Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale Volume 7 • Numero 2 • Giugno 2015

RASSEGNE

Gestione del paziente diabetico: nuovo algoritmo aifa e nuove linee guida ADA

Profilo rischio-beneficio dei bifosfonati: revisione delle evidenze e nuove indicazioni EMA

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Periodicità Trimestrale - Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento Postale

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Periodico trimestrale
Reg. Trib. N. 506
del 15.09.2008
ISSN 2279-9168

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Redazione
Manuela Casula
Elena Loggia

© 2014 by
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale Volume 7 • Numero 2 • Giugno 2015

Sommario

▶ RASSEGNE

Gestione del paziente diabetico: nuovo algoritmo AIFA e nuove linee guida ADA
Antonio C. Bossi 5

Profilo rischio-beneficio dei bifosfonati: revisione delle evidenze e nuove indicazioni EMA
Manuela Casula, Valentina Lodrini, Elena Tragni 15

▶ SELEZIONE DALLA LETTERATURA
- **Rischio-beneficio di diacereina per il trattamento dell'osteoartrite**
- **Farmacogenetica ed effetti analgesici degli antidepressivi nella gestione del dolore cronico**
- **Valutazione delle politiche a favore dei farmaci generici**

Elena Tragni, Manuela Casula 31

▶ ANGOLO DEL MASTER 37

Editor in Chief
Alberico L. CATAPANO
Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale
Vincenzo ATELLA
Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Claudio BORGHI
Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università degli Studi di Bologna
Ovidio BRIGNOLI
Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina
Francesco CIPOLLONE
Centro Studi di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara
Giovanni CORRAO
Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca
Romano DANESI
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa
Gianfranco DE CARLI
GDC - Pharmaservices
Renato FELLIN
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara
Ettore NOVELLINO
Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II
Francesco ROSSI
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli
Elena TRAGNI
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano
Mauro VENEGONI
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

Il secondo numero dell'anno 2015 della nostra rivista vi propone due interessanti rassegne.

Nella prima, Bossi descrive e discute il nuovo algoritmo realizzato dall'AIFA in collaborazione con la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) per la gestione del diabete mellito di tipo 2, in grado di definire il percorso logico ottimale per la definizione di una terapia personalizzata.

Nella seconda rassegna, Casula et al. presentano le evidenze dalla letteratura a supporto della definizione del profilo rischio/beneficio della classe dei bifosfonati, farmaci di ampio utilizzo nella pratica clinica, anche alla luce delle recenti valutazioni effettuate dalle Autorità regolatorie nazionali ed internazionali.

Come di consueto, la rivista ospita le tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il lavoro presentato in questo numero, svolto presso l'unità di farmacovigilanza globale della Pfizer, aveva l'obiettivo di descrivere l'evoluzione dello PSUR (Periodic Safety Update Report) verso il PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report), evidenziando le differenze più rilevanti tra i due documenti e sottolineando i benefici del PBRER.

Vengono inoltre presentati gli *abstract* dei manoscritti di tutti gli studenti dell'ultima edizione del Master (a.a. 2013-2014, terminata a marzo 2015), che descrivono i risultati ottenuti nell'ambito del periodo di tirocinio formativo presso strutture pubbliche e private.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

RASSEGNA

GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO: NUOVO ALGORITMO AIFA E NUOVE LINEE GUIDA ADA

Diabetes management according to novel AIFA algorithm and ADA guidelines

Antonio C. Bossi

Unità Operativa Malattie Metaboliche e Diabetologia. Azienda Ospedaliera Treviglio, BG.

Keywords
Diabetes mellitus
Italian Medicines Agency algorithm
American Diabetes Association guidelines
antidiabetic drugs

Abstract
The Italian Medicines Agency (AIFA) is the national authority responsible for drugs regulation in Italy. In accordance with the mission of the agency (to promote independent information and to support cultural activities aiming at a correct use of medicines), and in accordance with the Italian scientific societies of diabetes (AMD: Italian Association of Clinical Diabetologists; SID: Italian Diabetes Society) an AIFA algorithm to manage Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) was recently proposed. It provides information on therapeutic choices, promoting appropriateness of prescriptions and education for health professionals. This paper explores the web-tool and its three branches, each with proper decision trees: identification of glycemic (HbA1c) target; treatment options (with metformin as first choice); therapy for patients who cannot be treated with metformin. Thereafter, 2015 American Diabetes Association's (ADA's) "Standards of Medical Care in Diabetes" are evaluated. Education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, immunization: they all are considered to be the foundations of care. Glycemic targets and HbA1c goals are intended to reduce microvascular complications of diabetes, and, if implemented soon after the diagnosis of diabetes, may be associated with long-term reduction in macrovascular disease. Peculiar attention is to be paid to hypoglycemia, as well as to the existence of advanced chronic complications, extensive comorbid conditions, long-standing diabetes, or limited life expectancy: in these cases, less stringent HbA1c goals may be more appropriate. Therapeutic algorithms for diabetes are well elucidated. Blood pressure control, dyslipidemia management, and antiplatelet treatments are summarized. Nephropathy, retinopathy, neuropathy, and foot care require prevention, appropriate diagnosis, and correct treatment. Specific sections are devoted to older adults, children and adolescents with diabetes. A new section related to pregnancy and diabetes was added. Finally, recommendations for diabetes care in the hospital are detailed, considering that clear diabetes management instructions should be provided at discharge.

Introduzione

Da fine gennaio 2015 è disponibile, sul portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Pillole dal Mondo n.696), il nuovo algoritmo realizzato dall'AIFA stessa in collaborazione con la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) per la gestione del diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Si tratta di un innovativo sistema online, disponibile ad accesso libero nella sezione "Percorsi Decisionali dei Farmaci", in grado di definire il percorso logico ottimale per la definizione della terapia personalizzata per il trattamento di questa patologia [1]. Al fine di ridurre la mortalità e l'incidenza di complicanze (acute e croniche della malattia diabetica), è stato raccolto l'invito formulato dalle principali Società Scientifiche internazionali per un approccio individualizzato al trattamento del T2DM, sia in termini di obiettivi glicemici (valore di emoglobina glicata, HbA1c, da raggiungere e mantenere nel tempo), che di opzioni terapeutiche. In questi ultimi anni la ricerca farmacologica ha messo a disposizione dei medici nuove classi di farmaci anti-iperglicemizzanti, anche di costo elevato, per cui AIFA, in qualità di ente regolatore, ha ritenuto opportuno proporre agli operatori

Corrispondenza: Antonio C. Bossi. P.le Ospedale, 1 – 24047 Treviglio (Bg).
antonio_bossi@ospedale.treviglio.bg.it

sanitari e ai pazienti una "guida" all'approccio terapeutico individuale. Obiettivo dichiarato è quello di armonizzare le più recenti evidenze scientifiche con la necessaria appropriatezza prescrittiva nel rispetto della rimborsabilità sostenibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

L'algoritmo AIFA

Struttura decisionale e suggerimenti per una corretta scelta terapeutica.

L'algoritmo si divide in tre sezioni (**Figura 1**): la prima è dedicata ad individuare l'obiettivo glicemico attuale del paziente, le altre orientano la scelta della terapia. Per misurare il target glicemico è necessario verificare la percentuale di HbA1c (valore che riflette i valori di glicemia degli ultimi mesi e consente di prevedere eventuali complicanze micro- e macrovascolari del diabete). Selezionando tale opzione si apre un "albero decisionale" dicotomico (**Figura 2**) che permette la personalizzazione dell'obiettivo da raggiungere. Si parte dal presupposto che livelli ottimali di HbA1c (<7% o 53 mmol/mol) hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica). Si considera che con il buon controllo, mantenuto sin dalla diagnosi, si riescono a ridurre anche le complicanze macroangiopatiche (patologie vascolari coronariche, carotidee, cerebrali, arteriose periferiche). Pertanto l'algoritmo propone tale obiettivo per la maggior parte dei pazienti adulti con

Figura 1
Suddivisione in 3 sezioni dell'algoritmo decisionale per la terapia del diabete mellito tipo 2 [1]

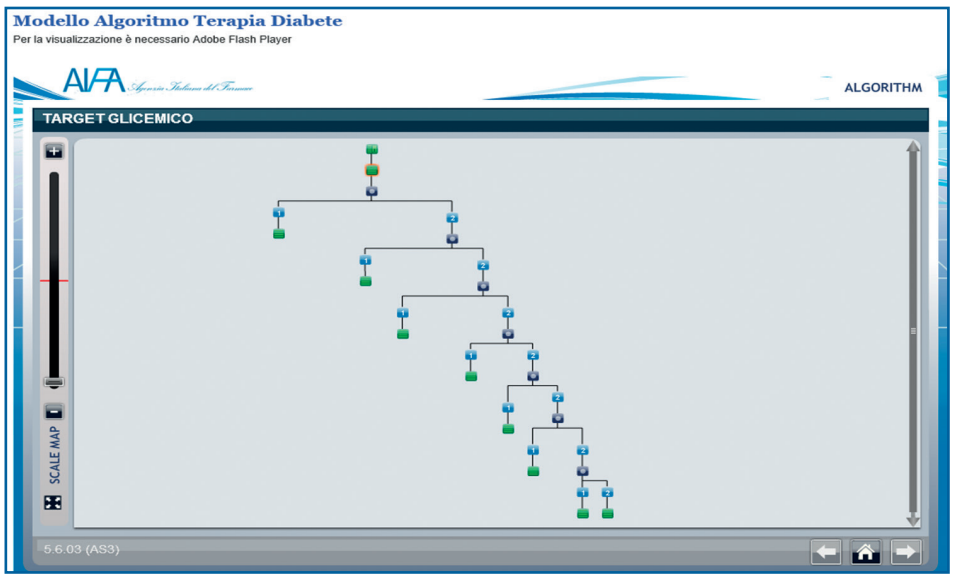


Figura 2
Albero decisionale dicotomico per l'individuazione del target glicemico personalizzato [1]

T2DM senza comorbidità macrovascolari, senza deficit cognitivi, né disagio sociale o non autosufficienti, non disabili e senza elementi di fragilità. Soggetti più giovani, con diagnosi recente di T2DM, basso rischio di ipoglicemie e assenza di patologie cardiovascolari potrebbero avere come obiettivo una HbA1c <6,5% (48 mmol/mol), mentre livelli di HbA1c meno stringenti (ad esempio <8%), unitamente all'obiettivo essenziale di evitare le ipoglicemie, sono consigliati nei pazienti più anziani, fragili e con malattia avanzata o complicata. Viene infine precisato che il target glicemico, oltre a differenziarsi a seconda dei pazienti, deve essere riconsiderato nel corso del tempo anche nel singolo individuo con T2DM.

Stile di vita salutare

L'importanza delle corrette abitudini alimentari e della regolare attività fisica.

La proposta iniziale richiama la necessità di una modifica e del mantenimento di uno stile di vita salutare: si sottolinea che le corrette abitudini alimentari, un regolare esercizio fisico e il controllo del peso corporeo sono alla base dell'approccio terapeutico del T2DM. A questo proposito è possibile scaricare, mediante apposito link, l'opuscolo "La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito" prodotto dal gruppo si studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e Diabete" nell'ambito delle "Raccomandazioni nutrizionali 2013-2014" [2]. Si tratta di un documento completo ed esaustivo che affronta in maniera molto completa le problematiche alimentari, con capitoli dedicati al bilancio energetico, al calcolo del fabbisogno calorico, alla suddivisione in macronutrienti, micronutrienti, fibre, alcol e minerali. Vengono affrontati anche temi specifici (la nutrizione del paziente diabetico in ospedale, le scelte per il diabetico anziano o per pazienti non europei). Sono associate anche interessanti appendici di consultazione (la termogenesi non associabile ad esercizio fisico; l'evoluzione dei consumi alimentari in Italia; la Dieta Mediterranea; la dieta per il diabetico con malattia celiaca; i valori giornalieri di riferimento; gli alimenti "per diabetici" e i nutraceutici; gli effetti delle diete iperproteiche). Viene anche reso disponibile, mediante altro specifico link, il riassunto della posizione congiunta su esercizio fisico e diabete espressa dall'Associazione Americana di Medicina dello Sport e dall'Associazione Americana del Diabete [3]. Questo documento sintetizza i benefici che una attività fisica può apportare al controllo metabolico, ma affronta anche le cautele che devono essere prese in considerazione per pazienti con complicanze croniche evolutive della malattia, fornendo livelli di evidenza secondo gli schemi utilizzati per la stesura di linee guida.

Le opzioni terapeutiche: gli alberi decisionali

Come effettuare una scelta terapeutica personalizzata

La scelta di quale terapia intraprendere (**Figura 3**) va quindi orientata alle caratteristiche del paziente con il quale è opportuno condividere la decisione terapeutica, al fine di migliorare il più possibile l'aderenza al trattamento. Infatti, secondo i dati dell'Osservatorio AIFA sull'impiego dei medicinali (OsMed) [4] relativi al periodo gennaio-settembre 2014, il 61,7% dei pazienti italiani affetti da T2DM ha seguito correttamente le terapie assegnate. Le proposte terapeutiche sono sviluppate per pazienti con neo diagnosi e/o non ancora in trattamento farmacologico; tuttavia è possibile utilizzare l'algoritmo anche nel caso di pazienti già in terapia ipoglicemizzante, accedendo direttamente al punto relativo al trattamento in atto. Il passaggio ad ogni step successivo dell'algoritmo è previsto qualora il target desiderato di HbA1c non sia stato raggiunto alla dose massima tollerata della terapia assunta. Ovviamente, il sistema può anche essere percorso al contrario nel caso in cui le mutate condizioni cliniche suggeriscano una riduzione della posologia attuale.

Farmaco di prima scelta è la metformina, indipendentemente dal peso corporeo del paziente, perché presenta ridotto rischio di indurre ipoglicemie, adeguata efficacia nel tempo (*durability*), riconosciuta sicurezza cardiovascolare e basso costo. Qualora non si raggiunga il valore d HbA1c desiderato si forniscono diverse opzioni, ben riassunte in 2 tabelle schematiche [5]. In esse vengono riepilogate le famiglie di farmaci disponibili (sulfoniluree e repaglinide; inibitori DPP-IV; acarbosio; pioglitazone; agonisti GLP-1R; insulina basale) indicandone i vantaggi e gli svantaggi, con riferimento anche al costo diretto. Si sottolinea l'importanza di una personalizzazione della scelta terapeutica in base a eventuali comorbilità, alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente, tenendo conto proprio dei vantaggi e degli svantaggi che i singoli farmaci

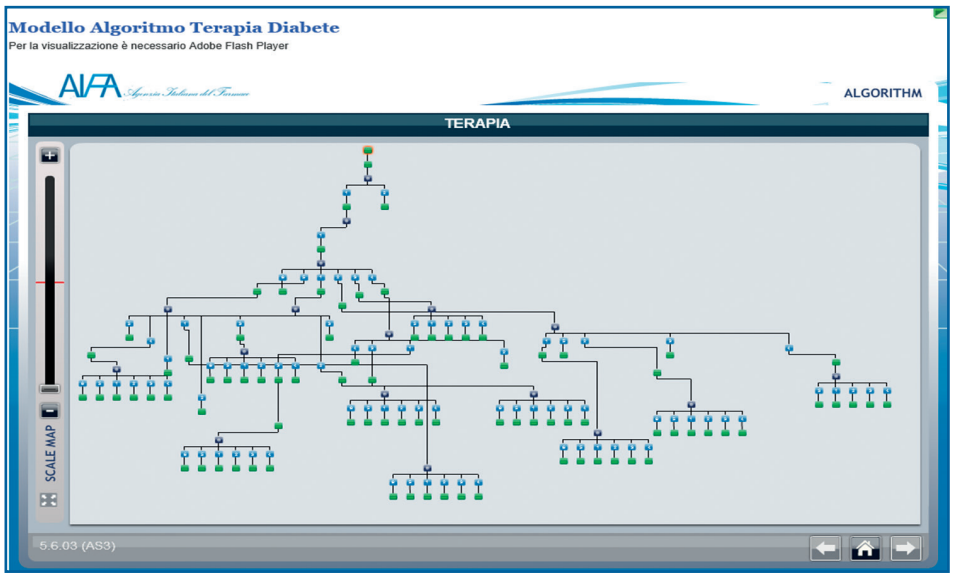


Figura 3
Albero decisionale complesso per pazienti che utilizzano metformina come farmaco di prima scelta [1]

possono presentare. Con onestà scientifica, si ricordano le problematiche legate alle ipoglicemie, all'insufficienza renale, alla presenza di neuropatia autonomica, al problema del peso corporeo, al grado di scompenso metabolico di partenza. E' presente un link che ricorda le condizioni di rimborsabilità delle incretine. Successivamente, l'algoritmo presenta le varie opzioni di associazione di 3 principi attivi (triplice terapia), permettendo di scaricare (ad ogni diversa pagina) le tabelle di associabilità, con vantaggi, svantaggi e costi. Proponendo la terapia insulinica multi-iniettiva si fa diretto riferimento agli standard italiani per la cura del diabete mellito, elaborati da AMD e SID nel 2014, fornendo il link diretto per la loro consultazione [6]. L'algoritmo, infatti, sottolinea come l'impostazione di regimi complessi di terapia insulinica presupponga l'educazione del paziente alla corretta somministrazione di insulina, alla titolazione del dosaggio e a un automonitoraggio glicemico più strutturato: argomenti che vanno al di là degli obiettivi dell'algoritmo stesso. L'individuazione del trattamento è possibile anche in presenza di pazienti eventualmente intolleranti o che presentino controindicazioni associate all'uso della metformina, il farmaco di scelta per la cura del T2DM (**Figura 4**). Entrando in questa sezione si affronta un complesso albero decisionale che ripropone, all'inizio, l'importanza delle abitudini comportamentali, con disponibilità di scaricare i documenti citati per la precedente sezione [2,3]. Si può ac-

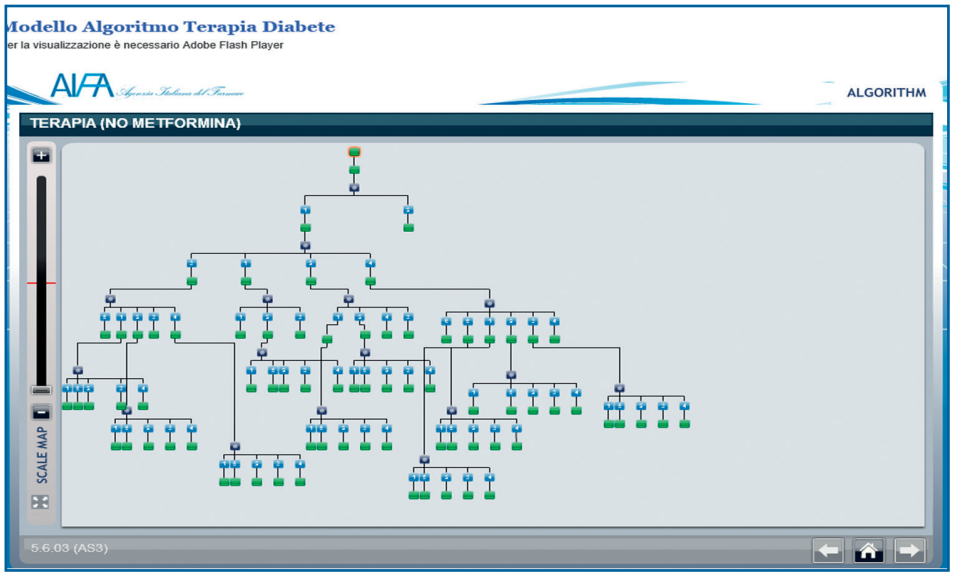


Figura 4
Albero decisionale complesso per pazienti che non utilizzano metformina come farmaco di prima scelta [1]

cedere poi all'opzione della terapia orale (con annessa tabella dei farmaci disponibili ad esclusione, ovviamente, della metformina); quindi, come nella sezione basata sulla metformina come prima scelta, vengono via via proposte le possibili associazioni in duplice e in triplice terapia, con rinvio agli standard AMD-SID per gli schemi insulinici più complessi. E' interessante sottolineare come sia possibile accedere ai vari "nodi" dell'algoritmo anche dalla "mappa" dell'algoritmo stesso: il link automatico apre inizialmente un banner che ricorda la pagina a cui è possibile accedere; cliccando sul riferimento prescelto, quindi, si può giungere al livello di percorso ritenuto adatto alla scelta che si intende operare per quel determinato paziente.

Le nuove linee guida per la cura del diabete dell'American Diabetes Association (ADA)

Storico passaggio da "raccomandazioni cliniche pratiche" a "standard di cura"

Da quest'anno, la pubblicazione di riferimento per la cura del diabete, a cura dell'ADA, ha cambiato nome, ma continua a riassumere le raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza per la miglior cura della malattia diabetica [7]. Nell'introduzione si ricorda che le indicazioni intendono fornire a medici, pazienti, ricercatori e "pagatori" (coloro che concorrono a far fronte alle spese sostenute per la cura del diabete, come enti, assicurazioni o privati) le indicazioni per una adeguata cura della malattia diabetica, gli obiettivi da raggiungere, gli strumenti per valutare la qualità della cura stessa. Gli standard non precludono il giudizio medico e devono essere applicati nel contesto di un sistema clinico d'eccellenza, con aggiustamenti personalizzati in relazione alle preferenze e alle comorbilità del paziente. Sebbene possa essere considerato un singolo documento, è stato suddiviso in 14 sezioni, per meglio sottolineare altrettante aree di particolare interesse. Il capitolo introduttivo è sempre dedicato alle strategie per migliorare la qualità di cura del diabete, sottolineando la centralità del paziente, la cronicità della malattia, la necessità di sviluppare politiche di supporto attivo per migliorare la qualità di vita dei soggetti con diabete. Il capitolo della classificazione del diabete registra il diabete mellito tipo 1 (T1DM) dovuto a distruzione delle beta-cellule pancreatiche; il T2DM (legato a un progressivo difetto della secrezione di insulina, sulla base di una resistenza all'azione dell'insulina stessa); il diabete gestazionale (GDM); altri tipo di diabete, come il MODY (*maturity-onset diabetes of the young*); oppure le forme legate a malattie del pancreas esocrino (es.: fibrosi cistica) o causate da farmaci (es.: terapie anti-retrovirali per HIV). Si conferma la possibilità di giungere alla diagnosi basandosi sul valore di HbA1c o della glicemia basale (FPG, *fasting plasma glucose*), così come della glicemia dopo 2 ore da una curva da carico orale di glucosio 75 gr. (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Si pone sempre attenzione sulle varie categorie di persone "asintomatiche" a rischio di sviluppare diabete (come i soggetti sedentari, sovrappeso, con familiarità o appartenenti a etnie ad elevato rischio), senza dimenticare le donne che hanno avuto un bimbo macrosomico o con GDM, i soggetti ipertesi, dislipidemici, con valori di HbA1c compresi fra 5,7 e 6,4% o con glicemie non rientranti nella norma (IFG, *impaired fasting glucose*; IGT, *impaired glucose tolerance*). Si sottolinea però che, trattandosi di variabili biologiche, il rischio è continuo. Già in questa sezione si pone l'accento sul GDM, sull'importanza di effettuare una appropriata valutazione delle gestanti, senza dimenticare di sottoporre a controllo anche le donne con GDM dopo 6-12 settimane dal parto per un eventuale T2DM persistente. Relativamente al T1DM si rammenta la possibilità di coesistenza di altre patologie autoimmuni (celiachia, disfunzioni tiroidee). La valutazione medica iniziale del soggetto portatore di diabete mellito deve essere completa ed esaustiva, portando a classificare il diabete stesso, a riconoscere eventuali complicanze, a trattare adeguatamente il diabete e le altre co-patologie o altri fattori di rischio. L'anamnesi, la visita clinica completa, gli esami di laboratorio, l'accesso a consulenti esterni: tutto deve essere orientato alla miglior comprensione della malattia per giungere al trattamento più appropriato.

Educazione, corretta alimentazione, attività fisica

I pilastri della terapia

Fondamentali per la cura del paziente sono le indicazioni per un corretto stile di vita: queste proposte sono richiamate più volte, in varie sezioni degli "Standard", proprio per sottolinearne la centralità e la necessità che il paziente collabori attivamente alla propria cura. Quest'anno il capitolo dell'attività fisica è stato ulteriormente rivisto, ag-

giungendo la raccomandazione di limitare il tempo in cui si rimane seduti: in caso di sedentarietà che supera i 90 minuti, ci si deve alzare per fare movimento. Nell'ambito dell'educazione, poi, trova un ruolo particolare l'automonitoraggio (DSME, *diabetes self-management education*) e la terapia medica nutrizionale (MNT, *medical nutrition therapy*). Per quest'ultima, non esiste una regola valida per tutti, ma è necessario un approccio individualizzato. Oltre a questi argomenti, si pone enfasi alla cessazione del fumo, all'attenzione allo stato psicosociale del paziente e ad un corretto programma di immunizzazione vaccinale. Per prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete tipo 2 vengono sottolineate le possibilità offerte dalle modificazioni dello stile di vita e dalla terapia farmacologica. Tra i medicinali che hanno dimostrato efficacia sono ricordati la metformina, gli inibitori dell'α-glulcosidasi, l'orlistat e i tiazolidinedioni.

Obiettivi di glicemia e HbA1c

Efficacia con ragionevole prudenza

I nuovi target per le glicemie prima dei pasti sono stati portati a 80-130 mg/dL (rispetto ai precedenti 70-130 mg/dL) per non rischiare eccessiva aggressività terapeutica e per meglio adeguarsi ai corrispettivi livelli di HbA1c consigliati. I valori massimi di glicemia post-prandiale ottimali non dovrebbero superare i 180 mg/dL (utilizzando l'automonitoraggio capillare). È dimostrato che un valore di HbA1c inferiore al 7% (53 mmol/mol) è in grado di ridurre le complicanze microvascolari del diabete. Se tale compenso è ottenuto subito dopo la diagnosi, si possono ottenere riduzioni anche delle complicanze macrovascolari nel tempo. Obiettivi più rigorosi (HbA1c <6,5%) possono essere suggeriti a pazienti selezionati che non rischiano ipoglicemie o eventi avversi dal trattamento. Tali soggetti, ad esempio, possono essere coloro con diabete T2DM di breve durata trattati con modificazioni dello stile di vita o solo con metformina, chi ha una lunga aspettativa di vita, chi non ha malattie cardiovascolari. Livelli di HbA1c maggiori (>8%) possono essere appropriati per pazienti con storia di ipoglicemia grave, con limitata aspettativa di vita, con complicanze micro- o microvascolari avanzate, con comorbilità o con diabete di lunga durata per cui, in generale, gli obiettivi di un miglior controllo sono difficili da ottenere nonostante adeguata educazione sanitaria, automonitoraggio glicemico domiciliare e dosi efficaci di molteplici agenti ipoglicemizzanti (compresa l'insulina) (**Figura 5**) [8].

