admission/death within 30 days increased by 0.32 percentage points (95% CI 0.16 to 0.47).

BMJ Open. 2024 Jan 3;14(1):e077365. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077365.

NSAID prescribing and adverse outcomes in common infections: a population-based cohort study

Beth Stuart [1 2], Roderick Venekamp [3], Hilda Hounkpatin [2], Sam Wilding [4], Michael Moore [2], Paul Little [2], Martin C Gulliford [5]

Affiliations + expand

PMID: 38171621 PMCID: PMC10773344 DOI: 10.1136/bmjopen-2023-077365

FULL TEXT LINKS

BMJ Free Full Text

FREE Full text PMC

ACTIONS

Cite

Collections

In this non-randomised study, prescription of NSAIDs at consultations for RTI or UTIs in primary care is infrequent but may be associated with increased risk of hospital admission.

FANS in infezioni respiratorie: rischio clinico ed economico

Secondo Voiriot et al., CHEST 2011, l'uso di FANS nei primi giorni di polmonite acquisita in comunità (CAP) è correlato a una maggiore incidenza di:

- **empiema,**
- **ascessi,**
- **necrosi polmonare.**

• Meccanismo ipotizzato: mascheramento dei sintomi (febbre, dolore) → ritardo nella diagnosi → peggioramento del quadro clinico.

• Odds ratio complicanze pleuropolmonari: OR 8.1 (CI 2.3–28).

› Chest. 2011 Feb;139(2):387-394. doi: 10.1378/chest.09-3102. Epub 2010 Aug 19.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia

Guillaume Voiriot [1], Sandra Dury [1], Antoine Parrot [1], Charles Mayaud [2], Muriel Fartoukh [3]

Affiliations + expand

PMID: 20724739 DOI: 10.1378/chest.09-3102

Dall'inappropriatezza al costo evitabile

Le complicanze si traducono in costi aggiuntivi per il SSN:

- aumento delle giornate di degenza,
- consumo di antibiotici,
- accessi ripetuti in PS,
- uso di imaging e consulenze specialistiche.

• Garantire la prescrizione appropriata non è solo una scelta clinica, ma anche un'azione economicamente sostenibile.
• L'utilizzo inappropriato di FANS, specie in contesto virale, può generare complicanze evitabili: ricoveri, indagini diagnostiche, terapie intensive.

Conclusioni

- Appropriatezza come strumento di sostenibilità
- Aspetti economici a supporto delle decisioni cliniche
- Raccogliere dati per informare

Grazie per l'attenzione e felicissimo di supportare le iniziative del dipartimento

andrea.marcellusi@unimi.it