La terapia del diabete

Un approccio progressivo per un controllo ottimale

La sezione 7 degli standard è tutta dedicata alla terapia sia per il T1DM, che per il T2DM: traspare una diffusa "ragionevolezza" propositiva, volta al raggiungimento delle migliori condizioni senza, però, rischiare ipoglicemie o eventi avversi da farmaci. Per il T1DM si fa ovvio riferimento alla indicazione che la maggior parte di questi

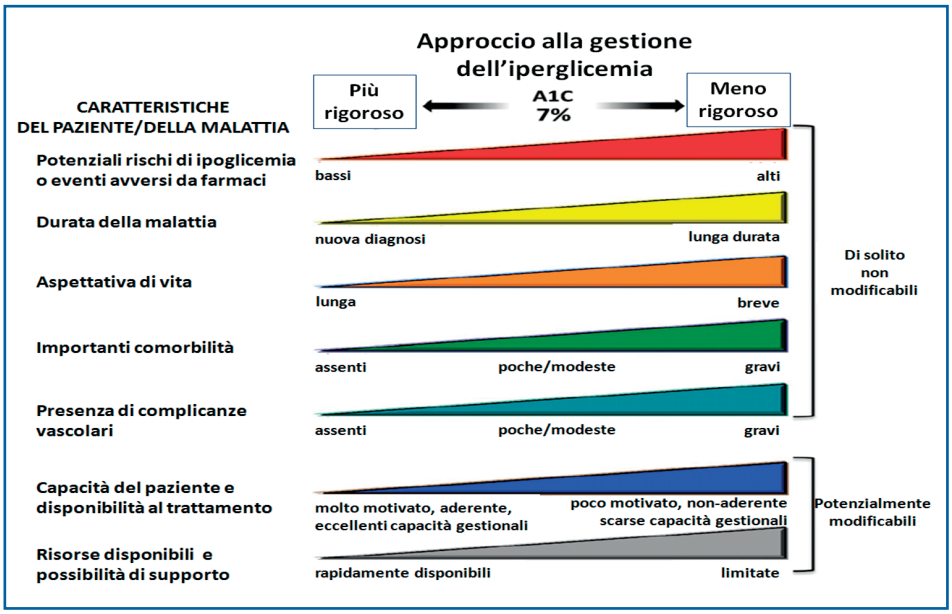


Figura 5
Approccio alla gestione dell'iperglicemia, con indicazione dei target più o meno rigorosi di HbA1c in relazione alle caratteristiche dei pazienti e alle condizioni cliniche complessive. *Modificata da Inzucchi et al. [8]*

pazienti dovrebbe essere curata con multiple iniezioni di insulina (MDI, *multiple-dose insulin*), cioè 3-4 iniezioni giornaliere di insulina prandiale e basale, lasciando l'opzione della terapia insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) a casi selezionati. Si ricorda che la maggior parte di questi pazienti dovrebbero essere educati a gestire la dose di insulina ai pasti in relazione alla glicemia pre-prandiale e al contenuto di carboidrati presenti nelle pietanze, considerando anche l'attività fisica programmata. Si rammenta anche che l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina umana può ridurre il rischio di ipoglicemia. Oltre alle insuline, peraltro, si citano anche altri farmaci (alcuni non presenti sul mercato italiano), ad esempio la pramlintide, un analogo dell'amilina, che è in grado di ritardare lo svuotamento gastrico (aumentando il senso di sazietà), riducendo anche la secrezione pancreatica del glucagone. Peraltro tale farmaco è iniettivo e implica una ulteriore puntura in soggetti che già devono somministrarsi 3-4 dosi giornaliere di insulina. Oppure si sottolinea come l'aggiunta di metformina potrebbe ridurre il fabbisogno insulinico, migliorando il compenso metabolico, in soggetti sovrappeso o obesi con T1DM e scarso controllo glicemico. Per il T2DM viene proposto l'algoritmo del "Position statement" della stessa ADA e della consorella società europea EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) [8]: così come per l'algoritmo AIFA, si pone l'accento sull'importanza di un approccio centrato sul paziente, considerando anche le sue preferenze, i costi dei farmaci, i potenziali effetti collaterali dei farmaci (specialmente per il rischio di ipoglicemia e di aumento del peso corporeo). La **Figura 6** riassume la progressione del trattamento (da mono, a duplice, a triplice terapia, sino a schemi che prevedono farmaci iniettabili in combinazione). Anche in questo caso il farmaco di scelta, qualora i cambiamenti dello stile di vita non portassero a un adeguato controllo dell'HbA1c, è la metformina. Se non tollerata, si passa alle proposte successive che sono considerate nel livello della "duplice terapia": la scelta tra le varie classi di farmaci proposta e concordata con il paziente si deve basare su efficacia, rischio di ipoglicemia, aumento potenziale del peso corporeo, effetti collaterali, costi. Rispetto alla proposta italiana troviamo già inserita la categoria degli inibitori del riassorbimento tubulare prossimale del glucosio (SGLT2, *sodium–glucose cotransporter 2*) di recente inserimento nel prontuario farmaceutico italiano. Da sottolineare che non tutte le associazioni tra le varie classi previste dall'algoritmo ADA-EASD sono rimborsabili, secondo le recenti note che AIFA ha destinato alla prescrivibilità dei farmaci per il controllo del T2DM. Un altro punto da evidenziare è la proposta della terapia chirurgica bariatrica per soggetti adulti con T2DM e BMI >35 kg/m^2, specialmente se sono associate comorbilità e se si riscontrano difficoltà a raggiungere un buon controllo metabolico con un adeguato stile di vita e la politerapia farmacologica.

Malattia cardiovascolare

Una attenta gestione dei vari fattori di rischio.

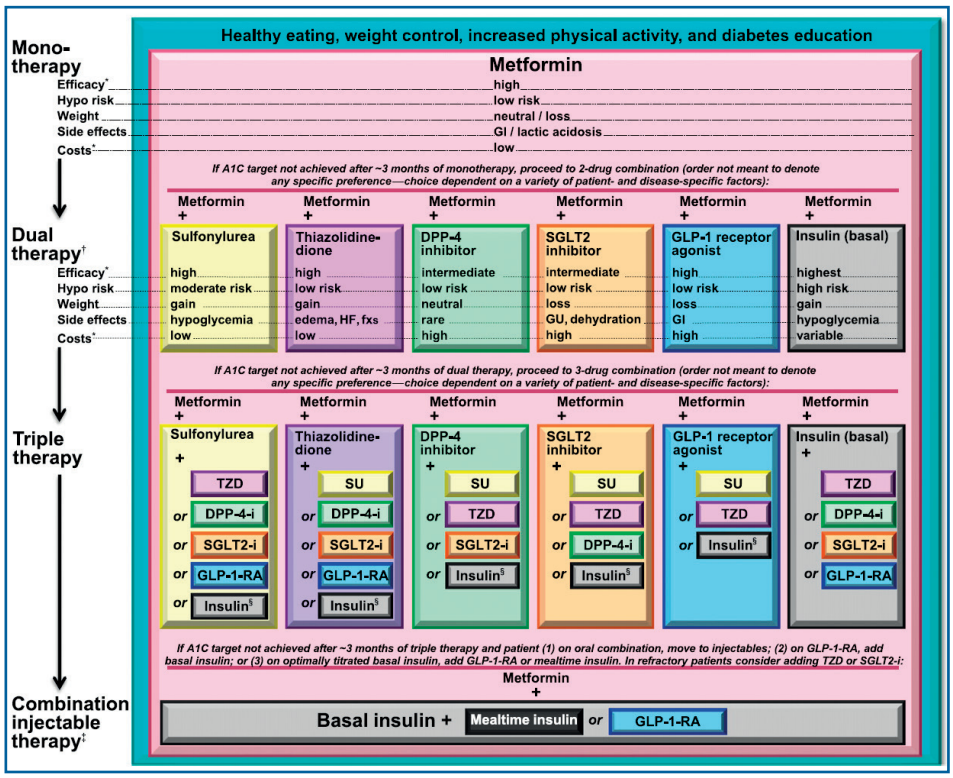
La sezione 8 degli Standard ADA è completamente dedicata al controllo e alla terapia dei vari fattori di rischio cardiovascolari (CV). Si propone una breve selezione degli argomenti innovativi o più interessanti e controversi.

Pressione Arteriosa

Rispetto alle indicazioni degli anni precedenti, l'obiettivo terapeutico per la pressione arteriosa (PA) diastolica è stato portato da 80 a 90 mmHg, in relazione alle evidenze dei più recenti studi clinici randomizzati, pur se livelli inferiori possono essere ragionevoli in particolari individui.

Si pone l'accento sulla necessità di misurare la PA ad ogni visita, confermando eventuali valori elevati in almeno una successiva occasione. Obiettivo della PA sistolica rimane 140 mmHg, con livelli inferiori (130 mmHg) in particolari categorie di pazienti (come i soggetti più giovani) purché non vi siano rischi o effetti indesiderati da farmaci ipotensivi. Sempre indispensabile iniziare con un approccio comportamentale, come la dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension*), la riduzione dell'apporto di alcol, l'aumento dell'attività fisica quotidiana. La terapia farmacologica dovrebbe comprendere un farmaco attivo sul sistema Renina-Angiotensina (ACE-inibitori o sartani). Scelte farmacologiche più complesse, peraltro, sono spesso necessarie per ottenere soddisfacenti risultati.

Figura 6
Raccomandazioni per la terapia anti-iperglicemica nel diabete mellito tipo 2. *Modificata da Inzucchi et al. [8]*



L'ordine di elencazione dei farmaci è determinato dalla disponibilità storica e dalla via di somministrazione, con sostanze iniettabili a destra: ciò non denota alcuna specifica preferenza. La potenziale sequela di associazione è indicata a sinistra, dall'alto al basso, ma sono possibili anche movimenti in linea orizzontale, in relazione alle condizioni cliniche).
DPP-4-i: inibitori DPP-4; fxs: fratture; GI: gastrointestinali; GLP-1-RA: agonisti recettoriali del GLP-1; GU: genitourinari; HF: scompenso di cuore; Hypo: ipoglicemia; SGLT2-i: inibitori SGLT2; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedione.
*Vedasi riferimento bibliografico 7 per la descrizione dell'efficacia delle varie classi di farmaci.
†Considerare di partire già da questo livello se HbA1c ≥9%.
‡Considerare di iniziare a questo livello se la glicemia è ≥300–350 mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) e/o HbA1c ≥10–12%, specialmente in pazienti sintomatici o con manifestazioni cataboliche, nel qual caso l'insulinizzazione (basale e pre-prandiale) è da considerare la scelta preferibile.
§Solitamente insulina basale (NPH, glargine, detemir, degludec).

Dislipidemia

Anche qui vi sono novità in relazione alla pubblicazione delle recenti linee guida delle Società Americane dei Cardiologi (ACC, *American College of Cardiology*; AHA, *American Heart Association*) [9]. Le raccomandazioni per instaurare la terapia con statine sono ora guidate prevalentemente dallo stato del rischio CV globale, più che dal livello di LDL-colesterolemia. Uno screening del profilo lipidico è consigliabile alla diagnosi del diabete e/o all'età di 40 anni, ripetendo l'esame periodicamente. I trattamenti di combinazione (statina con fibrati, o con niacina, o con ezetimibe oppure con sequestranti degli acidi biliari) non hanno dimostrato benefici CV addizionali e non sono generalmente raccomandati. Solo la severa ipertrigliceridemia merita un trattamento aggressivo con fibrati o acidi grassi polinsaturi (al fine di evitare pancreatiti acute). Si rammenta, poi, la controindicazione dell'utilizzo di statine in gravidanza. Infine, si ammette il rischio relativo di aumentata incidenza di diabete con l'utilizzo di statine, specie ad elevata potenza, ma il beneficio CV che ottiene il paziente è ben maggiore rispetto all'incremento del valore di glicemia.

Antiaggreganti piastrinici

Si raccomanda di considerare la terapia con aspirina (75-162mg/die) come strategia di prevenzione primaria per soggetti con T1DM o T2DM ad aumentato rischio CV (>10% a 10 anni): in questo gruppo sono spesso inclusi uomini >50 anni o donne >60 anni che hanno almeno un altro fattori di rischio (familiarità per malattia CV, ipertensione arteriosa, fumo, dislipidemia, albuminuria). Per soggetti a basso rischio

non è raccomandato l'utilizzo di aspirina per i potenziali rischi di sanguinamento gastrointestinale.

Coronaropatia

Non viene raccomandato lo screening routinario dei pazienti asintomatici perché non è stato dimostrato un ulteriore miglioramento, a patto che tutti i fattori di rischio CV vengano adeguatamente trattati. Soggetti candidabili a accertamenti cardiaci più invasivi possono essere coloro con sintomi cardiaci tipici o atipici e pazienti con anomalie al tracciato ECG a riposo.

Complicanze microvascolari, cura del piede e anziani con diabete

Una grande attenzione alla condizione "micro" e all'età avanzata.

La diagnosi precoce e il trattamento delle complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia e neuropatia) meritano un commento ben più esaustivo, che va oltre gli obiettivi della presente trattazione. Si sottolinea l'enfasi destinata alla prevenzione del piede diabetico. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita clinica per rilevare deformità, alterazioni dell'appoggio; bisogna sempre chiedere se c'è una storia di pregresse lesioni ulcerative per suggerire le strategie più adeguate per evitare ulteriori lesioni. Simile attenzione viene dedicata alla complessità del mondo dell'anziano con diabete, sottolineando l'importanza di una valutazione complessiva multidimensionale, sia per quanto riguarda la comprensione dello stato della malattia diabetica, sia per quanto relativo alle scelte terapeutiche più appropriate.

Età evolutiva e gravidanza

Una particolare attenzione per pazienti particolari.

Gli Standard 2015 suggeriscono un livello obiettivo di HbA1c di 7,5% per i giovani pazienti (ragazzi e adolescenti) in considerazione delle nuove evidenze cliniche e del rapporto rischio-beneficio, pur se una "individualizzazione" del target è sempre incoraggiata. Per raggiungere questo valore, la glicemia basale dovrebbe mantenersi tra 90 e 130 mg/dL, con valori prima e durante la notte oscillanti fra 90 e 150 mg/dL. Le glicemie post-prandiali dovrebbero essere misurate se si percepisce una discordanza tra le prove glicemiche effettuate e il livello di HbA1c, permettendo di "tarare" meglio i boli di insulina prandiale in coloro trattati con schema "*basal-bolus*". Si forniscono anche indicazioni per l'opportunità di effettuare lo screening delle complicanze croniche, avendo sempre presente l'aspetto psico-sociale e lo stress familiare, quali potenziali fattori che possono avere un impatto importante nella gestione del diabete: se necessario, fare riferimento a uno specialista psicologo, abituato alla gestione dei conflitti connessi alla malattia diabetica. E' comunque importante incoraggiare il coinvolgimento del nucleo familiare nella gestione del diabete per ragazzi e adolescenti, considerando che una "transizione" troppo precoce (assunzione di responsabilità nella gestione della malattia direttamente da parte del giovane paziente) potrebbe tradursi in una ridotta aderenza alla cura, con peggioramento del controllo metabolico. Come anticipato precedentemente, per dare risalto all'importanza della gestione del diabete in gravidanza, è stata aggiunta una apposita sezione che comprende anche raccomandazioni e consigli per il periodo pre-concezionale, l'utilizzo di farmaci adeguati, gli obiettivi glicemici e di monitoraggio.

Cura del diabete in ospedale e in residenze sanitarie

Importanza del coinvolgimento del team diabetologico.

Sezione densa di raccomandazioni e consigli per la corretta gestione dei pazienti durante ricoveri ospedalieri o degenze in ambienti protetti: importante che la diagnosi del diabete sia ben visibile nella documentazione clinica e che il programma terapeutico sia ben strutturato. Ancora una volta si scoraggia l'utilizzo di insulina "al bisogno" secondo le cosiddette "*sliding-scale*". La terapia insulinica rimane l'unica opzione per pazienti critici, possibilmente con protocolli che prevedano schemi infusionali e algoritmi gestionali, con obiettivi glicemici che non causino né scompenso iperglicemico, ma neppure rischi ipoglicemici. Un range di glicemie tra 140 e 180 mg/dL sembra rappresentare un ragionevole obiettivo, ma target ancor migliori possono essere proposti, a patto che non causino ipoglicemie. In pazienti non critici, si dovrebbero raggiungere glicemie pre-prandiali < 140mg/dL e post-prandiali < 180mg/dL, con obiettivi più ambiziosi in particolari soggetti, ma sempre a patto che non si rischino ipoglicemie. Per far ciò, un regime "*basal-bolus*" (con possibili ulteriori correzioni) può

essere considerato ottimale. In ogni reparto dovrebbe essere facilmente applicabile il protocollo per la gestione delle ipoglicemie, sia per la loro prevenzione, per il loro riconoscimento e l'adeguata terapia. Ogni eventuale "ipo" deve essere documentata in cartella. L'esecuzione dell'HbA1C dovrebbe essere considerata se non sono disponibili valori nei precedenti tre mesi o per i pazienti con iperglicemia ospedaliera che non erano noti per diabete mellito, avendo cura di monitorare anche dopo la dimissione l'evoluzione del quadro metabolico.

Osservazioni personali e conclusioni

Rendiamo il giusto plauso all'iniziativa AIFA, che ha inteso mettere a disposizione di medici e operatori sanitari un algoritmo *web-based* per la gestione del T2DM: proprio la sua realtà informatica, però, deve tradursi in rapidità di aggiornamenti. Al momento della stesura del presente articolo, ad esempio, non risultano ancora modificate le indicazioni terapeutiche (proposte dalla stessa AIFA) per l'associazione tra alcuni agonisti del GLP1R e l'insulina basale, così come non sono stati inseriti i nuovi farmaci SGLT2 inibitori (anch'essi previsti da specifico piano terapeutico AIFA). Tale categoria di farmaci non è neppure presente nelle tabelle schematiche riassuntive delle varie classi di farmaci disponibili per il trattamento del T2DM [5]. Il clinico attento a proporre la miglior terapia "personalizzata" per il proprio paziente viene così a trovarsi nell'imbarazzo decisionale o, quanto meno, avverte una limitazione di scelte prescrittive che la stessa AIFA ha contribuito a superare. Auspichiamo, quindi, che venga rapidamente accolto l'invito al costante adeguamento dell'algoritmo, perché possa indicare "in tempo reale" la miglior scelta personalizzata di terapia, secondo criteri di scientificità e di appropriatezza. Relativamente agli Standard ADA, si conferma come l'aggiornamento annuale delle raccomandazioni sia una scelta vincente: in tal modo si ha la possibilità di mantenere una costante revisione della letteratura scientifica e dei risultati che i nuovi studi clinici apportano alle conoscenze della comunità scientifica. Anche per il 2015, gli Standard americani rappresentano un insostituibile punto di riferimento per la comunità diabetologica internazionale.

Bibliografia

[1] http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modello-algoritmo-terapia-diabete Ultimo accesso il 3 maggio 2015.

[2] ADI-AMD-SID. La Terapia Medica Nutrizionale nel Diabete Mellito. Raccomandazioni nutrizionali 2013-2014. http://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/112-diabete-e-promozione-stili-di-vita/1402-la-terapia-medica-nutrizionale-nel-diabete-mellito-2013-2014 Ultimo accesso il 3 maggio 2015.

[3] Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B et al. Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 2010; 33:2692-6.

[4] L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed (gennaio - settembre 2014). http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia Ultimo accesso il 3 maggio 2015.

[5] http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ALG_DIABETE_20150119/content/globalassests/documents/nodo%2012_09012015125628871_.pdf Ultimo accesso il 3 maggio 2015.

[6] Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2014 http://www.standarditaliani.it/ Ultimo accesso il 3 maggio 2015.

[7] Standards of Medical Care in Diabetes-2015. Diabetes Care 2015; 38(Supplement 1):S1-S93.

[8] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38:140–149.

[9] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63:2889–934.

RASSEGNA

PROFILO RISCHIO-BENEFICIO DEI BIFOSFONATI: REVISIONE DELLE EVIDENZE E NUOVE INDICAZIONI EMA

Risk-benefit profile of bisphosphonates: review of the evidence and new EMA communications

Manuela Casula, Valentina Lodrini, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Keywords
Bisphosphonates
Clinical trials
Risk-benefit profile
European Medicine Agency

Abstract
The bisphosphonates are first-line therapy for the treatment of most patients with osteoporosis, with proven efficacy to reduce fracture risk at the spine, hip, and other nonvertebral skeletal sites. Further, bisphosphonates have been associated with a significant decrease in morbidity and increase in survival.
Following the use of bisphosphonates in millions of patients in clinical practice, some unexpected possible adverse effects have been reported, including osteonecrosis of the jaw, atypical femur fractures, atrial fibrillation, and esophageal cancer.
Because bisphosphonates are incorporated into the skeleton and continue to exert an antiresorptive effect for a period of time after dosing is discontinued, the concept of a drug holiday has emerged, whereby the risk of adverse effects might be decreased while the patient still benefits from antifracture efficacy. The optimal duration of use has not been determined. All patients on bisphosphonate therapy should have the need for continued therapy re-evaluated on a periodic basis. Patients receiving bisphosphonates who are not at high risk for fracture are potential candidates for a drug holiday, while for those with bone mineral density in the osteoporosis range or previous history of fragility fracture, the benefits of continuing therapy probably far outweigh the risk of harm.

Introduzione

L'osteoporosi è una patologia caratterizzata da riduzione della massa ossea e da aumentata fragilità dello scheletro. I bifosfonati sono ampiamente prescritti per tale patologia.

I bifosfonati sono farmaci usati nella cura delle patologie associate al riassorbimento osseo come osteoporosi, mieloma multiplo, metastasi ossee, ipercalcemia e morbo di Paget [1]. I bifosfonati sono farmaci in grado di modificare positivamente la storia naturale della malattia ossea determinando una riduzione degli eventi scheletrici e sono pertanto da considerarsi irrinunciabili nella pratica medica.
Questi composti si legano di preferenza alla superficie ossea nei siti di rimodellamento attivo e vengono incorporati negli osteoclasti [2]. Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, contrastando pertanto la perdita della massa ossea. I bifosfonati non azotati, come il clodronato e l'etidronato, inibiscono il riassorbimento osseo interferendo con le funzioni mitocondriali e inducendo l'apoptosi degli osteoclasti. Gli aminobifosfonati, alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e acido zoledronico, inibiscono l'enzima responsabile della prenilazione delle proteine coinvolte nell'attività osteoclastica. Di conseguenza il reclutamento e la differenziazione dei precursori degli osteoclasti risultano inibiti, l'adesione degli osteoclasti all'osso è limitata e le unità di rimodellamento osseo vengono diminuite. I bifosfonati non vengono metabolizzati, quindi permangono nell'osso a concentrazioni elevate anche per molto tempo.

Corrispondenza: Manuela Casula. Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: sefap@unimi.it

In Italia, le condizioni di rischio per le quali è concessa la prescrizione di bifosfonati a carico del SSN sono definite dalle NOTE AIFA 42 e 79. La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. Soggetti con pregresse lesioni osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (>20% a 10 anni). La nota 79 riguarda la prescrizione di acido risendronico, acido ibandronico, acido alendronico, acido alendronico + vitamina D3 e di altri farmaci per l'osteoporosi. La NOTA 42 afferma che la prescrizione di acido etidronico e acido clodronico a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: morbo di Paget e trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo.
Dal Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia riferito all'anno 2013 [3], il consumo di bifosfonati in dosi unitarie (DDD) per 1000 abitanti die era di 10,1, l'85% di tutti i farmaci per l'osteoporosi. I principi attivi maggiormente prescritti erano acido alendronico e acido risedronico. Tra il 2001 e il 2012 vi è stato un aumento significativo del numero di persone affette da patologie a carico del sistema muscolo-scheletrico, come ad esempio l'osteoporosi; la prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento della malattia, come i bifosfonati, ha subito conseguentemente un incremento dallo 0,3% nel 2001 all'1,6% nel 2011, con un rialzo medio annuale del 18,4%. Sempre nel 2013, la spesa per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico si collocava al nono posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 1291 milioni di euro; i bifosfonati rispondevano di circa 188 milioni di euro [3].

Dati di efficacia nell'osteoporosi

Tutti i bifosfonati che sono stati approvati per il trattamento dell'osteoporosi hanno dimostrato la loro efficacia nella prevenzione delle fratture in studi di registrazione della durata da 3 a 4 anni.

Le linee guida per la cura dell'osteoporosi della *World Health Organization* e delle americane *National Institutes of Health* e *National Osteoporosis Foundation* indicano i bifosfonati come terapia di prima linea [4, 5]. Nella prevenzione e nel trattamento di lesioni ossee nei soggetti con osteoporosi, numerosi studi hanno provato l'efficacia dei bifosfonati più comunemente utilizzati (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato) nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, mentre per etidronato e clodronato tale proprietà è documentata in studi non conclusivi e limitatamente a fratture vertebrali [6].

Acido alendronico

L'acido alendronico è indicato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in età post-menopausale e negli uomini, e nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi in entrambi i sessi. Le formulazioni a oggi disponibili sono costituite da compresse da 5 e 10 mg per l'assunzione giornaliera e da 35 e 70 mg per la somministrazione settimanale; per pazienti con deficit di vitamina D tali composizioni sono disponibili in commercio addizionate con un supplemento di colecalciferolo pari a 2.800 e 5.600 Unità Internazionali (UI).
La maggior parte degli studi ha valutato l'efficacia di alendronato nella riduzione delle fratture da fragilità a breve termine, ossia nei primi 3 anni di assunzione del farmaco e principalmente in donne con osteoporosi post-menopausale. Tutti i trial condotti hanno riscontrato riduzioni significative delle fratture vertebrali (**Tabella 1**), che hanno portato l'alendronato a essere autorizzato all'immissione in commercio dalla *European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento dell'osteoporosi nel 2003.
Nell'*Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study* del 1995 condotto da Liberman, donne con bassa densità minerale ossea (*bone mineral density,* BMD) sono state trattate con 500 mg/die di calcio associato a placebo o ad acido alendronico, quest'ultimo somministrato con due modalità diverse: la prima prevedeva una dose di 5 o 10 mg/die per 3 anni consecutivi, mentre la seconda prevedeva una quantità di 20 mg/die per i primi 2 anni e poi una somministrazione giornaliera di 5 mg nell'anno successivo. Tale studio ha evidenziato nel gruppo trattato con acido alendronico una riduzione complessiva del 48% di nuove fratture vertebrali (3,2% vs 6,2% nel braccio placebo), una più lenta progressione delle deformità vertebrali (33% vs 41%) e una minor riduzione in altezza (3,0 mm vs 4,6 mm) dopo 3 anni di terapia [7]. Successivamente, sempre su pazienti con bassa BMD, è stato condotto il *Fosamax International*

Tabella 1 Sintesi di studi di efficacia dell'acido alendronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Wells et al, 2008 [9]	Donne in età post-menopausale, con presenza o assenza di storia di fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche in donne con follow-up di almeno 1 anno	12068 donne. Prevenzione primaria: 4576 fratture vertebrali e dell'anca. Prevenzione secondaria: 2785 fratture vertebrali, 5376 fratture all'anca	Prevenzione primaria Fratture vertebrali 0,55 (0,45-0,67) Fratture non vertebrali 0,84 (0,74-0,94) Fratture di femore 0,60 (0,40-0,93) Fratture di anca 0,79 (0,44-1,44) Prevenzione secondaria Fratture vertebrali 0,55 (0,43-0,69) Fratture di femore 0,77 (0,64-0,92) Fratture di femore 0,47 (0,26-0,85) Fratture di anca 0,47 (0,26-0,85)
Black et al, 2000 (FIT trial) [12]	Donne con osteoporosi in menopausa da almeno 2 anni	Fratture in donne trattate per 3-4 anni	6459 donne	Frattura vertebrale radiologica singola 0,53 (0,41-0,68) Fratture vertebrali radiologiche multiple 0,10 (0,05-0,22) Frattura non vertebrale 0,81 (0,64-1,03) Frattura non vertebrale osteoporotica 0,68 (0,49-0,92) Frattura anca 0,49 (0,23-0,99) Fratture con bassa BMD Frattura vertebrale radiologica singola 0,51 (0,31-0,84) Fratture vertebrali radiologiche multiple 0,40 (0,08-1,95) Frattura non vertebrale 0,65 (0,50-0,83) Frattura non vertebrale osteoporotica 0,60 (0,43-0,83) Frattura anca 0,44 (0,18-0,97)
Pols et al, 1999 (FOSIT study) [8]	Donne in età post-menopausale con BMD ridotta e storia di precedenti fratture	Fratture non vertebrali	1908 donne: 950 alendronato, 958 placebo	Riduzione del rischio del 47% (10%-70%)
Lieberman et al, 1995 [7]	Donne in menopausa da almeno 5 anni	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	881 donne: 526 alendronato, 355 placebo	Fratture vertebrali 0,52 (0,29-0,95)

Trial (FOSIT), studio randomizzato e controllato con placebo, il quale ha dimostrato che un anno di terapia con 10 mg di alendronato al giorno riduce il rischio di fratture non vertebrali del 47% [8]. I risultati di una revisione Cochrane, che ha incluso 11 trial per un totale di 12.068 donne con osteoporosi post-menopausale randomizzate a ricevere alendronato 10 mg/die o placebo, mostrano come il trattamento con alendronato induca una riduzione del rischio del 45% per quanto riguarda le fratture vertebrali, del 16% per quelle non vertebrali e del 40% per quelle del femore; l'efficacia nella prevenzione delle medesime fratture in prevenzione secondaria è risultata invece rispettivamente del 45%, del 23% e del 53% [9].
Pochi sono gli studi che hanno invece posto a diretto confronto l'alendronato con gli altri bifosfonati: dai risultati sono emersi maggiori guadagni in termini di aumento di BMD e riduzione dei marker del turnover osseo con alendronato (70 mg/settimana), a confronto con risedronato (35 mg/settimana), ed analoga efficacia per i medesimi outcome tra alendronato (70 mg/settimana) e ibandronato (150 mg/mese) [10, 11].

Acido risedronico

L'acido risedronico è un farmaco approvato e raccomandato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e dell'osteoporosi negli uomini con elevato rischio di fratture (**Tabella 2**). La dose raccomandata è una compressa da 75 mg per via orale per 2 giorni consecutivi al mese o una compressa da 35 mg per via orale una volta ogni 7 giorni.
I risultati del trial *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy* (VERT), studio randomizzato in doppio cieco eseguito su 1226 donne in 80 centri di studio in Europa e in Australia, indicano che il trattamento con risedronato (5 mg/die), assunto per 3 anni, riduce del 49% il rischio di nuove fratture vertebrali in donne che hanno già almeno 2 fratture di questo tipo, mentre il rischio di fratture non vertebrali sarebbe minore del 33% rispetto al gruppo di pazienti trattate con placebo. Dopo 3 anni di trattamento con risedronato, inoltre, si è osservato un aumento di BMD a livello della colonna vertebrale, del collo femorale e del trocantere [13]. Tra novembre 1993 e aprile 1998, in 183 centri di studio in Nord America, Europa, Nuova Zelanda e Australia, è stato condotto un trial su una fascia di pazienti osteoporotiche con un'età compresa fra i 70

Tabella 2 Sintesi di studi efficacia dell'acido risedronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Wells et al, 2008 [9]	Donne in età post-menopausale	Fratture osteoporotiche	14049 donne	Prevenzione secondaria Fratture vertebrali 0,61 (0,50-0,76) Fratture non vertebrali 0,80 (0,72-0,90) Fratture femorali 0,74 (0,59-0,94). Prevenzione primaria+secondaria Riduzione statisticamente significativa del 27% (23-49%) e del 20% (10-28%) rispettivamente di fratture vertebrali e non vertebrali
Reginster et al, 2000 (VERT) [13]	Donne con età inferiore a 85 anni in menopausa da almeno 5 anni e con almeno 2 fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	1222 donne: 408 risedronato 2,5 mg, 407 risedronato 5 mg, 407 placebo	Fratture vertebrali 0,51 (0,36-0,73) Fratture non vertebrali 0,67 (0,44-1,04)
McClung et al, 2001 [14]	Donne in età post-menopausale (70-79 anni) con fattori di rischio	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	5445 donne: 1821 placebo, 1812 risedronato 2,5 mg e 1812 risedronato 5 mg	Fratture del femore 0,6 (0,4-0,9)
Sorensen et al, 2003. Estensione a 5 anni [15]	Donne con meno di 85 anni in menopausa con almeno 2 fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche dopo 5 anni di terapia	265 donne: 135 risedronato 5 mg e 130 placebo	Fratture vertebrali 0,41 (0,19-0,79) Fratture non vertebrali 0,59 (0,57-0,78)
Mellstrom et al, 2004 Estensione a 7 anni [16]	Donne con meno di 85 anni in menopausa da e con almeno 2 fratture vertebrali	Fratture osteoporotiche dopo 6/7 anni di terapia	164 donne: 83 risedronato 5 mg e 81 placebo	Conferma dei risultati dell'estensione a 5 anni

e 79 anni, il quale ha dimostrato come l'assunzione di risedronato fosse in grado di ridurre del 40% l'incidenza di fratture del femore rispetto al trattamento con placebo [14].

Acido ibandronico

L'acido ibandronico viene usato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa a rischio di fratture ossee; mediamente lo schema posologico consta di una dose di 3 mg per via endovenosa ogni 3 mesi, oppure di una compressa da 2,5 mg al giorno o da 150 mg una volta al mese.
Diversi sono i trial clinici che hanno dimostrato l'efficacia clinica di ibandronato (**Tabella 3**). Nello studio "*Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*" (BONE), trial clinico di fase III randomizzato e in doppio cieco, sono state arruolate 2946 donne con osteoporosi in postmenopausa, di età compresa tra 55 e 80 anni, le quali presentavano un T-score compreso tra -2 e -5 in almeno una vertebra e 1-4 pregresse fratture vertebrali. Alle pazienti è stato somministrato placebo o ibandronato orale quotidianamente (2,5 mg/die) o in modo intermittente (20 mg a giorni alterni per 12 dosi ogni tre mesi). Il farmaco si è rivelato in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali dopo 3 anni rispettivamente del 62% e del 50% rispetto al placebo [17]. Lo studio *Montly Oral iBandronate In LadiES* (MOBILE), un trial clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco, ha indagato l'efficacia della somministrazione mensile e giornaliera di ibandronato in un totale di 1602 donne in post-menopausa, affette da osteoporosi, randomizzate a 2,5 mg giornalmente, 50 mg/50 mg in 2 giorni consecutivi mensilmente, 100 mg mensilmente,150 mg mensilmente. È stato osservato che la somministrazione mensile provocava un aumento di BMD a livello della colonna vertebrale, dopo un anno di trattamento, in misura pari a quello provocato dall'assunzione giornaliera del farmaco. I risultati mostrano che il valore di BDM della colonna vertebrale a livello lombare era aumentato del 3,9%, 4,3%, 4,1% e 4,9% rispettivamente per le quattro somministrazioni [18].
Per quanto riguarda l'efficacia d'ibandronato in seguito ad assunzione per via endo-

Tabella 3 Sintesi di studi di efficacia dell'acido ibandronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Harris et al, 2008 [20]	Studi BONE, IV Fracture Prevention, MOBILE e DIVA	Fratture non vertebrali e fratture cliniche	8710 donne	Fratture non vertebrali (-29,9%) Fratture cliniche (-28,8%)
Delmas et al, 2004 (BONE) [17]	Donne di età compresa tra 55 ed 80 anni con T-score compreso tra -2 e -5 in almeno una vertebra, e con da 1 a 4 pregresse fratture vertebrali	Nuove fratture vertebrali dopo 3 anni di terapia	2946 donne: 982 per braccio (placebo, 2,5 mg orali al giorno e 20 mg in maniera intermittente)	Fratture vertebrali 0,48 (0,25-0,61) per la dose giornaliera Fratture vertebrali 0,50 (0,34-0,74) per la dose a giorni alterni
Sambrook et al, 2010 (DIVA) [21]	Donne in menopausa di età compresa tra 55 ed 80 anni con T-score compreso tra -2 e -5 a livello lombare	Fratture non vertebrali	1395 donne: 450 ibandronato EV 2 mg ogni 2 mesi, 471 ibandronato EV 3 mg ogni 3 mesi e 470 ibandronato orale 2,5 mg al giorno	Fratture non vertebrali HR 0,569 (0,324-0,997) con il trattamento endovenoso rispetto all'orale

venosa, è stato condotto un trial multicentrico (*Dosing IntraVenous Administration*, DIVA), che ha comparato due diversi regimi di somministrazione (2 mg ogni 2 mesi e 3 mg ogni 3 mesi per via endovenosa) con 2,5mg al giorno per via orale su 1395 donne tra i 55 e gli 80 anni con osteoporosi. Dopo 12 mesi, i risultati hanno evidenziato che la BMD a livello della colonna lombare era aumentata del 5,1% nelle 353 pazienti trattate con 2 mg di ibandronato ogni 2 mesi, del 4,8% nelle 365 trattate con 3 mg ogni 3 mesi e del 3,8% tra le 377 trattate con il regime orale. I regimi endovenosi sono risultati superiori al regime *per os*, infatti i valori di BDM a livello dell'anca sono maggiori rispetto a quelli mostrati nel gruppo di persone trattate con il farmaco per via orale [19].

Acido zoledronico

L'acido zoledronico viene utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini con un elevato rischio di fratture, soprattutto in coloro con una recente lesione all'anca provocata da traumi lievi; è usato, inoltre, nel trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi. Lo schema posologico per pazienti affette da osteoporosi post-menopausale comprende un'infusione di 5 mg del farmaco per via endovenosa una volta all'anno.
I dati di efficacia dell'uso di acido zoledronico (**Tabella 4**) si basano principalmente sullo studio HORIZON *(Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly),* condotto su 7765 donne con osteoporosi post-menopausale, randomizzate a ricevere il trattamento con acido zoledronico (5 mg in infusione endovenosa di 15 minuti) o placebo. Dopo 36 mesi l'acido zoledronico aveva ridotto il turnover osseo e migliorato la densità ossea, il rischio di fratture vertebrali era diminuito significativamente del 70% e quello di lesioni non vertebrali o femorali del 25% e del 41%, rispettivamente, rispetto al placebo [22].
Lyles et al. hanno condotto un trial randomizzato controllato con placebo e in doppio cieco su più di 2000 pazienti di entrambi i sessi, con un età media di 74,5 anni, tra cui 1065 trattati con acido zoledronico (5 mg/anno) per via endovenosa, mentre 1062 assegnati a placebo. Le somministrazioni sono state eseguite entro 90 giorni dalla riparazione chirurgica di una frattura all'anca provocata da un trauma lieve. I risultati hanno evidenziato che l'acido zoledronico riduceva del 35% il rischio cumulativo di nuove fratture cliniche a 3 anni, del 27% il rischio di fratture non vertebrali, del 46% il rischio di fratture vertebrali e del 30% il rischio di fratture femorali rispetto al placebo. In aggiunta, il valore della BMD a livello dell'anca e del collo femorale era aumentato in modo significativo: complessivamente si è riscontrato un aumento rispettivamente del 5,4% e del 4,3% nei 24 mesi di trattamento rispetto al placebo. Inoltre, è stata dimostrata la riduzione del 28% rispetto al placebo della mortalità per tutte le cause nei pazienti trattati con zoledronato [23].

Tabella 4 Sintesi di studi di efficacia dell'acido zolendronico

Autore, anno	Tipologia di popolazione in studio	End point	N	RR (IC 95%)
Black et al, 2007 (HORIZON pivotal fracture trial) [22]	Donne in età postmenopausale (65-89 anni) con T-score ≤2,5, con o senza frattura vertebrale, o con T-score ≤1,5 e almeno 2 fratture vertebrali lievi	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	7765 donne: 3876 placebo, 3889 zoledronato	Fratture vertebrali 0,30 (0,24-0,38) Fratture non vertebrali 0,75 (0,64-0,87) Fratture femorali 0,59
Lyles et al, 2007 (HORIZON Recurrent Fracture Trial) [23]	Uomini e donne di età ≥50 anni, con intervento chirurgico per frattura dell'anca nei precedenti 90 giorni	Fratture osteoporotiche dopo 3 anni di terapia	2127 donne: 1062 placebo, 1065 zoledronato	Tutte le fratture 0,65 (0,50–0,84) Fratture non vertebrali 0,73 (0,55–0,98) Fratture vertebrali 0,54 (0,32–0,92) Fratture femorali 0,70 (0,41–1,19)

Dati di efficacia in altre patologie

Patologie oncologiche

I bifosfonati costituiscono la terapia standard per la prevenzione e il trattamento delle metastasi ossee e delle loro complicanze, e della malattia di Paget dell'osso.

L'insorgenza di metastasi ossee in quadri oncologici è una delle cause di aggravamento della prognosi del paziente. In quei casi ove la terapia analgesica risulta insufficiente nel trattamento del dolore osseo, studi clinici a breve, medio e lungo termine hanno mostrato che i bifosfonati sono efficaci nel risolvere o migliorare tale problematica. Pamidronato, zoledronato e ibandronato sono i principi attivi maggiormente utilizzati nelle terapie oncologiche [1]. Uno studio randomizzato controllato verso placebo, eseguito su 564 pazienti affette da carcinoma della mammella per 18 mesi circa, ha mostrato che il gruppo trattato con ibandronato presentava un numero complessivo di eventi scheletrici significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo, con una riduzione del rischio del 38% [24]. Lo zoledronato, assunto per via endovenosa alla dose di 4 mg mensilmente, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio (36% circa) di complicanze scheletriche provocate da metastasi ossee in pazienti affetti da carcinoma della prostata [25]. Grazie all'elevata affinità per l'osso mineralizzato i bifosfonati possono agire, oltre che a livello di lesione metastatiche, anche su tumori ossei come osteosarcoma, condrosarcoma o sarcoma di Ewing, inibendone la crescita e la progressione tumorale. A livello della cellula tumorale sono in grado di inibire in modo diretto meccanismi vitali come proliferazione, induzione dell'apoptosi e dell'adesione, invasione dei tessuto; tuttavia, c'è un dibattito circa la rilevanza clinica degli studi a supporto di tale teoria. Le alte dosi di bifosfonati, per lo più utilizzate in studi su animali, sono spesso incompatibili con gli attuali regimi clinici che sono stati approvati per il trattamento di pazienti affetti da cancro con metastasi scheletriche [26].

Morbo di Paget

L'aumento del turnover osseo che caratterizza il morbo di Paget rende questa patologia la candidata ottimale all'utilizzo dei bifosfonati. Lo scopo finale della terapia è di alleviare i dolori ossei e di preservare i segmenti ossei non ancora colpiti. L'approccio farmacologico prevede l'utilizzo di diverse tipologie di farmaci, oltre ai bifosfonati; tra questi ultimi, quelli utilizzati per via orale sono etidronato, risedronato e pamidronato [27]. L'etidronato, sulla base di confronti diretti, ha un'efficacia minore rispetto agli altri bifosfonati, per questo viene riservato solo per quei pazienti con scarsa evidenza di progressione della patologia. Il pamidronato è utile in quei pazienti con lesioni estese e prove di un'incipiente compromissione neurologica; in seguito ad una somministrazione endovenosa per 2 o 3 giorni consecutivi permette un recupero della condizione fisiologica in tempi molto brevi con una remissione completa della patologia [28].

Displasia fibrosa

La displasia fibrosa è una patologia ossea che si manifesta con delle lesioni osteolitiche paragonabili a quelle che si sviluppano in un quadro patologico tumorale, spesso sono limitate ad una lato del corpo e interessano maggiormente le ossa craniche e lunghe. Le manifestazioni cliniche comprendono dolore, fratture delle ossa lunghe provocate dalla diminuita resistenza meccanica, deformità, e compressione delle strutture

neurologiche. Precedentemente, la chirurgia ortopedica era l'unica terapia. Nel 1998 Chapurlat dimostrò che 3 somministrazioni giornaliere consecutive di pamidronato per via intravenosa, per sei mesi inizialmente ogni due anni e poi ogni anno, aumentano la densità ossea delle lesioni displastiche e prevengono il dolore derivato [29].

Osteogenesi imperfetta

L'osteogenesi imperfetta è una variante dell'osteoporosi giovanile causata da mutazioni del gene del collagene di tipo I; nei quadri più seri la patologia si manifesta sin dall'infanzia, causando fratture multiple, disturbi della crescita, deformità della colonna vertebrale e grandi disabilità. Fino alla recente introduzione dei bifosfonati, le opzioni di trattamento erano estremamente limitate. Da uno studio condotto su 30 bambini con età compresa tra 3 e 16 anni, il pamidronato è risultato in grado di incrementare la densità minerale ossea e di diminuire fratture, disabilità e fenomeni algici; inoltre, non si sono verificati effetti collaterali importanti o ritardi della crescita [30].

Dolori acuti dopo frattura vertebrale con schiacciamento vertebrale

Le fratture vertebrali osteoporotiche con dolore grave spesso non sono sensibili ai principali farmaci analgesici. Uno studio retrospettivo condotto su 26 pazienti con mal di schiena cronico causato da fratture vertebrali di natura idiopatica o indotte da glucocorticoidi ha dimostrato che un'infusione per due giorni di 30 mg/die di pamidronato dà al paziente sollievo dalla sintomatologia algica [31, 32].

Malattia articolare infiammatoria

Sono stati condotti pochi studi di bifosfonati nei pazienti con artrite reumatoide o spondiloartropatie; la sola indicazione approvata è l'utilizzo di bifosfonati, in particolare pamidronato, in prevenzione e gestione di osteoporosi indotta da glucocorticoidi. Due studi hanno indagato l'efficacia di pamidronato in seguito ad infusione endovenosa; in entrambi si è notato una diminuzione dei marcatori del riassorbimento osseo e un aumento della densità ossea in tutti i siti di misura, mentre, per quanto riguarda gli effetti di tali farmaci sulla componente infiammatoria, i risultati sono stati contradditori: nel primo studio si è notato un effetto antiinfiammatorio provato dall'indice di Ritchie diminuito e da esami di laboratorio, mentre nel secondo non si è riscontrata alcuna variazione [33, 34].

Dati di safety

Gli effetti gastrointestinali sono gli eventi avversi più comuni; occasionalmente possono verificarsi ulcerazioni esofagee e dolore osseo. L'osteonecrosi della mandibola è invece un evento avverso raro ma particolarmente grave.

I bifosfonati presentano un profilo di tossicità prevedibile, genericamente gestibile e curabile; normalmente i più comuni effetti collaterali si riducono a sintomi simil-influenzali, affaticamento, reazioni gastrointestinali, anemia, dispnea e edemi; negli ultimi anni, però, grazie anche all'incremento delle segnalazioni spontanee da parte dei pazienti e all'ottimizzazione dei sistemi di raccolta dati, sono emersi alcuni problemi rari, ma potenzialmente gravi, legati all'uso di questi farmaci.
Un'interpretazione accurata del rischio di reazioni avverse e di interazioni farmaco-farmaco è difficile a causa della varietà di fonti di informazione che forniscono diversi livelli di evidenza. Il rilevamento di una reazione avversa dipende dalla frequenza relativa dell'evento e dalla temporalità, dal meccanismo di tossicità, dal numero di pazienti esposti al farmaco e dai metodi utilizzati per rilevare l'effetto (**Tabella 5**).

Tabella 5 Fonti di reazioni avverse causate dalla terapia con bifosfonati per l'osteoporosi

	FONTI		
	Trial controllati randomizzati	**Farmacovigilanza**	**Case series**
Effetti gastrointestinali	●	●	
Dolore muscoloscheletrico	●	●	
Reazione di fase acuta		●	
Fibrillazione atriale	●	●	
Fratture atipiche		●	●
Osteonecrosi della mandibola		●	●
Reazioni di ipersensibilità		●	●
Problemi renali		●	

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) è una patologia descritta per la prima volta in pazienti oncologici in terapia con bifosfonati; essa si manifesta con esposizione dell'osso mandibolare (65%) e più raramente mascellare (25%) in pazienti in terapia o che hanno assunto bifosfonati negli anni precedenti [35]. Le ragione della particolare distribuzione topografica e dei meccanismi biologici sono ancora sconosciuti; si presume che l'effetto di inibizione del rimodellamento osseo dei bifosfonati, eventuali altre patologie e agenti infettivi situati a livello orale contribuirebbero con lo sviluppo dell'osteonecrosi mandibolare [36]. Nel 2007 Reid, il quale, basandosi sull'evidenza che i bifosfonati a contatto con la mucosa gastrica provocano necrosi dell'epitelio circostante, propose che tali farmaci, accumulandosi a livello dell'osso mandibolare e/o mascellare, risulterebbero tossici per il tessuto orale, provocando il fallimento della guarigione delle lesioni dei tessuti molli (come quelli causati da procedure odontoiatriche invasive o da un trauma subclinico da dentiere) e portando ad un'infezione secondaria dell'osso sottostante [37].

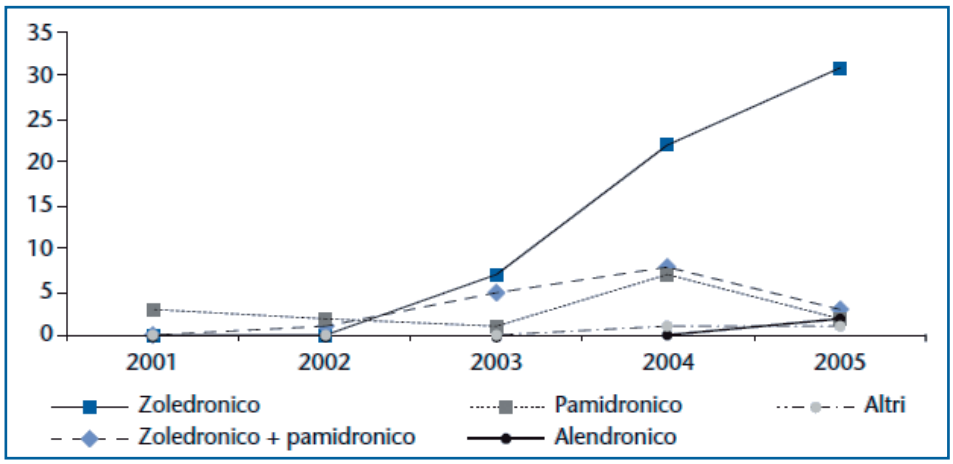
Da un'ampia revisione sistematica comprendente 12 studi, con 2652 casi e 1.571.997 controlli, è emerso che il rischio di sviluppare ONJ in pazienti in terapia con bifosfonati è di 2,3 volte superiore rispetto a coloro che non assumono tali farmaci [38]. Un'indagine condotta a livello mondiale ha stimato l'incidenza dell'ONJ su 1203 pazienti sottoposti alla somministrazione endovenosa di bifosfonati per il trattamento di mieloma (904 pazienti) o carcinoma mammario (299 pazienti), evidenziandone la presenza nel 12,8% di coloro affetti da mieloma e nel 12% di quelli con carcinoma mammario [39]. In una revisione sistematica di 368 casi di ONJ emersi tra il 1966 e il 31 gennaio 2006, la maggior parte (94%) è stata riscontrata in pazienti trattati con bifosfonati per via endovenosa [35].

Dato il numero ridotto di casi di ONJ, è difficile definire con certezza quali pazienti siano maggiormente a rischio; tuttavia, è evidente come certi fattori giochino un ruolo chiave nell'instaurazione della patologia, come ad esempio recenti interventi chirurgici dentari, chemioterapia, ipopreteinemia, igiene orale trascurata. La frequenza di somministrazione, la durata di esposizione e la tipologia di farmaci utilizzati sembrano essere correlati con il rischio di sviluppare ONJ; dopo 2 anni di terapia con zoledronato per via endovenosa il rischio è pari al 3%, per salire al 21% a 4 anni, inoltre l'utilizzo combinato di zoledronato e pamidronato aumenta la probabilità di incorrere nella patologia di 10 volte [40]. In uno studio condotto da Woo et al. nel 2006 si denota come i pazienti con mieloma multiplo e carcinoma metastatico allo scheletro che stanno ricevendo bifosfonati per via endovenosa siano più propensi a manifestare osteonecrosi della mascella. Nello specifico, la maggioranza dei casi di ONJ è legata al trattamento con acido zoledronico per via endovenosa (35%) e pamidronato (31%); nei pazienti trattati con questi due farmaci il rischio di sviluppare ONJ era dell'1% nel primo anno di trattamento, ma saliva al 15% a 4 anni, mentre il rischio nei trattamenti con altri bifosfonati era dello 0% durante il primo anno e solo del 5% a 4 anni [35, 41].

Sul territorio italiano dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono pervenute dal 2001 al 2006 375 segnalazioni di reazioni avverse correlate a bifosfonati, di cui 98 relative a manifestazione a carico dell'apparato orale. L'acido zoledronico si è rivelato il principio attivo maggiormente responsabile di osteonecrosi della mascella, causando 80 manifestazioni totali, di cui 60 relative ad acido zoledronico somministrato da solo e 18 in associazione con acido pamidronico (**Figura 1**) [42].

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, i pazienti dovranno essere adeguatamente informati sui benefici della terapia e dei possibili rischi connessi, compresa la reale entità del rischio di osteonecrosi da bifosfonati; inoltre, essi dovrebbero essere sottoposti ad una visita odontoiatrica per la valutazione della salute orale, per l'impostazione di un adeguato programma di prevenzione e l'eventuale trattamento di patologie locali. I pazienti con patologia orale e/o coloro che per la patologia e/o la terapia in atto presentano compromissione del sistema immunitario e/o maggior rischio infettivo, come chi è affetto da diabete mellito non controllato, sindrome da immunodeficienza acquisita o malattie ematologiche, chi è sottoposto a terapia immuno-soppressiva o corticosteroidea cronica, o chi fa abuso cronico di alcool o fumo, devono essere considerati a maggior rischio di sviluppare osteonecrosi da bifosfonati.

Figura 1
Andamento temporale delle segnalazioni di osteonecrosi da bifosfonati [42]



In tali casi, il medico specialista e/o il medico di medicina generale, dovrebbero indirizzare ad una visita odontoiatrica i propri assistiti che devono iniziare la terapia farmacologica.

Tossicità gastrointestinale

Limitatamente ai disturbi a carico delle prime vie digestive, alcuni bifosfonati, come etidronato, mostrano una maggior tollerabilità da parte dei pazienti, rispetto ad alendronato e ibandronato, i quali, invece, sono in grado di provocare effetti collaterali più importanti lungo il tratto oro-gastrico [43].
Da studi post-marketing risulta che l'assunzione giornaliera di alendronato per via orale presenta una correlazione con la comparsa di reazioni avverse a carico del sistema gastrointestinale, colpendo in particolare la zona esofagea con ulcere ed esofagiti. A partire dal 5 marzo 1996, alendronato è stato prescritto a circa 475.000 pazienti in tutto il mondo; le segnalazioni di eventi avversi connesse all'uso di tale farmaco sono state 1213, di cui 199 relative a esofagite chimica, con erosioni o ulcerazioni e infiammazione essudativa accompagnata da ispessimento della parete esofagea. Nei pazienti per i quali erano disponibili informazioni adeguate, le esofagiti sembravano essere associate ad una deglutizione inadeguata di alendronato, ovvero con poca o senza acqua, in posizione sdraiata durante o dopo l'ingestione della compressa [44].
Coloro maggiormente a rischio di tali effetti collaterali sono pazienti con patologie concomitanti che riducono la motilità esofagea, allungandone il tempo di svuotamento (stenosi o acalasia). La maggiore prevalenza di eventi avversi si rileva tra le donne anziane e in coloro che fanno contemporaneo uso di FANS; tale associazione, infatti, favorisce la comparsa di alterazioni e fenomeni ulcerativi grazie ad un effetto ulcerogeno sinergico con quello dei bifosfonati [45, 46].
Nel 2000 sono stati condotti alcuni trial clinici che suggeriscono una simile incidenza di disturbi esofagei sia nei pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati che in quelli trattati con placebo, evidenziando, dunque, che gli effetti avversi non sono provocati dalla molecola in sé, ma dovuti ad una non osservanza delle corrette modalità di assunzione [13, 47].
L'aumento dell'intervallo tra le singole somministrazioni sembra essere correlato ad una diminuzione dell'insorgenza di tossicità a livello del tratto gastrico, nonché ad un miglioramento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente, le quali comportano una massimizzazione degli effetti: passando da un'assunzione giornaliera ad una settimanale o mensile si riduce il tempo di esposizione della mucosa esofagea e/o gastrica al farmaco, fornendo alla zona interessata il tempo necessario al completo rinnovamento dell'epitelio.
Sempre in relazione agli effetti avversi gastrointestinali, va segnalato che dal 2009 sono state presentate alla *Food and Drug Administration* (FDA) una serie di casistiche in cui si evidenzia l'insorgenza di tumore esofageo in pazienti in terapia con bifosfonati. Sono stati pubblicati diversi studi con risultati discrepanti; in particolar modo ne sono stati presi in considerazione due dalla FDA: il primo non ha rilevato alcun aumen-

to del rischio di cancro esofageo, mentre il secondo studio ha trovato un raddoppio del rischio di patologia tumorale tra i pazienti che avevano 10 o più prescrizioni di bifosfonati, o che avevano assunto tali farmaci nei 3 anni precedenti [48, 49]. Sebbene vi sia incertezza sul fatto che l'uso di bifosfonati per via orale possa aumentare il rischio di cancro esofageo, la FDA ha reso note le segnalazioni e raccomanda a coloro che sono affetti da esofago di Barrett o che soffrono di disturbi di reflusso gastroesofageo di evitare l'assunzione di bifosfonati.

Fratture femorali atipiche

Le fratture del femore si realizzano più frequentemente a livello del collo e della regione pertrocanterica (femore prossimale) e la loro incidenza aumenta tipicamente in modo esponenziale con l'età, come per altre fratture osteoporotiche da fragilità [50-52]. Le fratture subtrocanteriche e diafisarie sono localizzate distalmente al piccolo trocantere e rappresentano circa il 5-10% di tutte le fratture del femore negli adulti/anziani [53].
Dal 2005, un numero crescente di segnalazioni ha descritto casi di fratture femorali localizzate distalmente al piccolo trocantere (subtrocanteriche o diafisarie) in pazienti in terapia con bifosfonati. Queste fratture sono state inizialmente denominate "atipiche" in relazione, prevalentemente, alle loro caratteristiche radiologiche, che le distinguono dalle classiche o tipiche fratture dei pazienti anziani osteoporotici. Le fratture atipiche del femore si presentano spontaneamente o dopo un trauma minimo in qualsiasi parte del femore. *È stato ipotizzato che un'eccessiva soppressione del turnover scheletrico prodotta dall'uso prolungato di bifosfonati possa rappresentare il meccanismo fisiopatologico principalmente responsabile delle fratture atipiche.* I dati epidemiologici sono scarsi e perlopiù derivanti da studi retrospettivi o analisi post-hoc dei trial internazionali multicentrici, randomizzati e controllati. Il limite principale di questi studi deriva dal fatto che in molti casi gli autori non avevano la possibilità di accedere alle radiografie e verificare le caratteristiche radiologiche che distinguono le fratture atipiche. I pochi studi in cui la revisione sistematica delle radiografie ha permesso di aggiudicare la natura atipica o meno delle fratture hanno chiarito che i pazienti con frattura atipica sono più frequentemente in terapia con bifosfonati rispetto ai pazienti con frattura osteoporotica tipica. Due studi condotti su ampie casistiche hanno stimato un'incidenza di fratture atipiche in pazienti in trattamento con bifosfonati compresa tra 3 e 10 casi su 10.000 pazienti/anno [54, 55]. Va sottolineato che tali dati fanno riferimento principalmente a due bifosfonati orali, alendronato e risedronato, che sono i farmaci di questa classe da più tempo presenti sul mercato e pertanto più diffusi.

Fibrillazione atriale

Durante il trattamento con bifosfonati alcune pazienti hanno manifestato fibrillazione atriale, ovvero una momentanea alterazione del normale ritmo del cuore; tali farmaci agirebbero negativamente sulla conduzione atriale alterando temporaneamente l'omeostasi intracellulare degli elettroliti, quali sodio, potassio e calcio.
Dallo studio HORIZON è emersa una associazione tra la somministrazione di acido zoledronico e un incremento del rischio di fibrillazione atriale (50 eventi con acido zoledronico 1,3% contro 20 con placebo 0,5%); risultati analoghi si sono avuti anche nello studio FIT per alendronato (47 eventi con acido alendronico 1,5% contro 31 con placebo 1,0%) [56]. Uno studio americano ha confrontato 719 donne con fibrillazione atriale e 966 controlli rispetto all'uso di alendronato, notando che i casi di fibrillazione avevano una correlazione con l'uso del principio attivo (6,5% rispetto al 4,1% dei controlli) [57]. Una metanalisi più ampia eseguita a Singapore ha indagato possibili eventi avversi cardiaci anche per quanto riguarda acido ibandronico e acido risedronico, mostrando un incremento non statisticamente significativo del rischio di fibrillazione atriale [58].
I dati riguardanti la possibile correlazione tra terapia con bifosfonati e insorgenza di disturbi del ritmo cardiaco sono contrastanti e richiedono ulteriori studi prospettici; nel 2008 FDA ha concluso che nessun cambiamento deve essere apportato al piano terapeutico rispetto alla fibrillazione atriale; nell'attesa l'uso dei bifosfonati nei cardiopatici o nei soggetti con alto rischio cardiovascolare andrebbe limitato il più possibile [56].

Tossicità renale

Un trial clinico di lunga durata (21 mesi), condotto su pazienti malati di cancro ad elevato rischio di metastasi ossee, ha rilevato la comparsa di un effetto tossico sul rene in corso di terapia con acido zoledronico. Nello studio, dopo il trattamento con acido zoledronico per via endovenosa, la percentuale di pazienti con aumento della creatinina sierica è stata del 10,9% per la dose di 4 mg e del 12,7% per la dose di 8/4 mg, contro il 6,7% per il placebo [25]. In seguito a biopsia si è notato che il meccanismo di tossicità consiste in necrosi tubulare acuta.
L'acido zoledronico non è il solo a causare possibile tossicità renale; anche il pamidronato ad alti dosaggi provoca danno tubulare, sindrome nefrosica e insufficienza renale secondaria a glomerulosclerosi segmentale focale. L'ibandronato, invece, presenta una minore tossicità renale [59].

Malattia simil-influenzale

L'uso di bifosfonati ad alte dosi può essere associato ad una sintomatologia di tipo influenzale caratterizzata da affaticamento, dolori osteo-muscolari, febbre e raffreddore [60]. Tale condizione viene spesso definita "reazione di fase acuta", caratterizzata da febbre, brividi e sintomi simil-influenzali, i quali sono transitori e dopo un periodo di 1-3 giorni dall'esordio tendono a scomparire spontaneamente oppure possono essere curati con analgesici e paracetamolo o altri antipiretici; solitamente si manifestano in seguito alla prima somministrazione del farmaco e non ricompaiono necessariamente dopo l'assunzione delle dosi successive.
Il quadro simil-influenzale è dovuto all'iperproduzione, indotta dai bifosfonati stessi, di citochine proinfiammatorie, come Il-6 e TNF-alfa, da parte delle cellule del sistema immunitario [61]. La reazione sembra essere più frequente in seguito a somministrazione endovenosa, mentre si verifica molto raramente in seguito ad assunzione orale.

Disturbi visivi

La possibile correlazione tra bifosfonati e disturbi visivi è stata postulata per la prima volta nel 2003 dal sistema di farmacovigilanza canadese, il quale ricevette 27 segnalazioni di sospetti disturbi oculari e visivi associati a tali farmaci; il pamidronato sembrava essere il maggior responsabile di infiammazioni agli occhi [62]. Nell'anno successivo, si aggiunsero 28 segnalazioni provenienti dall'Australia che indicavano che, sebbene questi effetti oculari fossero rari, gli operatori sanitari avrebbero dovuto considerare questa possibilità durante il trattamento. Le reazioni maggiormente segnalate sono state visione danneggiata, congiuntivite, dolore oculare, iridociclite, disturbi a carico della retina e in alcuni casi anche distacco retinico; nel 9% le reazioni riportate sono state definite gravi e nel 4% la reazione ha portato ad un'invalidità grave o permanente, mentre nel 64% dei pazienti la sintomatologia è migliorata [62].
Non tutti i bifosfonati causano disturbi visivi; infatti, tali effetti collaterali appaiono nella scheda tecnica solamente di alcuni di loro: uveite, sclerite, episclerite, irite, xantopsia, congiuntivite e dolore oculare sono reazioni note solo per gli acidi alendronico, pamidronico, risedronico e zoledronico [63-65]. A livello italiano sono state raccolte 55 segnalazioni di reazioni oculari nel 2010; 30 associate ad acido alendronico, 13 a risedronico, 5 a clodronico, 4 a zoledronico, 2 a ibandronico e una a neridronico. Nella banca dati dell'OMS sono presenti 2104 report a carico dell'occhio associate a bifosfonati e di questi, 1261 reazioni sono state imputate alla terapia con acido alendronico.

Ipocalcemia

Un effetto secondario della terapia con bifosfonati è l'ipocalcemia transitoria: tali farmaci inibiscono, infatti, il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, riducendo così la concentrazione del calcio a livello serico. L'iperparatiroidismo compensatorio secondario evita l'instaurarsi di una significativa ipocalcemia; tuttavia in alcuni casi questo meccanismo di compensazione può essere bloccato e il risultato possono essere gravi ipocalcemie [66, 67].

Dolore muscolo scheletrico

In seguito alla somministrazione di bifosfonati sia per via orale sia per intravascolare, numerosi pazienti hanno manifestato dolore scheletrico, dolore osseo cronico, dolori articolari e muscolari. Tale effetto avverso si può verificare in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se sembra che vi sia una comparsa spesso concomitante con le reazioni della fase acuta. Dopo la sospensione della cura farmacologica alcuni pazienti hanno avvertito un miglioramento immediato, mentre per altri la ripresa della condizione fisiologica è stata più lenta e graduale. La base patologica rimane poco chiara, anche se si pensa ci posso essere una correlazione con i livelli elevati di ormone paratiroideo [68].

Reazioni cutanee

Le reazioni cutanee maggiormente frequenti in seguito alla terapia con bifosfonati sono orticaria e prurito; in particolare il rush cutaneo rappresenta una delle motivazioni che portano all'interruzione della cura con alendronato. Eventi più severi come la sindrome di Steven-Johnson e la necrolisi epidermica tossica sono molto rari (1<10.000 pazienti). In uno studio condotto su 13.180 pazienti in cura con risedronato a seguito di una condizione osteoporotica si sono verificate 42 reazioni avverse a carico della cute, riportando solamente un caso di sindrome di Steven Johnson, tutti gli altri casi erano di lieve e trattabile entità [69].

Conclusioni

Terapia a lungo termine

Tutti i pazienti in terapia con bifosfonati dovrebbero rivalutare su base periodica la necessità di continuare la terapia. Per ottimizzare l'efficacia dei bifosfonati nella riduzione del rischio di frattura, la decisione di continuare il trattamento deve essere basata sulla valutazione individuale dei rischi e dei benefici e sulle preferenze del paziente.

Tutti i bifosfonati approvati per il trattamento dell'osteoporosi hanno dimostrato efficacia nella prevenzione e nella cura delle fratture negli studi di registrazione della durata di 3-4 anni. A seguito delle segnalazioni post-marketing di eventi avversi rari ma gravi associati a bifosfonati, come ad esempio lesioni atipiche del femore e osteonecrosi della mascella, la FDA ha effettuato una revisione dei dati sulla terapia a lungo termine con tali farmaci, allo scopo di stabilire la durata ottimale di utilizzo per raggiungere e mantenere la protezione contro le fratture evitando l'insorgenza di serie reazioni avverse. La revisione è stata condotta basandosi su 3 trial di una durata di almeno 3 anni. Tutti e tre gli studi sono un'estensione di trial registrativi di fratture di donne in postmenopausa che presentavano fratture o bassi T score al basale (- 1,5 o più bassi). Secondo la FDA i pazienti con osteoporosi in cura con bifosfonati dovrebbero essere rivalutati dal medico dopo 3-5 anni di terapia per decidere se continuare il trattamento oppure sospenderlo [70]. Tale decisione nasce dal fatto che i bifosfonati, venendo incorporati nell'osso neoformato, possono rimanere in questa sede per anni, mantenendo i pazienti in una continua esposizione agli effetti farmacologici anche molto tempo dopo la cessazione della terapia stessa [71].
I dati riguardanti l'alendronato derivano dallo studio FLEX (*Fosamax Fracture Intervention Trial Long-Term Extension*), che ha assegnato in modo randomizzato alendronato o placebo a 1099 donne in età postmenopausale, che avevano precedentemente ricevuto una media di 5 anni di terapia quotidiana con alendronato. Le pazienti, trattate al massimo per 10 anni, hanno ricevuto o solo alendronato (5 mg o 10 mg) per tutto il tempo, o alendronato nei primi 5 anni seguito da placebo per gli altri 5. I risultati hanno dimostrato che per quelle donne che hanno interrotto l'assunzione di alendronato si è verificato un calo moderato nella BMD e un aumento graduale dei marcatori biochimici; per quanto riguarda il rischio di fratture vertebrali, è risultato essere lievemente minore in quelle pazienti che hanno protratto la cura per i successivi 5 anni [72]. I dati relativi al trattamento a base di risedronato provengono dallo studio VERT-MN (*Actonel Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational Trial*), che ha coinvolto 164 pazienti trattate per un massimo di 7 anni. Per i primi 5 anni, le donne hanno ricevuto risedronato 5 mg/die o placebo secondo la randomizzazione originale; tutte le donne che sono entrate nello studio di estensione di 6-7 anni hanno poi ricevuto risedronato 5 mg/die. L'estensione ha mostrato che l'incidenza di fratture vertebrali durante il sesto e il settimo anno è risultata comparabile a quella osservata nel biennio precedente e nei primi 3 anni di trattamento (rispettivamente 3,8%, 5,2% e 4,7% per anno). É emerso pertanto che dopo 7 anni di trattamento continuo ci

sono aumenti significativi nella densità minerale ossea e una diminuzione del turnover osseo, senza alcuna indicazione di perdita di efficacia anti-frattura [16]. I risultati provenienti da uno studio pubblicato nel 2008, che ha considerato i pazienti dello studio VERT che avevano interrotto la terapia dopo 3 anni di trattamento (continuando solo l'assunzione di vitamina D), hanno mostrato che, un anno dopo l'interruzione del trattamento, il rischio di nuove fratture vertebrali nel gruppo delle pazienti che avevano assunto risedronato era minore del 46% rispetto alle appartenenti al gruppo placebo. Inoltre, benché la BMD andasse diminuendo, essa si manteneva comunque più elevata rispetto al placebo nelle pazienti trattate con risedronato fino a 1 anno prima [73]. I dati sull'acido zoledronico provengono dallo studio HORIZON-PFT (*Reclast Health Outcomes and Reduced Incidence with Zolendronic acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial*) che coinvolgeva 1233 donne trattate per un massimo di 6 anni (3 anni di trattamento seguito da 3 anni di placebo o di estensione con il farmaco attivo) [71]. I dati relativi alle pazienti che hanno ricevuto la terapia continuativa con bifosfonati per 6 o più anni dimostrano un'incidenza di fratture di 9,3-10,6%, mentre il tasso per i pazienti passati a placebo è di 8,0-8,8%. Questi dati sollevano la questione se la terapia continuativa con bifosfonati realizzi un ulteriore vantaggio sulla prevenzione della frattura, rispetto alla cessazione della terapia dopo 5 anni.
I dati disponibili suggeriscono che, in alcuni pazienti, i bifosfonati possono essere tranquillamente interrotti dopo un certo periodo di trattamento senza compromettere il beneficio terapeutico, ma non esistono studi clinici adeguati che permettano di delineare per quanto tempo il beneficio dei farmaci sia mantenuto dopo la cessazione. Le pazienti a basso rischio di frattura (ad esempio, pazienti più giovani senza storia di frattura e con DMO quasi normale) possono essere buone candidate per la sospensione del bifosfonato dopo una terapia dai 3 ai 5 anni, mentre le pazienti ad aumentato rischio di frattura (ad esempio, pazienti anziane con storia di frattura e DMO definita osteoporotica) possono beneficiare nel continuare ulteriormente la terapia.

Rapporto rischio/beneficio

I bifosfonati sono farmaci di prima scelta utilizzati per trattare e prevenire patologie ossee di natura eterogenea. La loro provata e documentata efficacia li rende difficilmente sostituibili in determinati quadri patologici e indispensabili per migliorare la qualità di vita dei pazienti. In particolar modo nella cura dell'osteoporosi, i bifosfonati si sono rivelati una valida alternativa alle terapie preesistenti, fornendo dati di maggior efficacia e manifestando genericamente effetti collaterali di più facile gestione.
Come già descritto, nel corso degli anni sono state segnalate diverse tipologie di reazioni avverse, annoverando sia manifestazioni lievi, come malattia simil-influenzali e dolori ossei, sia gravi, come osteonecrosi della mandibola, fratture ossee, disturbi visivi e renali e problematiche a livello cardiaco. Il farmaco, la dose e la durata della terapia sono altamente correlate alla tipologia di reazione avversa sviluppata e alla gravità della condizione patologica instaurata. Nel 2011 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha eseguito una revisione dei medicinali contenenti bifosfonati a seguito dell'aumento delle segnalazioni di insorgenza di fratture femorali correlate alla loro assunzione, concludendo che i benefici di tali farmaci nel trattamento e nella prevenzione delle malattie delle ossa continuano a superare i rischi, ma che un'avvertenza del rischio di fratture atipiche del femore deve essere aggiunta alle informazioni del prodotto di tutti i medicinali che li contengono [74]. Più recentemente, l'EMA, ha completato la revisione periodica di uno dei medicinali a base di bifosfonati con un rischio noto di osteonecrosi della mandibola/mascella, l'acido zoledronico [75]. L'Agenzia ha concluso che il rischio di osteonecrosi nella mandibola/mascella rimane molto basso, ma ha raccomandato una serie di misure per ridurre al minimo il rischio, tra cui un aggiornamento delle informazioni del prodotto e l'introduzione di una carta di promemoria per il paziente.
Il successo terapeutico non è dato solamente dall'efficacia dalla molecola in sé, ma anche da una serie di fattori dipendenti dal paziente. L'aderenza al trattamento è uno dei punti cardine della terapia: circa il 50% dei pazienti abbandona la cura nel primo anno dall'inizio del trattamento, senza ottenere alcun beneficio in termini di riduzione dell'incidenza di nuove fratture ossee. Il medico prescrittore è tenuto ad interessarsi

delle preferenze e delle abitudini di vita del malato, al fine di ideare una strategia terapeutica efficace dal punto di vista clinico, ma anche ben tollerata. A questo scopo la ricerca farmaceutica ha elaborato nuove proposte terapeutiche per migliorare e semplificare la gestione della terapia e ridurre l'incidenza di quegli effetti collaterali la cui insorgenza è causata da un'inosservanza delle corrette modalità d'assunzione; i bifosfonati per via endovenosa, in generale, sono una promettente alternativa ai regimi orali.

Bibliografia

[1] Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. May 2006;14(5):408-418.
[2] Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. Current osteoporosis reports. Sep 2003;1(2):45-52.
[3] AIFA. Rapporto Osmed. 2013.
[4] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. Oct 2014;25(10):2359-2381.
[5] WHO. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. 2004.
[6] Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, et al. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis]. Reumatismo. Oct-Dec 2009;61(4):260-284.
[7] Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. The New England journal of medicine. Nov 30 1995;333(22):1437-1443.
[8] Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1999;9(5):461-468.
[9] Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(1):CD001155.
[10] Emkey R, Delmas PD, Bolognese M, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study. Clinical therapeutics. Apr 2009;31(4):751-761.
[11] Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. Jan 2005;20(1):141-151.
[12] Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Nov 2000;85(11):4118-4124.
[13] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2000;11(1):83-91.
[14] McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. The New England journal of medicine. Feb 1 2001;344(5):333-340.
[15] Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. Bone. Feb 2003;32(2):120-126.
[16] Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcified tissue international. Dec 2004;75(6):462-468.
[17] Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. Oct 2004;15(10):792-798.
[18] Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. Aug 2005;20(8):1315-1322.
[19] Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. Arthritis and rheumatism. Jun 2006;54(6):1838-1846.
[20] Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Current medical research and opinion. Jan 2008;24(1):237-245.
[21] Sambrook P, Cranney A, Adachi JD. Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. Current medical research and opinion. Mar 2010;26(3):599-604.
[22] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. The New England journal of medicine. May 3 2007;356(18):1809-1822.
[23] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. The New England journal of medicine. Nov 1 2007;357(18):1799-1809.
[24] Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. British journal of cancer. Mar 22 2004;90(6):1133-1137.
[25] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. Oct 2 2002;94(19):1458-1468.
[26] Stresing V, Daubine F, Benzaid I, Monkkonen H, Clezardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. Cancer letters. Nov 8 2007;257(1):16-35.
[27] Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. The New England journal of medicine. Feb 20 1997;336(8):558-566.

[28] Selby PL. Pamidronate in the treatment of Paget's disease. Bone. May 1999;24(5 Suppl):57S-58S.
[29] Chapurlat R, Meunier PJ. [Bisphosphonates and bone remodeling: effectiveness in Paget's disease, fibrous dysplasia and osteoporosis]. Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur. Nov 1998;84(8):743-751.
[30] Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. The New England journal of medicine. Oct 1 1998;339(14):947-952.
[31] Gangji V, Appelboom T. Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. Clinical rheumatology. 1999;18(3):266-267.
[32] Orcel P, Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone diseases other than osteoporosis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. Jan 2002;69(1):19-27.
[33] Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkmans BA, Breedveld FC. Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. The Journal of rheumatology. Nov 1994;21(11):2016-2020.
[34] Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. Arthritis and rheumatism. Mar 1996;39(3):396-402.
[35] Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Annals of internal medicine. May 16 2006;144(10):753-761.
[36] Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Seminars in arthritis and rheumatism. Oct 2002;32(2):94-124.
[37] Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone. Sep 2007;41(3):318-320.
[38] Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. Mar 2014;25(3):1131-1139.
[39] Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. The New England journal of medicine. Jul 7 2005;353(1):99-102; discussion 199-102.
[40] Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clinical therapeutics. Aug 2007;29(8):1548-1558.
[41] Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? The New England journal of medicine. Nov 30 2006;355(22):2278-2281.
[42] AIFA. Analisi dei segnali: i bifosfonati. BIF. 2006;XIII(2):79-81.
[43] Graham DY. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. Digestive diseases and sciences. Aug 2002;47(8):1665-1678.
[44] de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. The New England journal of medicine. Oct 3 1996;335(14):1016-1021.
[45] Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. Archives of internal medicine. Jan 8 2001;161(1):107-110.
[46] Rothschild BM. Alendronate and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction safety is not established. Archives of internal medicine. Jun 12 2000;160(11):1702.
[47] Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. Archives of internal medicine. Feb 28 2000;160(4):517-525.
[48] Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. Jama. Aug 11 2010;304(6):657-663.
[49] Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. Bmj. 2010;341:c4444.
[50] Arneson TJ, Melton LJ, 3rd, Lewallen DG, O'Fallon WM. Epidemiology of diaphyseal and distal femoral fractures in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Clinical orthopaedics and related research. Sep 1988(234):188-194.
[51] Baron JA, Karagas M, Barrett J, et al. Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. Epidemiology. Nov 1996;7(6):612-618.
[52] Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. Current osteoporosis reports. Mar 2010;8(1):34-39.
[53] Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. Nov 2010;25(11):2267-2294.
[54] Girgis CM, Seibel MJ. Population and treatment-based incidence estimates of atypical fractures. The Medical journal of Australia. Jun 20 2011;194(12):666.
[55] Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. The New England journal of medicine. May 5 2011;364(18):1728-1737.
[56] Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. Expert review of clinical pharmacology. Sep 2011;4(5):593-604.
[57] Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. Archives of internal medicine. Apr 28 2008;168(8):826-831.
[58] Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. BMC musculoskeletal disorders. 2009;10:113.
[59] Lyubimova NV, Kushlinsky NE, Lichinitser MR, Schlosser K. Renal safety of intravenous ibandronic Acid in breast cancer patients with metastatic bone disease. Clinical drug investigation. 2003;23(11):707-716.
[60] Reid IR. Osteoporosis treatment: focus on safety. European journal of internal medicine. Dec 2013;24(8):691-697.
[61] Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. Clinical and experimental immunology. Jan 2005;139(1):101-111.
[62] AIFA. Bifosfonati e disturbi visivi. I segnali di Farmacovigilanza. 2010.
[63] Berenson JR, Lipton A. Bisphosphonates in the treatment of malignant bone disease. Annual review of medicine. 1999;50:237-248.

[64] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. American journal of ophthalmology. Feb 2003;135(2):219-222.
[65] French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. Retina. Jun 2008;28(6):889-893.
[66] Do WS, Park JK, Park MI, Kim HS, Kim SH, Lee DH. Bisphosphonate-induced Severe Hypocalcemia - A Case Report. Journal of bone metabolism. Nov 2012;19(2):139-145.
[67] Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Jan-Feb 2006;12(1):48-53.
[68] Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. Hormones. Apr-Jun 2009;8(2):96-110.
[69] Barrera BA, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Prescription-event monitoring study on 13,164 patients prescribed risedronate in primary care in England. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. Dec 2005;16(12):1989-1998.
[70] Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? The New England journal of medicine. May 31 2012;366(22):2048-2051.
[71] Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? The New England journal of medicine. May 31 2012;366(22):2051-2053.
[72] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. Jama. Dec 27 2006;296(24):2927-2938.
[73] Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. Mar 2008;19(3):365-372.
[74] EMA. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. 2011.
[75] EMA. Further measures to minimise risk of osteonecrosis of the jaw with bisphosphonate medicine. 2015.

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Rischio-beneficio di diacereina per il trattamento dell'osteoartrite

Panova E, Jones G
Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis
Drug Saf 2015; 38:245-52

RIASSUNTO

Introduzione

L'osteoartrite (OA) è la forma più comune di artrite. La sua prevalenza è notevolmente aumentata a causa dell'invecchiamento della popolazione. Complessivamente, il 10% della popolazione mondiale di età uguale o superiore a 60 anni ha dolore o disabilità provocati dall'osteoartrite. I consigli dell'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) per il trattamento dell'OA all'anca e al ginocchio si suddividono in trattamenti farmacologici, non farmacologici e chirurgici. Il trattamento farmacologico attuale è per lo più palliativo, con analgesici e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori della ciclossigenasi (COX), a supporto della terapia. Nessuno di questi farmaci è in grado di modificare l'andamento della malattia colpendo i processi patologici responsabili di OA.

La ricerca negli ultimi due decenni, soprattutto su animali, ha dimostrato che la citochina interleuchina-1-beta (IL-1β) gioca un ruolo chiave nella degenerazione della cartilagine, nel rimodellamento osseo subcondrale, nell'apoptosi dei condrociti e nell'infiammazione delle articolazioni, anche se è solo raramente rilevabile nel sangue di pazienti con OA. Diacereina inibisce la produzione di IL-β ed è stato ipotizzato che sia in grado di modificare l'andamento della malattia in modelli sperimentali e in soggetti con OA all'anca e al ginocchio. A seguito di una revisione condotta sui medicinali contenenti diacereina nel marzo 2014, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha ristretto l'utilizzo di tali farmaci. La review è stata avviata per le preoccupazioni sollevate dall'Agenzia dei medicinali francese in merito alla frequenza e alla gravità degli effetti collaterali gastrointestinali, come diarrea e patologie epatiche.

Diacereina

Nonostante diacereina sia sul mercato da 20 anni, esiste un numero piuttosto ristretto di studi randomizzati controllati (RCT) sull'OA di qualità accettabile. Gli studi sono limitati all'OA al ginocchio e all'anca e sono di breve durata, eccetto uno che ha seguito i pazienti per tre anni per *outcome* strutturali. Alcuni studi hanno concluso che diacereina è un agente con un'azione lenta di modifica dei sintomi di OA con effetto *carry-over* (ossia il perdurare dell'effetto anche quando non c'è più trattamento); altri hanno riportato risultati negativi in merito agli effetti sintomatici e strutturali.

Efficacia sintomatica

Uno studio *dose-ranging* di fase II condotto da Pelletier et al., con l'obiettivo di individuare una differenza nella valutazione VAS del dolore al movimento di 10 mm (la scala analogica visiva è rappresentata da una linea di 10 cm, da "assenza di dolore" a "il dolore peggiore mai sentito"; il paziente mette un segno sulla linea nel punto che esprime il livello di intensità del proprio dolore: la distanza del punto dall'inizio della linea viene misurato in millimetri) fra trattamento e placebo, ha mostrato la superiorità di diacereina verso placebo nel gruppo con 100 mg/giorno. Altri due gruppi in trattamento con diacereina (a dosi di 50 e 150 mg/giorno) hanno mostrato una tendenza al miglioramento, ma non statisticamente significativa nei confronti del placebo. Lo studio ECHODIAH di Dougados et al., progettato per dimostrare una differenza nella progressione del restringimento dello spazio articolare (JSN), ha valutato anche il dolore come esito secondario ma non sono stati evidenziati miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi del dolore VAS o nella compromissione funzionale, misurata con indice Lequesne. Lo studio condotto da Pavelka et al., progettato per dimostrare la superiorità di diacereina vs placebo a 6 mesi, con l'obiettivo di valutare l'effetto *carry-over* di diacereina, con l'ultima dose somministrata al terzo mese ha mostrato variazioni percentuali statisticamente significative del dolore (misurate utilizzando il punteggio WOMAC A) e nei punteggi totali WOMAC dal basale a 5 mesi. Le differenze diventavano significative al secondo mese. La superiorità di diacereina vs placebo è stata raggiunta a 2 mesi e rimaneva di grandezza simile fino al termine dello studio.

Efficacia strutturale

Due studi hanno valutato l'azione di diacereina come modifica strutturale. Lo studio ECHODIAH ha esaminato l'OA all'anca misurando la progressione radiografica (JSN) come endpoint primario. La significatività statistica è stata raggiunta solo al terzo anno ed è stata osservata solamente in una sottopopolazione (50,7% nel gruppo diacereina di 221 pazienti vs 60,4% nel gruppo placebo di 225 pazienti) e in un'analisi più completa (131 pazienti nel gruppo diacereina e 138 nel gruppo placebo), ma non nella popolazione originale (221 e 225, rispettivamente). Inoltre, lo studio ha esaminato la richiesta

per protesi totale d'anca (THR). La probabilità di una richiesta di THR era del 19,8% nel gruppo placebo vs 14,5% nel gruppo diacereina, ma questa differenza non era statisticamente significativa. Lo studio condotto da Pham et al., che aveva una misura di esito strutturale come *outcome* primario, insieme a misure sintomatiche, ha osservato un peggioramento significativo della larghezza dello spazio articolare (JSW) nei tre gruppi, ma le progressioni delle incidenze non erano significativamente differenti (17,7% con acido ialuronico, 18,9% con diacereina e 20,3% con placebo).

Sicurezza

Tutti gli RCT di breve durata hanno mostrato che i numeri di pazienti con esperienza di qualche evento avverso (EA) erano simili nei gruppi diacereina e comparatori (placebo o attivo). Nello studio più lungo, durato tre anni, si sono evidenziate incidenze significativamente più elevate di EA nel gruppo diacereina (95%) vs placebo (84%). Questo era dovuto largamente ad una più alta percentuale di diarrea (46% gruppo diacereina vs 12% gruppo placebo) e ad una maggiore presenza di disturbi cutanei e di appendicite. Risultati analoghi sono stati riportati nello studio di un anno da Pham et al., nel quale la diarrea si era manifestata nel 41% del gruppo diacereina e nell'8% del gruppo placebo, mentre le percentuali di disturbi cutanei erano 8 e 1%, rispettivamente. Solo questi due studi riportavano come EA significativo il disturbo cutaneo. Sembra probabile che una lunga esposizione a diacereina possa quindi provocare reazioni cutanee in alcuni pazienti.

Valutazione rischio-beneficio di diacereina comparata ad altre terapie

Diacereina vs Piroxicam

Un trial di 16 settimane, con un FANS come controllo attivo, ha esaminato l'efficacia, la sicurezza e l'effetto *carry-over* di diacereina vs piroxicam per OA al ginocchio. Lo studio è stato progettato per mostrare la non inferiorità di diacereina comparata a piroxicam. I risultati delle analisi delle popolazioni per *intent to treat* e *per protocoll* sono stati molto simili. I punteggi del dolore WOMAC A durante il periodo di trattamento sono diminuiti a livelli simili (dato forse biologicamente inverosimile) in entrambi i gruppi. A 16 settimane, il punteggio VAS è sceso da un basale di 275,2±65,0 mm a 84,7±85,8 mm nel gruppo diacereina e da 275,2±63,0 mm al basale a 70,7±70,0 mm nel gruppo piroxicam. Piroxicam ha un meccanismo d'azione più rapido, dimostrando superiorità alla settimana 4, ma i valori erano molto simili alle settimane 8, 12 e 16. Il mantenimento della risposta nel gruppo diacereina alle settimane 20 e 24 ha confermato l'effetto *carry-over*. L'incidenza di eventi avversi era simile in entrambi i gruppi di trattamento, ma gli eventi più gravi sono stati osservati nel gruppo in FANS, con una ospedalizzazione dovuta a emorragia gastrointestinale. Un numero maggiore di pazienti ha sofferto di diarrea (36 vs 10,6%) e di scolorimento delle urine (50 vs 8,2%) nel gruppo diacereina rispetto al gruppo piroxicam.

Diacereina vs acido ialuronico e placebo

Il secondo trial condotto su pazienti con OA al ginocchio comparava un composto di acido ialuronico (NRD101) con diacereina e placebo. Lo studio aveva un disegno di non-inferiorità e utilizzava la variazione del dolore VAS tra il basale e la visita finale per ogni gruppo come criterio principale. Gli end point primari per eventi strutturali erano JSN tra il basale e la visita finale e la percentuale di pazienti con progressione strutturale. Si è evidenziato un miglioramento significativo nel punteggio VAS rispetto al basale in tutti e tre i gruppi; tuttavia nessuna differenza è stata osservata tra i gruppi a 1 anno.

Il numero di pazienti con esperienza di qualunque AE era simile nei tre gruppi. Molti tra questi eventi erano da lievi a moderati. Il dolore al ginocchio durante o dopo l'iniezione era significativamente maggiore nel gruppo NRD101, e diarrea e scolorimento delle urine erano più frequenti nel gruppo diacereina.

Opinioni e conclusioni

Diacereina esercita un effetto modesto ma significativo sul dolore nell'OA. I suoi effetti sulla funzionalità non sono chiari. Nel complesso, si può ottenere un leggero effetto sulla progressione strutturale valutata mediante radiografie, ma questo risultato è discutibile. La sua efficacia comparativa è simile a quella di molte altre terapie attuali per OA. La tossicità principale è la diarrea da lieve a moderata, con il rischio che aumenti al crescere della dose e della durata della esposizione. Le percentuali di interruzione non aumentano nel breve termine, bensì nel lungo termine.

L'EMA ha rimosso l'indicazione terapeutica per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, ma le ragioni dietro questa decisione non sono chiare poiché non sono state evidenziate variazioni in termini di efficacia o di aumento del rischio di diarrea in questa fascia di età. L'EMA ritiene anche che i pazienti dovrebbero iniziare il trattamento con metà della dose normale (cioè 50 mg/die invece di 100 mg/die) e dovrebbero interrompere l'assunzione in caso di diarrea. Inoltre suggerisce che i farmaci contenenti diacereina non devono essere utilizzati nei pazienti con disturbi epatici o storia di malattia epatica, e che i pazienti dovrebbero essere monitorati per rilevare tempestivamente disturbi epatici.

Concludendo, diacereina può avere un ruolo nel trattamento dell'OA al ginocchio e all'anca in alcuni gruppi di pazienti. Questi includono pazienti con problemi gastrointestinali superiori noti o malattia cardiaca nei quali i FANS e gli inibitori della COX-2 non possono essere utilizzati. Diacereina dovrebbe essere evitata nei pazienti con una nota tendenza alla diarrea e deve essere interrotta nei pazienti con diarrea persistente e fastidiosa (ma può essere di beneficio nei pazienti con stipsi). Sarebbe opportuna, in primo luogo, una terapia inziale di 4 settimane, e potrebbe essere ragionevole l'interruzione a 8 settimane, dato l'effetto terapeutico *carry-over*.

Farmacogenetica ed effetti analgesici degli antidepressivi nella gestione del dolore cronico

Rodieux F, Piguet V,Berney P, et al.
Pharmacogenetics and analgesic effects of antidepressants in chronic pain management
Personalized Med 2015; 12:163-175

RIASSUNTO

Introduzione
La gestione del dolore cronico è una questione importante nella pratica clinica. Diverse terapie a base di farmaci non oppioidi possono essere utili. Le linee guida basate sull'evidenza correnti raccomandano l'uso di antidepressivi, in particolare gli antidepressivi triciclici e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), per il trattamento di vari tipi di dolore cronico, compreso il dolore neuropatico, il dolore muscoloscheletrico come il mal di schiena, la sindrome da dolore centrale e la fibromialgia.
Dati sperimentali e clinici suggeriscono che gli antidepressivi hanno effetti analgesici che differiscono dalla loro azione classica sull'umore. Infatti, gli studi hanno dimostrato che l'analgesia viene spesso raggiunta con dosi inferiori a quelle richieste per la depressione e che l'effetto iniziale può essere ottenuto più rapidamente rispetto all'effetto antidepressivo. Inoltre, l'effetto analgesico può essere presente senza un effetto sull'umore. Tuttavia, il preciso meccanismo analgesico d'azione dei farmaci antidepressivi rimane dibattuto.
L'efficacia degli antidepressivi triciclici amitriptilina, clomipramina, imipramina, desipramina, nortriptilina e doxepina sul trattamento del dolore cronico e neuropatico è stata dimostrata in numerosi studi. Tuttavia, i nuovi antidepressivi sono efficaci anche per le altre condizioni di dolore cronico e sono sempre più utilizzati in pazienti con dolore cronico grazie alla loro migliore tollerabilità. Questi composti appartengono al gruppo degli SNRI (ad esempio venlafaxina, duloxetina e milnacipran) e al gruppo degli antidepressivi atipici (come bupropione e mirtazapina).
Un'efficace gestione del dolore deve fornire adeguata analgesia senza eccessivi effetti indesiderati. In questo ambito, l'utilizzo degli antidepressivi è complicato dalla grande variabilità interindividuale nella risposta alla terapia. Poiché i fattori genetici sembrano essere gli elementi più stabili e prevedibili, un approccio farmacogenetico può aiutare l'individualizzazione del trattamento.

Discussione
Diversi geni sono coinvolti nella variabilità interindividuale della risposta antidepressiva. I geni meglio caratterizzati codificano enzimi coinvolti nel metabolismo e nel trasporto dei farmaci, come ad esempio la superfamiglia del citocromo (CYP) e la glicoproteina P (P-gp). La maggior parte dei dati provengono da studi effettuati in pazienti trattati per la depressione, e la generalizzazione al contesto del dolore non è sempre possibile. Come per l'effetto antidepressivo, numerosi studi hanno indicato una relazione tra l'effetto antidolorifico e la concentrazione del farmaco nel siero, in particolare con gli antidepressivi triciclici.

Sistema enzimatico del citocromo p450
La superfamiglia CYP è un grande gruppo di enzimi responsabili dell'ossidazione e della riduzione dell'80% di tutti i farmaci prescritti. Gli enzimi CYP principali coinvolti nel metabolismo dei farmaci antidepressivi sono CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C19. Bupropione è metabolizzato da CYP2B6. Il gene che codifica per CYP2D6 è altamente polimorfico, con un massimo di 80 varianti alleliche attualmente descritte. Queste varianti provocano differenze di attività enzimatica che variano dall'1 al 200%, determinando diversi stati di *metabolizer*. Possono essere identificati quattro fenotipi: *ultrarapid metabolizer* (UM), *extensive metabolizer* (EM), *intermediate metabolizer* (IM) e *poor metabolizer* (PM). La prevalenza del CYP2D6 PM, in altre parole la carenza totale dell'enzima, è stimata essere del 5-10% nelle popolazioni caucasiche, ma è rara (3%) in altre etnie. Gli IM, che hanno ridotta attività enzimatica, rappresentano il 10-15% dei caucasici, ma fino al 50% degli asiatici. Gli EM, con normale attività enzimatica, rappresentano il 60-70% dei caucasici. Gli UM, con un aumento del metabolismo, rappresentano solo l'1-10% dei caucasici, ma potenzialmente fino al 30% delle popolazioni africane e arabe del Nord. Le varianti genetiche del CYP2D6 possono influenzare le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi con grandi variazioni, fino a 30-40 volte a parità di dosi. Poiché le concentrazioni plasmatiche di farmaco influenzano la risposta agli antidepressivi e la comparsa di effetti collaterali, questi farmaci mostrano efficacia e tollerabilità variabili. Poiché CYP2D6 è coinvolto nel processo di sintesi endogena della morfina e poiché è stato dimostrato che i CP2D6 PM possono essere meno tolleranti ad alcuni stimoli dolorosi, come il dolore tonico, rispetto agli EM indipendentemente dal trattamento analgesico, i risultati suggeriscono che il gene CYP2D6 può essere un candidato per la modulazione della soglia di sensibilità al dolore.
Variazioni genetiche associate ai fenotipi EM, PM e UM sono stati descritti anche per CYP2C19. Studi hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di antidepressivi substrati del CYP2C19 sono ridotte in pazienti UM, mentre il genotipo PM può essere associato ad un aumento della concentrazione di sei volte.
CYP1A2 gioca un ruolo importante nel metabolismo di duloxetina. Ci sono differenze interindividuali marcate dell'attività di CYP1A2 nell'uomo, con 15 SNP descritti per il gene codificante. Inoltre, il fattore più importante per la variabilità dell'attività di CYP1A2 è l'induzione provocata dagli idrocarburi poliaromatici presenti nel

fumo di sigaretta. Il fumo può infatti indurre una riduzione del 50% delle concentrazioni plasmatiche di duloxetina. L'influenza di queste differenze nell'attività di CYP1A2 sull'efficacia o la tolleranza per duloxetina non è stata esaminata nella gestione del dolore.
A fronte dei dati noti su CYP, sono state sviluppate le raccomandazioni per i dosaggi antidepressivi sulla base del fenotipo/genotipo CYP2D6 e CYP2C19. Certamente, un approccio terapeutico ragionevole è l'uso di una dose iniziale più bassa, con aggiustamenti di dosaggio in base alla risposta clinica e alla concentrazione plasmatica in individui PM e l'esclusione della molecola per gli individui UM. La validità di questi approcci non è stata sistematicamente testata in situazioni cliniche in cui gli antidepressivi sono utilizzati come antidolorifici, ma si può ipotizzare negli individui PM l'utilizzo iniziale di una dose bassa con eventuali aggiustamenti del dosaggio, anche se per i triciclici sono già utilizzate dosi molto basse.

Glicoproteina P

La P-gp è un trasportatore di membrana plasmatica codificata dal gene *ATP-binding cassette ABCA1*, che si esprime in vari tessuti umani, tra cui la placenta, il tratto gastrointestinale, i reni e le membrane luminali delle cellule endoteliali nella barriera emato-encefalica. La funzione di P-gp è di esportare farmaci dalle cellule contro il gradiente di concentrazione. Ad oggi, sono stati descritti 30 polimorfismi genetici di *ABCB1*, e questo alto numero di polimorfismi possono spiegare la variabilità interindividuale nell'espressione e funzione della P-gp. Precedenti studi sull'uomo suggeriscono che i pazienti con una minore espressione di P-gp richiedono dosi inferiori di morfina e sono a maggior rischio di effetti avversi. Allo stesso modo, la percentuale di pazienti che presentano sonnolenza e confusione è maggiore nei pazienti in cui l'espressione della P-gp è inferiore. Un certo numero di antidepressivi sono substrato della P-gp e una serie di studi hanno indagato l'influenza dei polimorfismi funzionali di P-gp su livelli plasmatici di farmaco antidepressivo, risposta e profilo di effetti collaterali, riportando risultati contraddittori. Nessun legame tra queste mutazioni e l'efficacia o tollerabilità degli antidepressivi è stata dimostrata fino ad oggi in pazienti con dolore cronico o depressi. Tuttavia è ragionevole credere che una maggiore esposizione centrale agli antidepressivi, a causa di una bassa attività della P-gp potrebbe aumentare il rischio di effetti avversi, come è stato descritto per altre sostanze psicotrope.

Prospettive future

L'effetto degli antidepressivi o analgesici mostra molta variabilità nell'efficacia o nella tollerabilità interindividuali. Poiché la metà dei pazienti trattati per il dolore cronico non ottengono benefici e una porzione sostanziale sviluppa effetti avversi che portano alla sospensione del trattamento, l'esplorazione della causa di questa variabilità deve essere condotta in modo più sistematico nella pratica clinica. Gli antidepressivi interagiscono con diversi bersagli molecolari, e quindi la loro capacità di alleviare il dolore non può essere attribuibile ad un singolo meccanismo molecolare. L'identificazione di biomarcatori genetici che possano predire la risposta al trattamento antidepressivo e guidare geneticamente la prescrizione di farmaci potrebbe migliorare in modo rilevante la pratica clinica.
Nel paziente che richiede un trattamento a lungo termine, i test genotipici o fenotipici hanno un ruolo importante, in particolare nell'esplorazione delle cause di una bassa concentrazione e per escludere la questione dell'aderenza. Questi approcci sono i primi passi verso la medicina individualizzata, in particolare in un'area dove non sono disponibili molti test oggettivi per aiutare a guidare il trattamento. I test farmacogenetici possono limitare gli effetti avversi correlati alle terapie, migliorare la selezione del farmaco e ridurre l'impatto clinico ed economico del dolore cronico.

Valutazione delle politiche a favore dei farmaci generici

Kaló Z, Holtorf AP, Alfonso-Cristancho R, et al.
Need for multicriteria evaluation of generic drug policies
Value Health 2015; 18:346-51

RIASSUNTO

Introduzione

I responsabili delle politiche farmaceutiche tendono a concentrarsi sul miglioramento delle politiche relative al farmaco coperto da brevetto, perché risentono della pressione di pazienti, medici e aziende verso l'aumento dell'accesso alle nuove terapie. La maggior parte dei pazienti, tuttavia, è trattata con farmaci non protetti da brevetto; pertanto, il successo dei programmi di sanità pubblica per migliorare lo stato di salute della popolazione è fortemente dipendente dalla efficienza delle politiche relative ai farmaci generici.

Il differenziale di prezzo tra i prodotti farmaceutici originatori e i generici è di solito significativo, ma spesso estremamente variabile e, in una certa misura, dipende dalla forza della regolamentazione dei prezzi. A causa della scarsità di risorse sanitarie, i farmaci *brand* sono destinati a quei pazienti che non possono beneficiare dei farmaci generici esistenti a basso prezzo.

Componenti delle politiche relative ai farmaci generici

I criteri di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci generici sono semplificati rispetto a quelli per i prodotti farmaceutici originali. Dopo l'ingresso sul mercato, la sostituzione con medicinali generici, la prescrizione per principio attivo, il controllo dei prezzi per i medicinali generici, i prezzi di riferimento e le gare per il rimborso sono misure ampiamente utilizzate per promuovere la diffusione di farmaci generici al costo più basso. I *policy maker* hanno diverse opzioni per incentivare le parti interessate a rispettare le politiche sui farmaci generici. Tali strumenti sembrano influenzarsi reciprocamente; così, queste politiche spesso comprendono approcci multipli, applicati dai decisori con l'obiettivo finale di accelerare l'erosione dei prezzi e la penetrazione dei farmaci generici.

Gli strumenti politici sono usati per aumentare il risparmio derivante dall'uso di farmaci generici e sostenere gli obiettivi di contenimento dei costi. L'erosione dei prezzi e la quota di mercato dei farmaci generici sono perciò spesso considerate un *proxy* per il successo delle politiche farmaceutiche da parte dei *policy maker*. Non ci sono molte prove, tuttavia, che uno di questi parametri sia anche un indicatore di raggiungimento di un buono stato di salute, obiettivo politico principale nei sistemi sanitari di tutto il mondo. Gli interventi a favore dei farmaci generici hanno lo scopo di assicurare che i risultati di salute siano mantenuti, o addirittura migliorati, in parallelo con la riduzione della spesa sanitaria. Pertanto, l'efficacia di queste politiche può essere definita come riduzione della spesa sanitaria, senza compromettere i risultati di salute. Può essere definita anche dal punto di vista degli investimenti, che possono essere spostati dai farmaci *brand* e veicolati a favore di un migliore accesso alle cure da parte dei pazienti, senza aumento della spesa sanitaria.

Diversi fattori possono attenuare l'efficacia delle politiche dei farmaci generici, in relazione sia ai risultati di salute che agli obiettivi di spesa sanitaria:

- La prova della bioequivalenza al prodotto originale o di riferimento è un requisito obbligatorio per la registrazione dei farmaci generici nella maggior parte dei Paesi; tuttavia, le evidenze di equivalenza terapeutica possono essere limitate. Inoltre, anche se due diversi farmaci generici possono essere bioequivalenti al farmaco di riferimento, potrebbero non essere bioequivalenti tra loro. Il profilo di efficacia e sicurezza dei pro-

Interventi di politica sanitaria per i farmaci generici e benefici attesi

Interventi di politica sanitaria	Benefici attesi			
	Aziende farmaceutiche	Prescrittori	Farmacie	Pazienti
Registrazione basata su prove di bioequivalenza rispetto all'originatore	Riduzione dei costi di sviluppo per i generici; aumento della competizione	Aumento delle alternative terapeutiche	Opportunità per la sostituzione tra farmaci	Aumentata accessibilità a farmaci a basso costo
Riduzione dei prezzi obbligatoria per i nuovi generici riaspetto ai prodotti di riferimento	Continua erosione del prezzo dei generici con la commercializzazione di nuovi generici	Aumento delle alternative terapeutiche in base allo stato socioeconomico dei pazienti	Opportunità per la sostituzione tra farmaci in base allo stato socioeconomico dei pazienti	Riduzione dell'onere economico a carico dei pazienti
Reference pricing internazionale	Effetto domino nella riduzione del prezzo dei generici negli altri Paesi	NA	NA	Riduzione dell'onere economico a carico dei pazienti
Gara per il rimborso pubblico	Massimizzazione della riduzione del prezzo eliminando il rimborso per competitor fuori brevetto più costosi	Ridotta variabilità nella prescrizione	Ridotta variabilità nella prescrizione	Minimizzazione della partecipazione alla spesa
Prescrizione per principio attivo e sostituibilità da parte del farmacista	Riduzione degli investimenti per ECM e delle attività di marketing	Riduzione dell'impatto delle attività di ECM e marketing sui prescrittori	Incentivi alla dispensazione del generico meno caro	Aumento dell'utilizzo dei generici

dotti generici non bioequivalenti può essere diverso, e ciò può limitare la loro intercambiabilità. Questo è particolarmente vero per i farmaci con una finestra terapeutica stretta (ad esempio, warfarin e ciclosporina). Anche le differenze di somministrazione del farmaco, come con i dispositivi inalatori, possono influenzare l'equivalenza terapeutica, con possibili conseguenze negative per la salute nel caso di sostituzione con i generici.

- La carenza di farmaci è diventata una crescente preoccupazione nella cura della salute globale. Le conseguenze sono un limitato l'accesso a terapie efficaci e un aumento dei costi per l'acquisto di farmaci sostitutivi. Questa situazione si verifica più frequentemente con i farmaci meno costosi, e le ragioni sono spesso collegate alle politiche per l'ottenimento dei prezzi più bassi. I farmaci a più basso costo sono acquistati da diversi Paesi o fabbricati localmente e non hanno una produzione adeguata a soddisfare la domanda, con conseguente scarsità del farmaco o prodotti di qualità inferiore.
- La frequente sostituzione tra farmaci generici può determinare un aumento degli effetti avversi e una diminuzione della tollerabilità, oltre a confusione per il paziente. Inoltre, la sostituzione del farmaco generico negli ospedali può provocare errori terapeutici da parte del personale.
- Il guadagno di salute nel mondo reale per i pazienti con patologie croniche dipende dalla loro persistenza e aderenza alle terapie farmacologiche. Una minor compartecipazione alla spesa può migliorare l'accessibilità ai farmaci, e quindi migliorare l'aderenza alle terapie farmacologiche. Tuttavia, i cambiamenti nella formulazione dei farmaci, nel colore delle forme farmaceutiche e nella confezione a seguito di prescrizione del farmaco generico o la revisione periodica dei prodotti di riferimento generici possono ridurre l'aderenza e la persistenza, soprattutto in popolazioni vulnerabili come i pazienti anziani con multimorbilità, i pazienti meno istruiti, gli immigrati o pazienti con malattie psichiatriche. Cambi continui della terapia possono portare ad aderenza più scarsa, con minor efficacia e possibile aumento dei ricoveri.

Valore economico delle diverse politiche sanitarie

Il valore di farmaci innovativi dipende da molteplici criteri che differenziano il prodotto innovatore da altri trattamenti disponibili. Un approccio simile può essere utilizzato per illustrare il valore delle politiche per i farmaci generici, in cui i singoli componenti che costituiscono il valore comprendono costi, qualità e risultati. La tutela del brevetto fornisce un valore aggiunto per i produttori di nuovi farmaci rispetto ai produttori di medicinali generici. Due scenari politici possono essere differenziati per i farmaci *off-patent*.

Nel primo scenario, con gli obiettivi politici su più livelli, ci sarebbe più controllo sui criteri di bioequivalenza, con frequenti verifiche della qualità del prodotto da parte delle autorità regolatorie. I responsabili della copertura economica dell'assistenza sanitaria non costringerebbero i pazienti a passare al farmaco generico meno costoso. Pertanto, i pazienti potrebbero mantenere le stesse formulazioni dei farmaci originatori a brevetto scaduto per periodi più lunghi, e la loro aderenza e persistenza potrebbero rimanere più stabili. Ciò può portare a risultati di salute uguali a quelli ottenibili con i farmaci *brand*, senza un aumento del costo delle cure non farmaceutiche. Questo scenario si configura più valido di uno alternativo in cui la massimizzazione dell'erosione dei prezzi del generico è l'unico obiettivo. Il valore aggiunto del primo quadro è che i metodi possono essere adattati ai diversi contesti nazionali.

MAFV

Master in
FARMACOVIGILANZA
anno accademico 2012-2013

DAL PSUR AL PBRER: EVOLUZIONE NELLA VALUTAZIONE BENEFICIO/RISCHIO DEI PRODOTTI MEDICINALI

From PSUR to PBRER: Evolution in the Benefit/Risk Evaluation of Medicinal Products

Dora Casalino, Teresa Micheletti

WSRO Safety Evaluation and Reporting, Pfizer, Milano, Italia

Keywords
Periodic Safety Update Report
Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
International Conference on Harmonization
European Medicines Agency
Food and Drug Administration

Abstract
Background Pharmacovigilance is the process and science of monitoring the safety of medicines and taking action to reduce the risks and increase the benefits of medicines. One of the aspect to pursue this scope is the continuous analysis of relevant safety, efficacy and effectiveness information throughout the lifecycle of a medicinal product promptly, as important findings occur, and periodically, to allow an overall assessment of the accumulating data. As a result, drug manufacturers are required to provide regulatory agencies with periodic updates of safety.
Objective The aim of this job is to describe the evolution from Periodic Safety Update Report (PSUR) to Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) underlying the differences between the two documents and evaluating the advantaged of the PBRER.
Methods and results Since July 2012, we have officially been operating under EU legislation Directive 2010/84/EU amending directive 2001/83/EC for National and Mutual Recognition processes and Regulation (EU) No 1235/2010 amending regulation (EC) No 726/2004 for Centralized processes. The Volume 9A guidelines have been replaced by 16 Good Pharmacovigilance Practices (GVP) modules enshrined in law and the GVP Module VII covers PSURs. The International Congress on Harmonization (ICH) released a guideline on PBRER, E2C (R2) whereby substantial changes to the PSUR model and scope have been made. The focus of the PSUR was on relevant new safety information in the context of patient exposure, to determine if changes were needed to the product information in order to optimize the use of the product.
Conclusions The role of the PSUR in the spectrum of safety documents submitted to regulatory authorities has been reassessed to empathize the risk-benefit balance and the risk management planning of the product. The PBRER has a much more integrated view of a drug's usefulness in the patient population. MAH responsibility and engagement with drug safety monitoring will be enhanced for the sake of patient safety.

Introduzione

Quando un nuovo prodotto medicinale è approvato per l'immissione in commercio, le evidenze di sicurezza ed efficacia sono generalmente basate sui dati derivanti da un numero limitato di pazienti, molti dei quali valutati nell'ambito di studi clinici randomizzati e controllati. Nella pratica clinica il monitoraggio dei pazienti è meno

Corrispondenza: Dora Casalino. E-mail: dora.casalino@pfizer.com

intensivo, la tipologia della popolazione trattata è più eterogenea (per quanto riguarda età, comorbidità, farmaci concomitanti, anomalie genetiche) e possono verificarsi eventi rari difficilmente osservati durante gli studi clinici. Questi fattori sottolineano la necessità di una continua analisi delle informazioni di sicurezza, effetto ed efficacia attraverso l'intero ciclo di vita del medicinale. Nonostante la maggior parte delle nuove informazioni acquisite siano relative alla sicurezza del prodotto, anche dati riguardanti l'efficacia, la limitazione d'uso, la possibilità di trattamenti alternativi e molti altri aspetti derivanti dall'utilizzo più ampio del farmaco possono essere rilevanti per la valutazione del suo profilo beneficio/rischio.
Il *Periodic Safety Update Report* (PSUR), come originariamente concepito, forniva un quadro esaustivo sulla sicurezza dei prodotti medicinali approvati. Il PSUR era focalizzato sull'acquisizione di nuove informazioni relative alla sicurezza del prodotto derivante dall'esposizione di pazienti, per determinare se fossero necessarie modifiche al Reference Safety Information (RSI) in modo da ottimizzare l'uso in sicurezza del prodotto. Da allora, alla luce dell'evoluzione verificatasi nel campo della farmacovigilanza, il ruolo del PSUR è stato rivalutato nel contesto dei documenti di sicurezza sottoposti alle autorità regolatorie. Ne è risultato un nuovo modello di rapporto periodico in sostituzione del PSUR, denominato *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER), che è stato recentemente adottato nelle regioni afferenti alla *International Conference of Harmonization* (ICH).
In base all'assunzione che la valutazione del rischio di un prodotto è più significativa se considerata in rapporto ai suoi benefici, il PBRER, rispetto al PSUR, pone una maggiore enfasi sui benefici del prodotto, in particolare quando il rischio stimato cambia considerevolmente. In tali casi sarà necessaria una valutazione esplicita complessiva del rapporto beneficio/rischio del prodotto stesso. Il PBRER inoltre enfatizza maggiormente l'informazione cumulativa disponibile sul farmaco pur mantenendo il focus sulle nuove informazioni acquisite [1].

Obiettivi

Gli scopi di questo lavoro sono:
- Descrivere l'evoluzione da PSUR a PBRER.
- Sottolineare le differenze tra PSUR e PBRER.
- Evidenziare i vantaggi del PBRER considerando il ruolo centrale dei pazienti e la loro sicurezza.

Metodi

Al fine di una valutazione critica delle informazioni relative alle componenti del PBRER e alla sua evoluzione nonché dell'impatto derivante dalla sua implementazione sulle principali Agenzie e tutte le altre parti interessate come i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder*, MAH), *vendor*, ecc, sono state riviste le guide e le proposte più significative e aggiornate rilasciate dalla ICH, dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e dalla *European Medicines Agency* (EMA).
Sono stati analizzati i Regolamenti di farmacovigilanza effettivi nell'Unione Europea e sono stati consultati i siti internet delle varie Agenzie per recuperare le linee guida e la documentazione relativa all'evoluzione dal PSUR al PBRER.
PSUR e PBRER sono stati analizzati e confrontati per evidenziare e categorizzare le principali differenze, consultando le versioni aggiornate della Direttiva 2010/84/EU e il Regolamento No. 1235/2010 del Parlamento Europeo e del Concilio del 15 Dicembre 2010 e le linee guida dell'ICH E2C (R2) per il PBRER.
Inoltre è stata fatta una valutazione comparativa del Modulo VII delle Linee Guida delle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (GVP) dell'Aprile 2013 e del Volume 9 A, relativo alle norme che regolano i prodotti medicinali nell'Unione Europea.

Risultati

PSUR: una visione d'insieme

Come definito dalla legislazione europea (Direttiva 2001/83/EC e Regolamento (EC) No. 726/2004) l'obiettivo del PSUR era di fornire un aggiornamento sull'esperienza a

livello globale della sicurezza di un prodotto alle autorità competenti a scadenze definite dopo l'ottenimento dell'autorizzazione del farmaco stesso. Entro tali scadenze, le MAH erano tenute a fornire informazioni riassuntive sul prodotto nonché una valutazione critica del rapporto beneficio/rischio sulla base di informazioni nuove o già note ma soggette ad aggiornamento. La periodicità del PSUR (ovvero, sottomissione immediata su richiesta delle autorità, almeno ogni 6 mesi dopo l'autorizzazione e fino all'immissione in commercio, ogni 6 mesi per i primi 2 anni dall'immissione sul mercato, annualmente per i successivi 2 anni e quindi ad intervalli di 3 anni) era determinata o dall'*International Birth Date* (IBD) del prodotto, cioè la data della prima autorizzazione all'immissione sul mercato ottenuta in una qualunque nazione, oppure dalla EU Birth Date (EBD) cioè la data della prima autorizzazione all'immissione sul mercato ottenuta in un Paese membro dell'Unione Europea. Erano tuttavia previste variazioni alle suddette scadenze in diverse circostanze, in seguito a specifiche richieste delle autorità competenti o su proposta delle MAH. L'armonizzazione delle date di autorizzazione, delle date di rinnovo e/o della pianificazione delle sottomissioni del PSUR erano considerate opzioni valide per prodotti contenenti lo stesso principio attivo autorizzato per una singola MAH e come misura per facilitare la condivisione del lavoro di valutazione del PSUR da parte delle autorità competenti. Inoltre anche i prodotti generici dovevano avere preferibilmente la stessa periodicità nella sottomissione del PSUR del corrispondente prodotto originario [2-4].

SCOPO GENERALE DELLE INFORMAZIONI

Il nucleo del PSUR era rappresentato dalla presentazione, l'analisi e la valutazione dei dati di sicurezza nuovi o soggetti ad aggiornamento ricevuti durante il periodo di riferimento del PSUR. A tal fine, il PSUR doveva includere un'analisi delle reazioni avverse, una revisione dei dati cumulativi e dei dati di sicurezza derivanti da studi clinici, altre informazioni di rilievo sulla sicurezza del prodotto, così come eventuali aggiornamenti del Piano di Gestione del Rischio (RMP). Inoltre il documento doveva discutere segnalazioni di inefficacia del farmaco, in particolare per i prodotti salva-vita o per quei prodotti, come contraccettivi o vaccini, che possono comportare un rischio significativo e quindi porre problemi di sicurezza generale. Infine il PSUR doveva contenere dati relativi all'esposizione al prodotto in gravidanza, includendo l'esito della stessa.
Un aumento nella frequenza di segnalazioni di reazioni avverse note era da considerarsi una informazione nuova e rilevante. La MAH doveva quindi determinare se i dati raccolti costituivano una variazione significativa del verificarsi delle reazioni avverse o del profilo di sicurezza del prodotto e se tale variazione poteva essere giustificata adeguatamente (per esempio, dal tipo di popolazione esposta, dalla durata dell'esposizione al prodotto, ecc.).
Tale valutazione complessiva della sicurezza del prodotto era mirata ad accertare se vi fosse la necessità di condurre ulteriori indagini o di apportare modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio e alle informazioni sul prodotto [2-4].

DOCUMENTO DI RIFERIMENTO PER LE INFORMAZIONI DI SICUREZZA

Uno degli obiettivi del PSUR era stabilire se le informazioni raccolte durante il periodo di riferimento (*reporting period*) fossero in accordo con le conoscenze pregresse sulla sicurezza del prodotto nonché determinare se fosse necessario apportare modifiche al *Product Information* o al RMP. In quanto documento di riferimento per il profilo di sicurezza di un prodotto mirato ad agevolarne la valutazione pratica, efficiente e consistente, il PSUR rappresenta un documento unico nel suo genere e, come tale, recepito anche da paesi al di fuori dell'Unione Europea. E' sempre stata prassi comune delle MAH preparare per ciascuno dei propri prodotti un *Company Core Data Sheet* (CCDS) inclusivo di tutte le informazioni disponibili relative alla loro sicurezza, indicazioni, dosaggi, proprietà farmacologiche, ecc. Ai fini del PSUR, veniva utilizzata specificamente la sezione del CCDS relativa alla sicurezza del prodotto, nota come *Company Core Safety Information* (CCSI), per determinare se una reazione avversa fosse già nota e come tate inclusa nella stessa sezione oppure no (*listedness*). Il *Summary of Product Characteristics* (SPC) europeo rimaneva comunque il documento di riferimento per valutare l'*expectedness* delle reazioni avverse, e determinarne le tempistiche di

riportabilità nei paesi dell'Unione Europea. Per gli PSUR semestrali e annuali veniva utilizzato come documento di riferimento la versione del CCSI in vigore all'inizio del periodo esaminato. Per gli PSUR relativi ad un periodo superiore all'anno, era possibile utilizzare le versione del CCSI in vigore alla fine del periodo esaminato, qualora ci fossero state variazioni della *listedness* in quell'arco di tempo. La versione del documento utilizzato doveva essere chiaramente indicata nel PSUR e tutte le modifiche apportate durante il periodo di riferimento dovevano essere descritte nella sezione apposita del documento ("Modifiche al RSI").
Per i PSUR dei prodotti generici, le informazioni di riferimento sulla sicurezza erano quelle comuni a tutti gli SPC, in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea alla fine del periodo esaminato. Informazioni sulla sicurezza non incluse in tutti gli SPC dovevano essere comunque citate nel PSUR. Anche nel caso di farmaci generici, la MAH doveva inoltre indicare eventuali modifiche da apportare al RSI sulla base dei dati esaminati [2-4].

FONTI DELLE INFORMAZIONI DI SICUREZZA
Come anticipato, il nucleo del PSUR era costituito dall'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse, dalla revisione dei dati cumulativi e dei dati di sicurezza derivanti sia da studi clinici che da altre fonti.
Le modalità di trasmissione delle reazioni avverse alla MAH e le relative fonti sono riassunte qui di seguito:

- Reazioni avverse notificate direttamente alla MAH da professionisti del settore sanitario (*Healthcare Professional*, HCP), come segnalazioni spontanee, casi da studi sponsorizzati dalla MAH o "*named-patient*"/uso compassionevole e segnalazioni da pazienti o personale non sanitario (consumer).
- Letteratura.
- Reazioni avverse ricevute dalle autorità regolatorie, come segnalazioni spontanee e non, da professionisti del settore sanitario e non.
- Altre fonti di dati, come lo scambio di segnalazioni di reazioni avverse nell'ambito di accordi contrattuali, dati da registri speciali, segnalazioni da centri antiveleni e da database epidemiologici [2-4].

DESCRIZIONE E PRESENTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE
I termini utilizzati nel PSUR per descrivere le reazioni avverse dovevano essere in conformità con la terminologia MedDRA. Quando possibile, il termine originale utilizzato dal segnalatore doveva essere usato per descrivere la reazione avversa. Nel caso in cui il termine originale fosse non significativo o non appropriato dal punto di vista medico, era possibile includere nei listati entrambe le descrizioni della reazione avversa, cioè sia il termine riportato dal segnalatore che l'interpretazione medica da parte della MAH, se diversa dall'originale.
In base al tipo di fonte, le reazioni avverse dovevano essere presentate sotto forma di listato e/o come tabelle riassuntive (**Figura 1**). Doveva esserci consistenza nella struttura e contenuto del listato sia per i casi riportati direttamente alla MAH, inclusi quelli scambiati nell'ambito di accordi contrattuali, sia per casi ricevuti da autorità regolatorie a livello mondiale. Pazienti con reazioni multiple dovevano essere inclusi una sola volta nel listato, elencando tutte le reazioni avverse del caso (segni, sintomi o diagnosi), in ordine di gravità decrescente secondo il giudizio della MAH. Nell'eventualità di reazioni multiple occorse allo stesso paziente in tempi diversi (per esempio a distanza di settimane l'una dall'altra durante uno studio clinico) lo stesso paziente poteva ricorrere più volte nel listato con i relativi riferimenti incrociati, ove possibile. Come detto sopra, al fine di fornire una visione d'insieme, il PSUR includeva anche tabelle riassuntive di tutte le reazioni avverse, sia quelle presentate nei listati, sia altre per le quali non era richiesta l'inclusione sotto forma di listato (ad esempio le reazioni avverse *listed*). Se il numero di casi era esiguo o le informazioni inadeguate, le tabelle riassuntive potevano essere sostituite da una descrizione discorsiva dei casi [2-4].

Figura 1
Presentazione di casi individuali nel PSUR
Modificato da EMA [4].

Fonte	Tipo di caso	Solo tabella riassuntiva	Listato e tabella riassuntiva
1.Casi riportati direttamente alla MAH			
• Spontanei*	serio		sì
• Studi di sicurezza post-autorizzazione e programmi per uso compassionevole	non-serio unlisted		sì
	non-serio listed		sì**
	serio/attribuibile al farmaco dall'investigatore o dallo sponsor		sì
	serio		sì
2. Letteratura	serio		sì
	non-serio unlisted		sì
3. Altre fonti			
• Autorità regolatorie	serio		sì
• Partner contrattuali***	serio	sì	
• Registri	serio	sì	
• Centri di controllo veleni	serio	sì	
• Database epidemiologici	serio	sì	

*Segnalazioni da consumer o altri non-HCP erano fornite come un'appendice al PSUR in forma di listato.
**Il listato era fornito come appendice al PSUR
***In questa tabella il termine "partner contrattuale" non si riferisce a persone o organizzazioni cui la MAH ha trasferito le attività e le funzioni di farmacovigilanza. Tali persone e organizzazioni erano incluse nei report ricevuti direttamente alla MAH.

STRUTTURA E CONTENUTO DEL PSUR

In conformità con il Volume 9°, la struttura del PSUR era organizzata in 11 sezioni, il cui contenuto è brevemente discusso qui di seguito.

1. Executive Summary

Costituisce un sommario comprendente:

- Stato della autorizzazione alla immissione in commercio globale (inclusa una lista di Paesi in cui il prodotto è autorizzato/venduto e le indicazioni approvate)
- Altre informazioni regolatorie rilevanti in relazione al periodo di riferimento del PSUR
- Dati di esposizione al prodotto
- Numero di nuovi casi ricevuti durante il periodo di riferimento del PSUR e i numeri cumulativi.
- Particolari problemi relativi alla sicurezza che hanno richiesto una indagine.
- *Finding* complessivi del PSUR
- Conclusioni

2. Introduzione

Questa sezione era una introduzione del prodotto con riferimenti ai precedenti PSUR, ai prodotti esclusi dalla revisione e le ragioni principali.

3. Stato dell'Autorizzazione Globale

Tale sezione comprende tutte le informazioni cumulative relative alla data di autorizzazione all'immissione in commercio e successivi rinnovi, le eventuali qualifiche riguardanti l'autorizzazione, l'eventuale mancanza di approvazione e relative motivazioni delle autorità regolatorie, l'eventuale ritiro di una applicazione dalla MAH se dovuta a problemi di sicurezza o efficacia, la data di revoca/ritiro/sospensione dell'autorizzazione, la data del lancio, ecc.

4. Aggiornamento delle Misure Prese dalle Autorità Regolatorie o dalla MAH per Ragioni di Sicurezza

In questa sezione erano inclusi dettagli sulle seguenti misure adottate a livello globale per la sicurezza del prodotto durante il periodo di riferimento del PSUR e tra la *lock point* (DLP) e la data di sottomissione del PSUR:

- Ritiro, revoca o sospensione dell'autorizzazione al commercio
- Fallimento nell'ottenere un rinnovo dell'autorizzazione
- Restrizioni sulla distribuzione
- Sospensione di studi clinici
- Adattamenti del dosaggio
- Adattamenti nella popolazione esposta o nelle indicazioni
- Modifiche nella formulazione
- Restrizioni sulla sicurezza in regime di urgenza.

5. Modifiche al RSI

Questa sezione includeva la versione usata del CCDS e il relativo CCSI, i cambiamenti rilevanti adottati durante il periodo di riferimento del PSUR, le differenze significative tra il CCSI e l'SPC dello stato membro europeo.

6. Esposizione dei Pazienti

In questa sezione erano presentati i dati stimati del numero di pazienti esposti, sulla base di una approssimazione di massima dei dati di vendita o volumi preferibilmente forniti come esposizione persona/tempo.

7. Presentazione di Casi Individuali

Questa era la sezione dedicata alla descrizione e all'analisi di segnalazioni selezionate contenenti nuove o rilevanti informazioni di sicurezza e raggruppate preferibilmente sulla base del MedDRA *System Organ Classes* (SOC), includendo i dati di follow up sulle segnalazioni individuali. Questa sezione conteneva anche casi presentati in forma di listato e casi presentati come tabelle riassuntive (vedi il paragrafo Descrizione e Presentazione di Reazioni Avverse descritto prima). In questa sezione era inclusa inoltre l'analisi dei casi individuali della MAH con brevi commenti su dati relativi a problemi particolarmente seri o *finding* imprevisti.

8. Studi

Questa sezione includeva una descrizione di tutti gli studi (clinici, non-clinici ed epidemiologici), anticipando informazioni di sicurezza (inclusi dati di mancanza di efficacia) con un potenziale impatto sulle informazioni del prodotto, studi pianificati specificatamente, studi in corso e quelli pubblicati che evidenziavano problemi di sicurezza. Questa sezione era suddivisa in sottosezioni che includevano: Studi Nuovamente Analizzati (tutti gli studi contenenti nuove informazioni di sicurezza e ri-analizzati durante il periodo di riferimento del PSUR), Nuovi Studi di Sicurezza Mirati (nuovi studi specificatamente pianificati o condotti per esaminare problematiche di sicurezza), Studi Pubblicati (presenti in letterature scientifiche e mediche, includendo gli abstract da meeting, con importanti *finding* di sicurezza) e Altri Studi (dati raccolti da esposizioni in gravidanza e una discussione delle esperienze positive e negative sull'uso del prodotto in gravidanza).

9. Altre Informazioni

In questa sezione erano riportate tutte quelle informazioni non pertinenti alle sezioni precedenti:

- Informazioni relative all'efficacia: riguardanti cioè l'uso del prodotto nella prevenzione (per esempio i vaccini) o come salva-vita o in patologie serie (per esempio antibiotici e antivirali), o prodotti usati da persone sane (per esempio i contraccettivi) e informazioni rilevanti dal punto di vista medico relative alla mancanza di efficacia che potrebbero rappresentare un pericolo significativo.
- Informazioni *Late-breaking*: qualsiasi importante nuova informazione ricevuta dopo il congelamento del database.
- Piano di Gestione del Rischio (RMP): stato del RMP e suoi aggiornamenti prima della data *lock point* insieme a tutti i risultati disponibili ottenuti dagli studi e la valutazione dell'efficacia del sistema di gestione del rischio.
- Analisi beneficio/rischio

Il risultato di una analisi complessiva sulla sicurezza e sul beneficio/rischio (cioè la revisione di tutte le indicazioni) era discussa separatamente.

10. Valutazione Complessiva della Sicurezza
Questa sezione includeva una analisi concisa dei dati presentati, organizzati sulla base del SOC e seguiti dalla valutazione della MAH sulla significatività dei dati raccolti durante il periodo di riferimento del PSUR con una revisione cumulativa delle esperienze. Era riportata la descrizione di qualsiasi nuova informazione riguardante le variazioni nelle caratteristiche di una reazione listed (severità, esito, popolazione esposta) o un aumento nella loro frequenza (includendo un commento se tale aumento era significativo), le reazioni avverse serie e unlisted (collocandole nella prospettiva di report cumulativi) e le reazioni avverse non serie unlisted. In questa sezione erano anche riportate le nuove informazioni di sicurezza riguardanti le interazioni, i sovradosaggi deliberati o accidentali e il loro trattamento, l'abuso o l'uso scorretto del prodotto, le esperienze positive o negative in gravidanza e allattamento, le esperienze in gruppi speciali di pazienti (bambini, anziani, pazienti con insufficienze) includendo una descrizione sull'uso non approvato (off-label), gli effetti di trattamenti a lungo termine, segnalazioni da pazienti o altri non-HCP ed errori di prescrizione o medication error. Era inoltre richiesta una sottosezione del PSUR che affrontava l'uso dei medicinali nei pazienti pediatrici: valutando se il medicinale aveva una indicazione pediatrica, se esisteva una evidenza di uso off-label nei bambini o se erano riportate reazioni avverse nella popolazione pediatrica. Dati derivanti da studi clinici completati o in corso dovevano essere presentati separatamente dalle segnalazioni spontanee.
11. Conclusioni
La sezione conclusiva indicava quali dati di sicurezza erano in disaccordo con la conoscenza pregressa e con il CCSI, e qualsiasi azione intrapresa o raccomandata [2-4].

PBRER: overview

Come definito nelle linee guida dell'ICH-E2C (R2), il PBRER sostituisce il PSUR appena descritto ma, in linea con le legislazioni europee, il PBRER è ancora denominato PSUR nei Moduli delle "Buone Pratiche di Farmacovigilanza" (GVP). Per praticità, in questo lavoro sono state utilizzate le due denominazioni di PSUR, inteso come il documento obsoleto e di PBRER, inteso come il nuovo modello di PSUR. Il principale obiettivo del PBRER è rappresentato dalla presentazione di un'analisi concisa, critica ed esaustiva delle nuove informazioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali e ai loro benefici nelle indicazioni approvate per permettere una valutazione complessiva del profilo beneficio/rischio del prodotto. Il PBRER presenta una valutazione delle nuove informazioni di un prodotto raccolte dalla MAH durante l'intervallo di riferimento enfatizzando l'informazione cumulativa disponibile sul farmaco. Tale valutazione si estrinseca:

1) Riassumendo le nuove informazioni di sicurezza che impattano sul profilo beneficio/rischio del prodotto;
2) Riassumendo ogni informazione rilevante di *efficacy/effectiveness*[1] emersa durante il periodo di riferimento;
3) Esaminando le nuove informazioni ottenute dalla MAH durante l'intervallo di riferimento e valutandole sulla base delle informazioni già conosciute del profilo beneficio/rischio del prodotto;
4) Conducendo una valutazione integrata beneficio/rischio per le indicazioni approvate laddove sono emerse nuove importanti informazioni di sicurezza.

Quando necessario, il PBRER dovrebbe includere proposte per ottimizzare il profilo beneficio/rischio. È importante notare che il PBRER, così come il PSUR, non fornisce l'iniziale notifica di nuove significative informazioni di sicurezza (che andranno riportate attraverso le procedure appropriate) e non descrive le modalità con cui sono stati acquisiti nuovi problemi di sicurezza.
Il nuovo concetto introdotto dal PBRER, rispetto al PSUR, è quello del rapporto *efficacy/effectiveness* che indica come le informazioni derivanti dagli studi clinici e dalla pratica clinica quotidiana vengano utilizzate per estrapolare i dati relativi al beneficio, che saranno inclusi nel documento. Il livello di dettaglio fornito in determinate sezioni del PBRER dovrebbe dipendere dalle informazioni già note o emergenti sui rischi e sui benefici del prodotto. Questo approccio si applica a tutte quelle sezioni del PBRER in cui è prevista una valutazione dei dati di sicurezza, dei dati di *efficacy/effectiveness*,

dei segnali di sicurezza e del bilancio beneficio/rischio. Per questa ragione il volume di informazioni fornito in alcune sezioni del PBRER varierà in base ai determinati PBRER. La Data *Lock Point* (DLP) del PBRER, e quindi la sua periodicità, è determinata dalla International Birth Date (IBD) del prodotto. La preparazione di PBRER con DLP armonizzate e basate sulla stessa IBD permette alla diverse autorità regolatorie di effettuare una revisione globale delle stesse informazioni aggiornate di sicurezza e di beneficio/rischio. Nel caso si debba preparare il PBRER di un prodotto contenente una combinazione fissa farmaci, la DLP può essere basata sia sulla IBD più vecchia tra i suoi componenti sia sulla IBD riferita alla data della prima autorizzazione all'immissione sul mercato della combinazione in una qualunque nazione.
Quando lo sviluppo clinico di un prodotto continua anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, lo sponsor (o la MAH) può decidere di sincronizzare l'inizio dell'intervallo di riferimento del *Developement Safety Update Report* (DSUR) con la IBD, così che sia DSUR che PBRER possano essere preparati contemporaneamente, utilizzando la stessa DLP. Tale approccio faciliterà l'uso delle sezioni o dei moduli comuni proposti per i due documenti qualora entrambi vengano sottomessi annualmente.
La necessità di sottomissione e la periodicità del PBRER sono soggette alle regolamentazioni nazionali o locali che in genere dipendono da diversi fattori quali data di approvazione, "anzianità" del prodotto sul mercato e grado di conoscenza del profilo beneficio/rischio del prodotto. Il formato e il contenuto del PBRER sono funzionali a documenti che coprono periodi di sei mesi o oltre. Se il prodotto è sul mercato da diversi anni, le regolamentazioni locali e nazionali potrebbero permettere una dilazione nella frequenza di sottomissione (cioè più di un anno per prodotti considerati "stabili" e con un profilo accettabile o considerati a basso rischio); tuttavia PBRER più frequenti potrebbero essere richiesti in altre regioni. Ne consegue che le MAH potrebbero andare incontro ai seguenti scenari:

- PBRER richiesti con periodicità differenti (semestralmente, annualmente o con minore frequenza) simultaneamente in diverse regioni.
- Variazioni nella periodicità applicate dopo l'approvazione di importanti aggiunte o modifiche nell'uso clinico (per esempio nuove indicazioni e/o nuove popolazioni target). In tali circostanze è possibile che l'intervallo di riferimento sia più breve anche per prodotti maturi che richiedevano una sottomissione del PBRER meno frequente.
- PBRER *ad hoc* richiesti da una autorità regolatoria.

Ogni PBRER dovrebbe essere autonomo e riflettere tutte le informazioni aggiornate e cumulative del prodotto, indipendentemente dall'estensione dell'intervallo coperto dal documento. Di norma le autorità accettano l'uso dell'IBD per determinare la DLP del PBRER ma qualora vi siano regolamenti locali che differiscono da questo, la MAH potrebbe discuterne con le autorità regolatorie implicate. L'uso di una singola IBD e DLP armonizzata per ogni prodotto porta ad una riduzione del carico di lavoro nella preparazione dei PBRER rispettandone lo scopo originario - preparare un singolo documento universale, un compendio su un prodotto che possa essere sottomesso a diverse autorità regolatorie. Per i prodotti di nuova approvazione, in molte regioni si applica una periodicità di 6 mesi per almeno i primi 2 anni dopo l'approvazione. Per PBRER sottomessi a cadenza regolare, i documenti dovrebbero essere relativi ai dati cumulativi ottenuti ad intervalli di 6 mesi o multipli. Le sezioni che forniscono informazioni per quell'intervallo sono probabilmente da aggiornare per ogni PBRER e il contenuto usato nel precedente PBRER può essere rivisto e riproposto se non sono emerse nuove informazioni dalla preparazione dell'ultimo PBRER. A seguito di attenta revisione, potrebbe accadere che le sezioni del PBRER in cui si fornisce una valutazione dei dati cumulativi, non richiedano aggiornamenti qualora la valutazione rimanga tale anche sulla base delle nuove informazioni. In situazioni in cui una MAH debba preparare più PBRER sia su base semestrale che annuale per differenti autorità regolatorie, è possibile che l'autorità che richiede il PBRER su un ciclo di 6 mesi possa accettare che il PBRER contenga dati relativi all'intervallo di 12 mesi. Tale approccio dovrebbe essere comunque discusso con le autorità competenti coinvolte.
I PBRER *ad hoc* sono preparati al di fuori dei *requirement* routinari e potrebbero essere richiesti da alcune autorità regolatorie. Questo avviene ad esempio nel caso di prodotti

che non hanno richiesto sottomissione del PBRER per un certo numero di anni, in tal caso è probabile che la MAH debba preparare un documento completamente nuovo.
In ragione del più ampio scopo del PBRER, l'intervallo di tempo tra la DLP e la sottomissione dei PBRER è stato prolungato come segue:
- PBRER che coprono intervalli tra 6 e 12 mesi: massimo 70 giorni di calendario;
- PBRER che coprono intervalli maggiori di 12 mesi: massimo 90 giorni di calendario;
- PBRER *ad hoc*: massimo 90 giorni di calendario, a meno che non sia altrimenti specificato nella richiesta.

La DLP è il giorno 0 da cui parte il calcolo dei 70 o 90 giorni di calendario per la sottomissione. Se le regolamentazioni regionali o nazionali differiscono da quanto sopra, la MAH dovrebbe discutere le tempistiche di sottomissione con l'autorità regolatoria coinvolta [1, 5-8].

RELAZIONI DEL PBRER CON GLI ALTRI DOCUMENTI ICH

Una novità introdotta con il PBRER consiste nella sua struttura modulare, che permette di utilizzare le singole sezioni in documenti differenti e per scopi differenti. Attualmente, alcuni Paesi dell'ICH accettano la sottomissione di diverse tipologie di documenti periodici per soddisfare i *requirement* nazionali e regionali durante il periodo post-approvazione. Tali documenti sono: il PSUR (ICH *Guideline* E2C(R1)) come documento periodico relativo alle informazioni di sicurezza per i prodotti approvati, il DSUR (ICH *Guideline* E2F) come documento periodico relativo alle informazioni di sicurezza per prodotti ancora fase di sviluppo clinico, e le specifiche di sicurezza previste dalla ICH *Guideline* E2E che potrebbero essere sottomesse al momento della richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio oppure in concomitanza con la sottomissione del PSUR come ausilio alle attività pianificate di farmacovigilanza. Poiché questi documenti hanno diverse periodicità e diversi scopi regolatori per cui possono essere rivisti da diverse divisioni all'interno di un singola autorità regolatoria, ogni documento deve essere preparato in modo che sia indipendente – un documento completo ed esauriente a se' stante. Tuttavia la sovrapposizione e le inconsistenze tra il contenuto del DSUR, del PSUR e delle specifiche di sicurezza può portare ad inefficienze nella produzione dei suddetti documenti da parte della MAH.
Il PBRER è strutturato in modo tale che il contenuto delle diverse sezioni possa essere usato per preparare sezioni di altri documenti periodici sulla base di un approccio modulare (**Figura 2**). Ad esempio se la *Development International Birth Date* (DIBD) cioè la data della prima autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica in una qualunque nazione, di un DSUR per un prodotto medicinale è allineata alla IBD del PBRER per lo stesso prodotto, come suggerito dalla ICH E2F, il contenuto di un certo numero di sezioni del DSUR potrà essere usato nel PBRER quando le DLP sono le stesse, cioè quando entrambi i documenti esaminano lo stesso intervallo di riferimento.
L'approccio modulare, cioè l'uso delle sezioni comuni tra PBRER, DSUR e specifiche di sicurezza ha diversi vantaggi: massimizza l'utilità dei moduli tra i molteplici documenti regolatori; promuove la consistenza tra PBRER, DSUR e specifiche di sicurezza; evita la duplicazione di sforzi non necessari; favorisce una maggiore efficienza delle MAH nella preparazione di questi documenti; facilita l'utilizzazione flessibile di sezioni esistenti quando per esempio il PBRER prende in esame diversi intervalli di tempo o necessita di essere sottomesso in tempi diversi a diverse autorità regolatorie. In tali circostanze, soltanto i moduli che includono nuove informazioni o nuove valutazioni saranno da aggiornare per la sottomissione del PBRER [1, 5-7].

SCOPO GENERALE DELLE INFORMAZIONI

Come accennato, lo scopo del PBRER è stato esteso per includere i benefici del prodotto, oltre alla sua sicurezza. Il nucleo di ogni PBRER è costituito dalla valutazione delle nuove informazioni di sicurezza estrapolate dai dati disponibili letti nel contesto di qualsiasi pertinente informazione di *efficacy/effectiveness* raccolta a partire dalla IBD o dalla DIBD. Tutte le nuove informazioni di sicurezza e di *efficacy/effectiveness* emerse durante l'intervallo di riferimento, dovrebbero essere discusse nelle sezioni appropriate del PBRER.
Il PBRER dovrebbe includere l'informazione cumulativa disponibile sul prodotto pur

mantenendo il focus sulle nuove informazioni acquisite, in altre parole, la complessiva valutazione di sicurezza e la valutazione integrata beneficio/rischio terrà conto dell'informazione cumulativa. Poiché lo sviluppo clinico di un prodotto spesso prosegue dopo la sua immissione in commercio, anche le informazioni derivanti da studi post-marketing o studi clinici in indicazioni o in popolazioni non approvate dovrebbero essere incluse nel PBRER. Allo stesso modo, la valutazione del rischio dovrebbe riflettere anche i dati di sicurezza associati all'uso non approvato del prodotto, qualora siano rilevanti [1, 5-8].

Documento di riferimento per le informazioni di sicurezza

Le nuove Linee Guida, offrono diverse opzioni pratiche alle MAH nel selezionare il più appropriato documento di riferimento per il PBRER. Tali proposte incorporano il concetto originale dell'ICH E2C dell'utilizzo del CCSI con l'aggiunta delle indicazioni approvate per il prodotto in esame. Questo documento di riferimento potrà essere il CCDS oppure un altro documento proposto dalla MAH. Un obiettivo del PBRER è

Figura 2
Lista delle sezioni del PBRER che potrebbero essere condivise con altri documenti

		Potential shared module with
1	Introduction	
2	Worldwide Marketing Approval Status	E2F
3	Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons	Parts may be common to E2E and E2F
4	Changes to Reference Safety Information	
5	Estimated Exposure and Use Patterns	
5.1	Cumulative Subject Exposure in Clinical Trials	E2E and E2F
5.2	Cumulative and Interval Patient Exposure from Marketing Experience	E2E and E2F (cumulative only)
6	Data in Summary Tabulations	
6.1	Reference Information	
6.2	Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events from Clinical Trials	E2F
6.3	Cumulative and Interval Summary Tabulations from Post-Marketing Data Sources	
7	Summaries of Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period	
7.1	Completed Clinical Trials	E2F
7.2	Ongoing Clinical Trials	E2F
7.3	Long-Term Follow-up	E2F
7.4	Other Therapeutic Use of Medicinal Product	E2F
7.5	New Safety Data Related to Combination Therapies	E2F
8	Findings from Non-Interventional Studies	E2F
9	Information from Other Clinical Trials and Sources	E2F
10	Non-Clinical Data	E2F
11	Literature	E2F
12	Other Periodic Reports	
13	Lack of Efficacy in Controlled Clinical Trials	E2F
14	Late-Breaking Information	E2F, if reports cover same period and submitted at

continua

Figura 2
continua

		Potential shared module with
15	Overview of Signals: New, Ongoing, or Closed	
16	Signal and Risk Evaluation	
16.1	Summary of Safety Concerns	
16.2	Signal Evaluation	
16.3	Evaluation of Risks and New Information	
16.4	Characterisation of Risks	
16.5	Effectiveness of Risk Minimisation (if applicable)	
17	Benefit Evaluation	
17.1	Important Baseline Efficacy/Effectiveness Information	
17.2	Newly Identified information on Efficacy/ Effectiveness	
17.3	Characterisation of Benefits	
18	Integrated Benefit-Risk Analysis for Approved Indications	
18.1	Benefit-Risk Context - Medical Need and Important Alternatives	
18.2	Benefit-Risk Analysis Evaluation	
19	Conclusions and Actions	E2F
20	Appendices to the PBRER	

valutare se le informazioni raccolte durante l'intervallo di riferimento siano in accordo con la conoscenza pregressa del profilo rischio/beneficio del prodotto stesso, e determinare se sia necessario apportare modifiche al documento di riferimento. L'utilizzo di un singolo documento di riferimento valido per le 3 regioni dell'ICH, agevolerebbe una valutazione pratica, efficiente e consistente del profilo beneficio/rischio di un prodotto rendendo il PBRER un documento unico nel suo genere, recepito anche da paesi al di fuori dell'unione europea.

Come anticipato, il documento di riferimento per il PBRER dovrebbe includere le informazioni relative alla sicurezza del prodotto e le indicazioni approvate per quel prodotto. Per agevolare la valutazione del beneficio e del rapporto beneficio/rischio sulla base delle indicazioni approvate nella sezione apposita del PBRER, il documento di riferimento dovrebbe elencare tutte le indicazioni approvate nei Paesi dell'ICH. E' probabile che tali indicazioni si applichino anche in altre regioni, comunque, nel caso di sottomissione del PBRER in Paesi in cui vi sono ulteriori indicazioni approvate localmente, esse potrebbero essere aggiunte nel documento di riferimento, oppure trattate separatamente in una o più appendici, a giudizio della MAH. La valutazione del beneficio dovrebbe partire dalla baseline delle informazioni di *efficacy/effectiveness* riassunte nella sezione 17.1 del PBRER.

Per determinare il più appropriato documento di riferimento per il PBRER, le MAH possono considerare le seguenti opzioni:

· *Company Core Data Sheet*

In accordo con le raccomandazioni dell'ICH E2C (R1), le MAH comunemente preparano per ciascuno dei propri prodotti un CCDS, inclusivo di tutte le informazioni disponibili relative alla loro sicurezza, indicazioni, dosaggi, proprietà farmacologiche ecc. Le informazioni relative alla sicurezza sono riportate in una sottosezione del CCDS, nota come CCSI. Ai fini del PBRER, le MAH possono utilizzare l'ultima versione del CCDS in vigore alla fine del periodo esaminato come documento di riferimento per le sezioni relative al rischio e per le principali indicazioni approvate per cui si valuta il beneficio. Nel caso in cui il CCDS per un determinato prodotto non contenga le informazioni relative alle indicazioni approvate, la MAH dovrebbe chiaramente specificare quale documento è usato come riferimento per le indicazioni approvate.

· *Altre opzioni per il documento di riferimento*

Qualora non esista un CCDS o un CCSI per un determinato prodotto (ad esempio per prodotti approvati solo in un Paese o per prodotti maturi o generici sul mercato da molti anni), la MAH dovrebbe chiaramente specificare il documento di riferimento usato,

che potrebbe essere un documento locale, come l'*US Package Insert* (USPI), o l'EU SmPC, o il *Japanese Package Insert*. Anche in questo caso la valutazione del beneficio dovrebbe partire dalla baseline delle informazioni di *efficacy/effectiveness* riassunte nella sezione 17.1 del PBRER.
Quando le informazioni relative alle indicazioni approvate e le informazioni relative alla sicurezza sono riportate in documenti separati, le versioni in vigore alla DLP del PBRER dovrebbero essere incluse nell'Appendice 1. La MAH dovrebbe continuamente valutare la necessità di una revisione del documento di riferimento ogni qual volta emergano nuove informazioni di sicurezza durante il periodo di riferimento. Modifiche significative apportate a tale documento, esposte qui di seguito, dovrebbero essere descritte nella sezione 4 del PBRER ("Modifiche alle Informazioni di Sicurezza"):

- Modifiche alle sezioni relative a controindicazioni, *warning/precaution* del RSI;
- Aggiunta di reazioni avverse (ADR) e interazioni;
- Aggiunta di importanti nuove informazioni relative all'uso del prodotto in overdose;
- Soppressione di una indicazione o altre restrizioni per ragioni di sicurezza o di mancanza di efficacia.

Variazioni significative all'RSI apportate nell'intervallo di tempo compreso tra la DLP e la data di sottomissione del PBRER dovrebbero essere discusse nella sezione 14 (*Late Breaking Information*).
È importante notare che le attività di minimizzazione del rischio valutate nel PBRER includono anche gli aggiornamenti alle informazioni sul prodotto [1 ,5-8].

STRUTTURA E CONTENUTO DEL PBRER
In conformità alla ICH Guideline E2C (R2) Step 5 e al Modulo VII delle GVP, la struttura del PBRER è organizzata in 20 sezioni, presentate qui di seguito con particolare enfasi alle differenze nel contenuto con le sezioni del PSUR. Anche per il PBRER, tutte le sezioni vanno completate, indicando esplicitamente l'eventuale mancanza di informazioni per una determinata sezione.
Analogamente al PSUR, il PBRER include un Executive Summary, seguito dalla sezione 1 (Introduzione) e dalla sezione 2 (Stato della Autorizzazione all'Immissione in Commercio Globale), che non differiscono in contenuto con il PSUR.
Sezione 3: Azioni prese nell'intervallo di riferimento per ragioni di sicurezza
La principale differenza con il PSUR di questa sezione consiste nella descrizione di tutte le azioni significative relative alla sicurezza adottate durante l'intervallo in esame anche in riferimento all'uso investigazionale, oltre all'esperienza sul mercato, dalla MAH, dal promotore (sponsor) di uno studio clinico, dalle autorità regolatorie, dalle commissioni di monitoraggio dati o etiche che avevano una significativa influenza sul profilo beneficio/rischio del prodotto approvato e/o un impatto sulla conduzione di uno specifico studio oppure sul programma complessivo di sviluppo clinico. La o le ragioni di ogni azione dovrebbero essere fornite, se conosciute, insieme ad eventuali altre informazioni rilevanti. In questa sezione dovrebbero anche essere riassunti gli aggiornamenti riguardanti azioni prese in precedenza.
Sezione 4: Modifiche al RSI
Rispetto al PSUR questa sezione elenca anche le nuove informazioni ottenute da studi clinici in corso o completati e significativi *finding* non-clinici (per esempio da studi di cancerogenicità).
Sezione 5: Esposizione stimata e campione utilizzato
Come implica il titolo, aggiornato rispetto a quello della corrispondete sezione del PSUR (Esposizione dei Pazienti), in questa sezione sono discusse più in dettaglio le informazioni sulla esposizione cumulativa in studi clinici presentate in formato tabulare (sezione 5.1) e sulla esposizione nel post-marketing (sezione 5.2).
La *Sezione 5.1* dovrebbe specificare, tra gli altri, i seguenti dettagli: numero cumulativo di soggetti arruolati in studi clinici in corso e completati esposti al prodotto investigazionale, al placebo e/o ad un comparatore attivo a partire dalla DIBD; dati di esposizione in caso di studi clinici condotti in popolazioni speciali (donne in gravidanza, pazienti con insufficienza d'organo o pazienti con polimorfismi genetici rilevanti; qualsiasi sostanziale differenza nella durata di esposizione tra soggetti randomizzati al prodotto in studio o al comparatore, o tra i diversi studi clinici. Se gli eventi avversi seri

derivanti da studi clinici sono presentati in tabelle riassuntive sulla base all'indicazione, anche il paziente esposto dovrebbe essere presentato sulla base dell'indicazione, laddove disponibile.
La *Sezione 5.2* dovrebbe presentare dati secondo le seguenti categorie:
1. Esposizione post-approvazione (studi non clinici)
2. Uso in popolazioni speciali post-approvazione
3. Altri usi post-approvazione, cioè qualsiasi altro utilizzo del prodotto (overdose, abuso, uso scorretto o al di fuori di quello raccomandato nel documento di riferimento del prodotto) considerato rilevante per l'interpretazione dei dati di sicurezza.

Sezione 6: Dati in tabelle riassuntive

Questa sezione sostituisce la Sezione 7 e le relative sottosezioni del PSUR e le maggiori differenze sono nel contenuto e nel formato della presentazione dei dati:
Sezione 6.1 dovrebbe specificare la/le versioni del dizionario usato per la codifica delle reazioni avverse.
Sezione 6.2 dovrebbe fornire un quadro generale dell'appendice relativa alle tabelle riassuntive degli eventi avversi seri derivanti dagli studi clinici della MAH, organizzati in base al SOC, a partire dalla DIBD fino alla DLP del PBRER corrente. Tali tabelle dovrebbero includere: dati da studi clinici in cieco e in aperto; eventi avversi seri da studi clinici (escludendo tutti gli eventi non seri); eventi avversi seri relativi ai prodotti investigazionali, controlli attivi e placebo, escludendo gli eventi che rappresentano l'endpoint dello studio e quelli definiti nel protocollo come "exempt".
Sezione 6.3 dovrebbe fornire un quadro generale dell'appendice relativa alle tabelle riassuntive di tutte le reazioni avverse a partire dall'IBD fino alla DLP del PBRER corrente. Queste tabelle dovrebbero includere reazioni serie e non serie derivanti da casi spontanei, reazioni serie derivanti da studi *Non-Interventional* e reazioni serie derivanti da *Solicited*. Per particolari problemi di sicurezza possono essere presentate ulteriori tabelle di reazioni avverse sulla base dell'indicazione, della via di somministrazione o di altre variabili.

Sezione 7: Sommario dei finding significativi di sicurezza negli studi clinici durante l'intervallo di riferimento

Questa sezione del PBRER dovrebbe fornire un breve sommario dei *finding* clinicamente rilevanti di *efficacy/effectiveness* e di sicurezza derivanti dagli studi clinici sponsorizzati dalle MAH ottenuti durante l'intervallo di riferimento. In questa sezione andrebbero riportate, qualora rilevanti alla valutazione beneficio/rischio del prodotto, anche le informazioni sulla mancata efficacia, negli studi clinici, di trattamenti per patologie non salva-vita per le indicazioni approvate. Inoltre dovrebbe essere preparata una appendice che includa una lista di tutti gli studi *interventional post-marketing* sponsorizzati dalla MAH completati o in corso durante l'intervallo di riferimento con lo scopo primario di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza oppure di confermare il profilo di sicurezza del prodotto.
Sezione 7.1 (studi clinici completati) dovrebbe fornire un breve sommario dei *finding* clinicamente rilevanti di *efficacy* e di sicurezza ottenuti da studi clinici completati durante l'intervallo di riferimento. Queste informazioni possono essere presentate in forma discorsiva o sinottica.
Sezione 7.2 (studi clinici in corso) dovrebbe fornire un breve sommario delle informazioni derivanti dagli studi clinici in corso (ad esempio attraverso analisi di sicurezza temporanee o come risultato dello sblindamento di soggetti in seguito ad eventi avversi).
Sezione 7.3 (follow up a lungo termine) dovrebbe fornire informazioni derivanti dai follow up a lungo termine di soggetti arruolati in studi clinici di prodotti investigazionali e in particolare nelle terapie avanzate.
Sezione 7.4 (Altri usi terapeutici dei prodotti) dovrebbe includere informazioni di sicurezza derivanti da programmi condotti dalla MAH con specifici protocolli, sollecitando le segnalazioni secondo le linee guida ICH E2D (programmi ad accesso allargato, programmi per l'uso compassionevole, uso in particolari tipologie di pazienti, applicazioni di nuovi farmaci investigazionali [IND] e altri dati).
Sezione 7.5 (nuovi dati di sicurezza relativi a combinazioni fisse di farmaci) dovrebbe includere le informazioni di sicurezza relative all'uso di una combinazione di farmaci

qualora il prodotto oggetto del PBRER sia approvato o in sviluppo anche come componente di una combinazione fissa o di un regime politerapico; e le informazioni di sicurezza relative ad ogni singolo componente nel caso in cui il prodotto oggetto del PBRER sia una combinazione fissa di farmaci. Le informazioni specifiche sulla combinazione fissa possono essere incorporate in una o più sezioni separate del PBRER per uno o per tutti i componenti della combinazione.

Sezione 8: Finding da studi non-interventional

Questa sezione dovrebbe riassumere le informazioni di sicurezza o le informazioni che potrebbero potenzialmente impattare la valutazione beneficio/rischio derivanti dagli studi *non-interventional* sponsorizzati dalla MAH ottenuti durante il periodo di riferimento (studi osservazionali, epidemiologici, di registrazione e programmi di sorveglianza attiva). Anche per questa sezione dovrebbe essere preparata una appendice che includa una lista di tutti gli studi *non-interventional post marketing* sponsorizzati dalla MAH completati o in corso durante l'intervallo di riferimento con lo scopo primario di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza o di confermare il profilo di sicurezza del prodotto.

Sezione 9: Informazioni da altri studi clinici e da altre fonti

Sezione 9.1: questa sezione presenta un sommario delle informazioni rilevanti ai fini della valutazione beneficio/rischio del prodotto derivanti da altri studi clinici, includendo i risultati ottenuti da analisi aggregate o meta-analisi di studi clinici randomizzati, e informazioni di sicurezza ottenute da partner o da studi promossi dagli investigatori.

Sezione 9.2: fornisce un sommario delle informazioni riguardanti *medication error* e potenziali *medication error* anche quando non associati ad eventi avversi.

Sezione 10: Dati non-clinici

Questa sezione include i maggiori *finding* di sicurezza da studi non clinici in vivo ed in vitro, in corso o completati: la loro implicazione dovrebbe poi essere discussa nelle relative sezioni di valutazione.

Sezione 11: Letteratura

Questa sezione include un sommario di nuovi e significativi *finding* di sicurezza ottenuti da articoli di letteratura già pubblicati oppure disponibili su manoscritti non ancora pubblicati. Tali informazioni dovrebbero includere anche gli esiti delle gravidanze in seguito all'esposizione al prodotto, l'uso nella popolazione pediatrica, l'utilizzo a titolo compassionevole, l'uso in determinate popolazioni di pazienti, mancanza di efficacia, overdose asintomatica, abuso o uso scorretto, *medication error* non associati ad eventi avversi e importanti risultati di sicurezza non clinici.

Sezione 12: Altri documenti periodici

Questa sezione si riferisce soltanto alle combinazioni fisse di prodotti oppure a prodotti con più di una indicazione o formulazione dove più PBRER vengono preparati in accordo con le autorità competenti.

Sezione 13: Mancanza di efficacia in studi clinici controllati

Questa sezione presenta un sommario dei dati relativi alla mancanza di efficacia negli studi clinici nelle terapie già approvate per il trattamento o la prevenzione di patologie serie o potenzialmente fatali (ad esempio un eccesso di eventi cardiovascolari nello studio di un nuovo antiaggregante per la sindrome coronarica acuta) che potrebbero riflettersi in un rischio significativo per la popolazione trattata.

Sezione 14: Informazioni late-breaking

Questa sezione include lo stesso tipo di informazioni riportate nella sezione corrispondente del PSUR.

Sezione 15: Panoramica dei segnali: nuovi, in esame o conclusi

Lo scopo di questa sezione è fornire una visione d'insieme dei segnali di sicurezza includendo quelli la cui valutazione è stata completata durante il periodo di riferimento e quelli la cui valutazione era ancora in corso alla fine dell'intervallo di riferimento. Per lo scopo del PBRER, un segnale dovrebbe essere incluso dopo aver superato lo screening iniziale o la fase di discussione e la MAH ha pianificato ulteriori approfondimenti. In questo contesto un segnale non è sinonimo di una statistica della disproporzione nel riportare una specifica combinazione farmaco-evento, in quanto tale statistica deve essere validata. I segnali possono essere qualitativi (una segnalazione cruciale o una serie di segnalazioni) o quantitativi (punteggio di

disproporzionalità, *finding* di un studio clinico o epidemiologico). I segnali possono nascere da una specifica informazione oppure da una indagine su un problema di sicurezza richiesta dalla autorità regolatoria. Un nuovo segnale è un segnale di cui la MAH viene a conoscenza durante il periodo di riferimento. Nuove importanti informazioni relative ad un segnale precedentemente considerato concluso ottenute durante l'intervallo di riferimento del PBRER (ad esempio un nuovo aspetto di un segnale prima confutato oppure un rischio riconosciuto tale da giustificare ulteriori indagini) costituiranno un nuovo segnale. I nuovi segnali potrebbero essere classificati come conclusi o in corso a seconda dello stato della valutazione al momento della DLP del PBRER. In questa sezione, o come appendice, dovrebbero essere illustrati in tabelle tutti i segnali in corso o conclusi al momento della DLP del PBRER, corredati da una breve descrizione del segnale stesso: data in cui la MAH ne è venuta a conoscenza, stato del segnale (concluso o in corso), data in cui ne è stata completata la valutazione, fonte del segnale, un breve sommario dei dati chiave, programmi di ulteriori valutazioni e azioni prese o pianificate. Le valutazioni dei segnali conclusi dovrebbero essere presentate nella sezione 16.2 (Valutazione del Segnale) del PBRER, mentre la valutazione delle nuove informazioni relative a rischi potenziali già identificati e che non costituiscono nuovi segnali, dovrebbero essere incluse nella sezione 16.3 (Valutazione dei Rischi e Nuove Informazioni).

Sezione 16: Valutazione del rischio e dei segnali

Questa sezione fornisce un succinto sommario delle informazioni già note relative ai rischi potenziali e identificati e delle informazioni mancanti all'inizio dell'intervallo di riferimento del PBRER (*Sezione 16.1* Sommario dei Problemi di Sicurezza), una valutazione di tutti i segnali conclusi durante l'intervallo di riferimento (*Sezione 16.2* Valutazione dei Segnali), una valutazione delle nuove informazioni rispetto ai rischi potenziali ed identificati già riconosciuti (*Sezione 16.3* Valutazione dei Rischi e Nuove Informazioni), una caratterizzazione aggiornata dei rischi identificati e potenzialmente importanti, dove esistono (*Sezione 16.4* Caratterizzazione dei Rischi) e un sommario della *effectiveness* delle attività di minimizzazione del rischio effettuata in una qualsiasi nazione, che potrebbe essere utile anche in altre nazioni (*Sezione 16.5 Effectiveness* della Minimizzazione del Rischio).

Le sub-sezioni di valutazione non dovrebbero riassumere o ripetere le informazioni presentate nelle sezioni precedenti del PBRER, ma fornire una interpretazione delle informazioni, improntata a caratterizzare il profilo di quei rischi considerati importanti. Generalmente, non è necessario includere una descrizione discorsiva delle singole segnalazioni nelle sezioni di valutazione del PBRER, ma andrebbe aggiunta qualora essa sia parte integrante dell'analisi scientifica di un segnale o di un rischio, oppure nel caso di una valutazione clinica di segnalazioni cruciali o esplicative (come ad esempio la prima segnalazione di sospetta agranulocitosi con una sostanza attiva appartenente ad una classe di farmaci conosciuta per essere associata con questa reazione avversa).

Sezione 17: Valutazione del beneficio

Sezione 17.1 (Importanti Informazioni di Base del Rapporto *efficacy/effectiveness*): questa sezione riassume le informazioni del rapporto *efficacy/effectiveness* del prodotto all'inizio del periodo di riferimento, e fornisce le basi per la valutazione del beneficio. Tali informazioni dovrebbero essere relative alle indicazioni approvate del prodotto. Nel caso di prodotti con più di una indicazione approvata, destinati a diverse tipologie di pazienti e/o formulati per diverse via di somministrazione, il beneficio dovrebbe essere caratterizzato separatamente in relazione a questi fattori.

Sezione 17.2 (Informazioni Recenti relative al Rapporto *efficacy/effectiveness*): questa sezione presenta le nuove informazioni relative al rapporto *efficacy/effectiveness* nelle indicazioni approvate, ottenute durante il periodo di riferimento, le nuove informazioni derivanti dall'uso del prodotto nella pratica clinica e le informazioni relative ad indicazioni del prodotto che siano state approvate durante il periodo di riferimento. In questa sezione dovrebbero essere escluse le nuove informazioni derivanti dall'uso del prodotto per indicazioni non approvate, eccetto nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti alla valutazione beneficio/rischio nelle indicazioni approvate. Nuove informazioni sulla *efficacy/effectiveness* potrebbero anche includere variazioni avvenute nel contesto terapeutico dell'uso del prodotto che potrebbero impattare il rapporto

efficacy/effectiveness di quel prodotto nel tempo (ad esempio nel caso dei vaccini o dello sviluppo di resistenza agli agenti antiinfettivi).
Sezione 17.3 (Caratterizzazione dei Benefici): questa sezione dovrebbe fornire una concisa ma critica valutazione dei punti di forza e dei limiti del rapporto *efficacy/effectiveness*, attraverso i seguenti punti:

1) Una breve descrizione delle evidenze comprovanti il beneficio, considerando i comparatori, la misura dell'effetto, il rigore statistico, i punti di forza e le mancanze metodologiche, e la consistenza dei *finding* tra i diversi studi;
2) Nuove informazioni che contestino la validità di un end-point surrogato, se usato;
3) La rilevanza clinica della misura dell'effetto;
4) La generalizzabilità della risposta al trattamento nella popolazione di pazienti indicata (ad esempio valutando informazioni che dimostrino la mancanza dell'effetto del trattamento in una sub-popolazione);
5) L'adeguatezza della caratterizzazione dose-risposta;
6) La durata dell'effetto;
7) L'efficacia comparativa;
8) La determinazione del grado in cui i *finding* di *efficacy* sono generalizzabili dagli studi clinici alla pratica medica.

Qualora vi siano nuove informazioni positive riguardanti il beneficio senza significative variazioni nel profilo di rischio del prodotto nell'intervallo di riferimento, si dovrebbe presentare in maniera sintetica l'integrazione delle nuove informazioni a quelle già note all'inizio del periodo di riferimento.
Sezione 18: Analisi Integrata Beneficio/Rischio per le Indicazioni Approvate
Sezione 18.1 (Contesto beneficio/rischio – fabbisogno terapeutico e alternative importanti): questa sezione fornisce l'analisi beneficio/rischio attraverso una breve descrizione del fabbisogno terapeutico del prodotto per le indicazioni approvate e presenta i trattamenti alternativi (farmacologici, chirurgici o altri, includendo anche lo scenario del mancato trattamento).
Sezione 18.2 (Valutazione dell'analisi beneficio/rischio): poiché un profilo di beneficio/rischio è specifico per una determinata indicazione e popolazione, per prodotti con più di una indicazione approvata, i profili beneficio/rischio dovrebbero essere valutati e presentati individualmente per ogni indicazione. Qualora vi siano sostanziali differenze nei profili beneficio/rischio di uno stesso prodotto valutati nelle diverse popolazioni per una stessa indicazione, la valutazione beneficio/rischio dovrebbe essere presentata per popolazione. La valutazione beneficio/rischio del prodotto dovrebbe essere presentata e discussa in modo da facilitare il confronto dei benefici e dei rischi e dovrebbe prendere in considerazione i seguenti punti:

- Nonostante le sezioni precedenti del PBRER includano le informazioni di rischio e di beneficio, non tutte contribuiscono allo stesso modo alla valutazione complessiva del profilo beneficio/rischio. I punti fondamentali considerati nella valutazione dei rischi e dei benefici del prodotto dovrebbero essere chiaramente specificati. Le informazioni chiave presentate nelle precedenti sezioni dovrebbero essere riprese per una valutazione integrata beneficio/rischio.
- Dovrebbe essere considerato anche il contesto di utilizzo del prodotto: la condizione oggetto del trattamento, della prevenzione o della diagnostica, la sua severità e la popolazione da trattare.
- In riferimento ai benefici principali, dovrebbero essere anche considerati la loro natura, l'importanza clinica, la durata e la generalizzabilità, come anche l'evidenza di efficacia in pazienti non rispondenti ad altre terapie o a trattamenti alternativi. Anche la misura dell'effetto dovrebbe essere presa in considerazione, così come eventuali elementi specifici di beneficio, ad esempio nel caso di terapie per artrite si dovrebbe tenere conto della riduzione dei sintomi o dell'inibizione della progressione del danno articolare, valutato radiograficamente.
- In merito ai rischi, se ne dovrebbe considerare l'importanza clinica (ad esempio la natura della tossicità, la severità, la frequenza, la prevedibilità, la prevenzione, la reversibilità, l'impatto sui pazienti e la fonte, cioè se tali rischi derivano da un uso *off-label*, un nuovo uso o un uso scorretto).
- La forza, la debolezza e l'incertezza dell'evidenza dovrebbero essere prese in con-

siderazione quando si procede alla valutazione beneficio/rischio. Deve essere specificato quanto le incertezze nel rischio e nel beneficio impattino la valutazione, discutendone i limiti.

In questa sezione deve essere anche esplicitata la metodologia e il ragionamento che hanno portato a sviluppare la valutazione beneficio/rischio: le assunzioni, le considerazioni e i giudizi che hanno supportato le conclusioni della valutazione beneficio/rischio dovrebbero essere chiare; nel caso in cui sia stata effettuata una formale valutazione quantitativa o semi-quantitativa del rapporto beneficio/rischio, dovrebbe essere incluso un sommario dei metodi utilizzati.

Considerazioni di natura economica (*cost-effectiveness*) dovrebbero essere escluse dalla valutazione beneficio/rischio.

Nel caso ci siano nuove importanti informazioni o sia stato richiesto un PBRER ad hoc è giustificabile presentare un'analisi dettagliata beneficio/rischio. Viceversa, qualora siano state ottenute poche nuove informazioni durante l'intervallo di riferimento, il focus primario della valutazione beneficio/rischio potrebbe consistere nell'analisi dei dati di sicurezza aggiornati.

Sezione 19: Conclusioni e azioni

Questa sezione dovrebbe fornire una conclusione riguardo alle implicazioni di tutte le nuove informazioni emerse durante l'intervallo di riferimento, in termini di valutazione complessiva beneficio/rischio, per ogni indicazione approvata o per sottogruppo rilevante. Sulla base della valutazione dei dati di sicurezza cumulativi e dell'analisi beneficio/rischio, la MAH dovrebbe valutare la necessità di modifiche alle informazioni di riferimento del prodotto e proporre gli appropriati aggiornamenti.

Inoltre, questa sezione dovrebbe presentare le proposte preliminari per ottimizzare o permettere valutazioni aggiuntive del rapporto beneficio/rischio, utili nel caso di ulteriori discussioni con le autorità regolatorie, includendo proposte per ulteriori attività di minimizzazione del rischio. Tali proposte potrebbero essere incorporate anche nel piano di gestione del rischio come ad esempio il piano di farmacovigilanza E2E e/o il piano di minimizzazione del rischio. Qualora richiesto dalle leggi e regolamentazioni locali, la MAH dovrebbe fornire, in una specifica appendice, informazioni su variazioni finalizzate, in corso o soltanto proposte alle informazioni nazionali o locali autorizzate del prodotto.

Sezione 20: Appendici al PBRER

Il PBRER dovrebbe essere accompagnato dalle seguenti appendici, numerate come segue:

1. Reference Information;
2. Tabella delle informazioni cumulative di eventi avversi seri derivanti da studi clinici e tabelle delle informazioni derivanti dall'esperienza sul mercato;
3. Sommario tabulare dei segnali di sicurezza (se non inclusi nel corpo del PBRER);
4. Lista degli studi interventistici e non-interventistici con l'obiettivo primario di monitorare la sicurezza post-autorizzazione;
5. Lista delle fonti di informazioni utilizzate per preparare il PBRER (a discrezione dalla MAH).

Il PBRER potrebbe anche essere accompagnato da appendici locali, se necessario, per adempiere alle richieste nazionali o locali [1, 5-8].

Confronto tra PSUR e PBRER

Il confronto del modello del PSUR con il PBRER ha portato alle seguenti osservazioni.

Il numero di sezioni è aumentato notevolmente nel PBRER, soprattutto per includere le informazioni aggiuntive rilevanti per la valutazione del profilo beneficio/rischio dei prodotti. A tal fine, le sezioni relative ai segnali e alla valutazione del rischio sono state ampliate e meglio caratterizzate e le sezioni relative all'*efficacy* attuale sono state integrate per raccogliere i dati aggiuntivi di *efficacy/effectiveness.* Inoltre nuove sezioni sono state aggiunte e sono focalizzate principalmente sull'esperienza clinica globale di un prodotto.

Tutto questo rappresenta il maggiore cambiamento nel focus e negli obiettivi di questo tipo di report periodico. Il rischio di un prodotto sarà valutato nel PBRER nel contesto dei suoi benefici, per cui il rischio non è più rivisto in maniera isolata (come nei PSUR) in quanto andrà considerato se il farmaco è utilizzato per un set di sintomi benigni

(come nel caso degli antistaminici per le riniti allergiche stagionali) o per malattie fatali (cancro o infezioni) e se il farmaco porta realmente benefici. I nuovi dati rilevanti sono rivisti nel contesto delle informazioni cumulative considerandone l'impatto sulla valutazione integrata beneficio/rischio.
Un ulteriore cambiamento rispetto al PSUR riguarda l'esclusione dei line-listing. Poiché l'Unione Europea attualmente richiede che tutti gli eventi avversi seri (SAE) e gli eventi avversi non seri (AE) siano sottomessi in 15 e 90 giorni di calendario rispettivamente (come riportato nel Modulo VI delle GVP), non c'è più la necessità di presentare tutte le segnalazioni nel PBRER attraverso *line-listing*, ma è sufficiente presentarli come dati cumulativi.
Diverse altre sezioni del PBRER (ad esempio l'Introduzione e lo Stato della Approvazione sul Mercato Globale) con minore o nessun impatto sulla valutazione del prodotto, sono state mantenute quasi invariate rispetto al PSUR.
Il formato modulare del PBRER rappresenta un altro grande cambiamento e un indubbio vantaggio rispetto al PSUR. Infatti la configurazione indipendente di un certo numero di sezioni prevista dal PBRER ne promuove l'utilizzo in diversi documenti regolatori, aumentando in tal modo la consistenza delle informazioni del prodotto da sottomettere e la valutazione da parte delle autorità.
Le maggiori variazioni al contenuto del PSUR possono essere riassunte come segue:

- Analisi beneficio/rischio:
  - Valutazione del rischio attraverso la valutazione dei segnali di rischio (nuovi, conclusi o in corso), delle nuove informazioni e dell'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio.
  - Valutazione del Beneficio considerando le informazioni di *efficacy/effectiveness* all'inizio del periodo di riferimento, valutando il rapporto *efficacy/effectiveness* per l'intero intervallo di riferimento e valutando le nuove informazioni.
  - Analisi integrata beneficio/rischio.
- I *line listing* dettagliati delle ADR sono stati sostituiti da più concise tabelle dei SAE derivanti dagli studi clinici e da tabelle delle ADR.
- Non sono più richieste analisi dettagliate delle segnalazioni per popolazioni "speciali" (donne in gravidanza o in allattamento; pazienti con insufficienza d'organo; pazienti pediatrici/anziani) a meno che non siano valutati come un potenziale rischio, e in questo caso sarà sufficiente una sezione riassuntiva.

DISCUSSIONE

Guardando la farmacovigilanza da una più ampia prospettiva, l'adozione e l'implementazione del PBRER e più in generale delle indicazioni dell'ICH E2C (R2) permetteranno alle agenzie regolatorie e alle MAH di allineare la vigilanza dei prodotti con le migliori pratiche internazionali; supporteranno il controllo del prodotto durante tutto il suo ciclo di vita; potenzieranno il legame tra la valutazione del rischio e le azioni per minimizzare il rischio stesso; ridurranno gli oneri delle autorità internazionali e miglioreranno l'efficienza nella revisione delle sottomissioni aumentandone la responsabilità.
I PSUR erano sottomessi almeno ogni 6 mesi all'EMA, all'FDA e alle altre agenzie regolatorie in Paesi in cui il prodotto era venduto. Il focus del PSUR era principalmente fornire una analisi dei segnali di sicurezza, includendo un line-listing di eventi avversi (AE) e SAE alle autorità regolatorie. Una attenzione particolare era riservata alle reazioni avverse serie e a qualsiasi variazione nella severità, nella frequenza o nella popolazione esposta delle reazioni già note. Variazioni dell'*efficacy* erano anche riportate nel PSUR ma non costituivano lo scopo primario di questo documento.
Il formato dei PSUR è stato modificato in seguito alla recente introduzione delle GPV. Da un punto di vista generale, queste linee guida contengono un serie di indicazioni atte ad aumentare la performance della farmacovigilanza nell'Unione Europea. Le GPV sono divise in 16 moduli, ognuno dei quali copre un importante processo della farmacovigilanza. Il Modulo VII discute le modifiche al formato e al contenuto del PSUR.
Su questo argomento l'ICH ha rilasciato una bozza, il "*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER E2C (R2)", che ha superato lo Step 2 dei processi approvativi dell'ICH il 01 Febbraio 2012. Le linee guida dell'ICH delineano il formato, il conte-

nuto e la periodicità del PBRER per un farmaco o un biologico approvato. Seguendone l'esempio, sia l'EMA che l'FDA hanno rilasciato le corrispondenti bozze di linee guida. Il 15 novembre 2012, le linee guide dell'ICH sono state approvate dall'*ICH Steering Committee* con lo Step 4 e ne è stata raccomandata l'adozione ai tre corpi regolatori ICH dell'Unione Europea (EMA), del Giappone (MLHW) e degli USA (FDA). Il nuovo formato diventa effettivo per l'EMA in luglio 2012. In gennaio 2013 entra in vigore lo Step 5 delle linee guida ICH E2C (R2) riguardanti la più aggiornata versione del PBRER.

La nuova struttura del PSUR, ora denominato PBRER, si allontana in modo piuttosto significativo dal vecchio formato. La struttura del documento, come indicato nelle linee guida, è significativamente diverso ma, più della struttura, la principale differenza riguarda il focus generale dei due documenti. Questo riflette un punto chiave della legislazione farmaceutica spostando l'accento del PSUR da una dettagliata presentazione di segnalazioni individuali, ad una valutazione del rapporto beneficio/rischio del prodotto. Come implica il nome stesso, il PBRER non è centrato sui segnali di sicurezza ma su una analisi integrata beneficio/rischio. Pertanto, in aggiunta alla presentazione dei rischi, il PBRER richiede una analisi di *efficacy* ed *effectiveness* (questi due termini non sono armonizzati e hanno differenti significanti in Paesi diversi). L'analisi del beneficio deve essere basata sui dati di *effectiveness* già noti insieme alle nuove informazioni ottenute durante il periodo di riferimento di *efficacy* ed *effectiveness* del farmaco. Quindi il PBRER presenta una visione molto più completa dell'utilità di un farmaco nella popolazione.

Il PSUR ha ora un formato modulare che intende massimizzare l'efficienza tra diverse tipologie di documenti poiché uno stesso modulo può essere utilizzato in documenti diversi, come negli esempi seguenti:

- PSUR versus DSUR: questi documenti condividono un certo numero di sezioni – una sincronizzazione del piano di sottomissione dovrebbe facilitare l'uso di testi comuni;
- PSUR versus RMP: è previsto che determinate sezioni del PSUR e del RMP saranno usate in modo intercambiabile tra i vari documenti.

Un altro importante cambiamento è che finalmente non c'è più una richiesta routinaria di PSUR per i prodotti generici, affermati, omeopatici ed erboristici, anche se il PSUR potrebbe essere richiesto per tali prodotti nel caso venga identificato un rischio o vi sia una mancanza di informazioni. L'EMA ha generato una lista di date di riferimento e frequenza di sottomissione per l'EU, includendo i prodotti e le sostanze per cui sono richiesti i PSUR. Tale lista è disponibile sul portale web dell'EMA e dovrebbe essere aggiornata mensilmente. È responsabilità delle MAH consultare il portale web per qualsiasi aggiornamento.

Al momento non esiste ancora una formale notifica dell'adozione del PBRER da parte dell'FDA e di varie altre agenzie, ma l'aspettativa è che ciò avvenga in tempi brevi. A questo riguardo l'FDA ha rilasciato un bozza di linee guida che descrivono le condizioni in cui il PBRER può essere utilizzato in USA al posto del *Periodic Adverse Drug Experience Report* (PADER), del *Periodic Adverse Experience Report* (PAER) o del PSUR per l'approvazione di un nuovo farmaco, per la procedura di approvazione abbreviata di un nuovo farmaco o per l'approvazione della licenza di un biologico.

Dal punto di vista operativo, l'adozione del PBRER da parte dell'EMA ma non dell'FDA o di altre agenzie rappresenta una sfida per le aziende che vendono i loro prodotti in diversi Paesi, in quanto è necessario redigere più PSUR piuttosto che un singolo documento armonizzato valido in tutto il mondo. Sebbene alcune delle informazioni richieste contenute nei diversi documenti si sovrappongano, una gran parte di esse sono differenti. Comunque, come anticipato, l'FDA e altre agenzie dovrebbero recepire formalmente il PBRER in un prossimo futuro, riducendo questo inconveniente per i farmaci venduti sia in EU che in USA o in Paesi ex-USA/EU.

Mentre è evidente che il modello del PBRER in definitiva porterà benefici al monitoraggio dei farmaci e alla sicurezza dei pazienti, è innegabile che esso rappresenti una sfida per le MAH rispetto al precedente modello del PSUR. Le nuove linee guida enfatizzano il concetto di *Benefit to Risk* sia per prodotti clinici che maturi. Sebbene tale concetto possa sembrare semplice, le determinazioni del *Benefit-to-Risk* risultano essere complesse per una serie di ragioni in quanto si deve tener conto delle differenti

popolazioni, della diversa entità delle patologie, dei dati inconsistenti per le diverse opzioni di trattamento e delle diverse fonti dei dati ottenuti. La valutazione beneficio/rischio non è una semplice equazione matematica, ne' può essere determinata da un solo algoritmo, per quanto complesso. Il peso delle evidenze rientra nelle responsabilità delle MAH per una corretta valutazione, ma richiede capacità di giudizio e obiettività.
Il profilo del beneficio di un prodotto è determinato da:
- *Efficacy* provata del farmaco
- Bisogno insoddisfatto – indicazione del farmaco e trattamenti alternativi disponibili.

Il profilo di rischio è determinato da:
- Analisi delle informazioni di sicurezza ottenute da studi non clinici.
- Analisi delle informazioni di sicurezza ottenute da studi clinici o farmaci investigazionali.
- Analisi delle informazioni di sicurezza per farmaci già sul mercato.

Tutte queste informazioni devono essere raccolte, sintetizzate ed analizzate. Infine deve essere stabilito il profilo beneficio/rischio in cui, se approvato, i benefici dovranno superare i rischi del farmaco. Tutto questo alla fine impatterà sulle MAH per diverse ragioni:

1) Secondo le nuove ICH E2C (R2) le valutazioni beneficio/rischio dovrebbero essere effettuate continuamente, considerando le nuove informazioni che emergono dall'esperienza post-marketing, e dovrebbero includere proposte per migliorare il rapporto beneficio/rischio attraverso le attività di minimizzazione del rischio. Tali operazioni richiedono l'apporto di diversi dipartimenti della MAH (regolatorio, statistico, clinico, di sicurezza e gestione dei dati) per qualificare e quantificare ogni segnale e potenziale rischio. Pertanto il PBRER ora richiede input dalle diverse aree funzionali all'interno della MAH, prima non coinvolte, e ciò implica l'impiego di risorse che vanno oltre al dipartimento di farmacovigilanza.
2) Il coordinamento della raccolta delle informazioni necessarie tempestivamente dai vari dipartimenti dell'azienda potrebbe non essere immediato.
3) La valutazione e l'interpretazione dei dati richiesta è maggiore per cui la tradizionale revisione dei dati sulla base dei SOC, cha aveva più enfasi sulla revisione delle segnalazioni individuali, è stata sostituita da una ricerca attiva del segnale e da un processo di valutazione più olistico che necessita un approccio completamente differente da parte della MAH. In virtù di ciò le tempistiche tra la DLP e la data di sottomissione sono state leggermente aumentate (da 60 a 70 giorni di calendario per PBRER relativi ad intervalli fino a 12 mesi e da 60 a 90 giorni di calendario per PBRER relativi ad intervalli maggiori di 12 mesi). Tuttavia queste scadenze sono ancora impegnative per la MAH in quanto i documenti richiedono comunque l'impiego di molte risorse in tempi brevi.
4) L'uso delle appendici e dei sommari per rendere conto delle differenze nella schedulazione e nella periodicità (prima disponibile nell'ICH E2C (R1)) non è più accettabile, rendendo in questo modo più difficile risolvere le differenze di compilazione in Paesi non-EU.
5) Le tempistiche per le sottomissioni potrebbero essere molto strette in quei Paesi non ancora allineati con le ICH E2C (R2) e richiedere traduzioni del PBRER globale per la sottomissione insieme al PSUR locale.
6) Il PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) potrebbe avanzare richieste durante la preparazione del PBRER che andranno soddisfatte con la presentazione del PBRER stesso.
7) Infine i prodotti maturi potrebbero rappresentare un problema. Come indicato in precedenza, il PBRER include la valutazione del beneficio. Per molti prodotti maturi una valutazione formale delle informazione sul beneficio potrebbe non essere stata effettuata dalla iniziale concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio o dall'approvazione di ulteriori indicazioni. Inoltre in netto contrasto con i nuovi prodotti che hanno indicazioni ben definite e comuni attraverso l'area EU, i prodotti maturi, soprattutto quelli sul mercato da più di 30 anni, spesso hanno indicazioni molto più ampie e questo, insieme alle decisioni divergenti prese dalle autorità regolatorie e alle differenze nella pratica prescrittiva locale nel corso degli anni, porta a variazioni considerevoli nelle indicazioni autorizzate di questi

prodotti. Poiché le indicazioni autorizzate costituiscono la base per valutare il beneficio, tale valutazione per il primo PBRER potrebbe richiedere la stesura partendo quasi da zero. Infine la quantità di informazioni da valutare per un PBRER può essere molto estesa e i cambiamenti nei design degli studi clinici e nella gestione clinica avvenuti in diverse aree terapeutiche nel corso dei decenni possono rendere complessa la presentazione dei dati. Non sarebbe inatteso che un prodotto introdotto molti anni orsono come trattamento di prima linea sia stato superato negli anni seguenti da trattamenti alternativi. Nonostante il profilo beneficio/rischio del prodotto in esame di per sé non sia cambiato nel tempo, l'emergere di trattamenti alternativi più sicuri e più efficaci potrebbero impattare negativamente il rapporto beneficio/rischio nella pratica medica comune. E' atteso che l'adeguamento alle nuove legislazioni di farmacovigilanza possa restringere le indicazioni autorizzate di alcuni prodotti maturi e l'impatto sulle risorse per la gestione del ciclo di vita di questi prodotti potrebbe andare oltre la produzione dei PBRER.

Conclusioni

In conclusione, rispetto al PSUR, il PBRER comporterà verosimilmente un aumento delle attività di farmacovigilanza e di conseguenza del monitoraggio dei prodotti dovuto a: aggiornamento delle informazioni di sicurezza che possono portare all'identificazione di nuovi problemi di sicurezza nel contesto del rapporto *efficacy/effectiveness*; inclusione dell'analisi delle variazioni nel profilo beneficio/rischio; supporto alle attività di comunicazione del rischio; tempestiva indicazione della necessità di intraprendere azioni di gestione del rischio. La responsabilità e l'impegno della MAH relativi al monitoraggio dei prodotti sono notevolmente aumentati nell'interesse della sicurezza dei pazienti.

Bibliografia

[1] ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER) Step 5.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/12/WC500136402.pdf.

[2] Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004.
http://www.biosafety.be/EMEA/726_2004_EN.pdf.

[3] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001.
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:EN:PDF.

[4] EMEA. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2011.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf.

[5] Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010.
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF.

[6] Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of the 15 December 2010.
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF.

[7] Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VII – Periodic Safety Update Report (EMA/816292/2011).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf.

[8] FDA Guidance for Industry. Providing Postmarket Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) *(Draft, April 2013).*
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM346564.pdf?source=govdelivery.

Riassunti delle relazioni finali dei progetti di ricerca svolti dagli studenti nell'ambito del tirocinio formativo del master per l'anno accademico 2013-2014

Pharmacovigilance awareness: from 2006 to now

Francesco Abbate, Luana Riccardi

Novo Nordisk SpA, Roma

ABSTRACT

Background: The attention to iatrogenic diseases is increased enormously in the last years. The dissemination of the culture of pharmacovigilance is a fundamental aspect and the awareness activity is one of the most effective instruments to engage all stakeholders.

Objective: In a Pharmaceutical company, employees are an important source of safety data. Anyway it is necessary an intense activity of training and awareness to raise their attention and to give operative tools in case they become reporter of safety information. The final goal is to spread the culture of Pharmacovigilance so employees do not feel interested only as employees, but also as citizens.

Methods: Every year a series of activities has been performed to engage employees and to give them some insights about Pharmacovigilance, updates, issues and procedures. The most important activity is the Day of Pharmacovigilance that requires a direct participation of all company population.

Results: Reports from employees have always been a substantial part of the total reporting flow in Novo Nordisk. This mainly originates from the intense educational activity performed. The gathering of safety data benefits also of more accurate information due to the direct contact with the primary reporter.

Conclusions: In a frame in which the Pharmacovigilance reporting is continuously growing, the awareness activity has always represented a useful tool to increase both number and quality of safety data in order to better meet the needs of the patient reaching ever higher safety standards.

Keywords: Awareness, Training, Employees

A retrospective survey of Novartis submissions

Francesca Ambrosin, Daria Russo

Novartis Pharma SpA, Origgio (VA)

ABSTRACT

Background: The Directive 2001/83/EC addresses the legal requirements for which all Marketing Authorization Holders (MAHs) have to notify to the respective Health Authority (HA) every Individual Safety Case Report (ICSR) of which they become aware. Locally, the Legislative Decree 219/2006 states that all MAHs must notify every Adverse Drug Reactions (ADRs) of which they become aware to the pharmacovigilance responsible of the related health facility or, if this is not identifiable, to the European Medicines Agency (EMA) for serious cases and still to the Italian Medicines Agency (AIFA) for not serious cases.

Objective: A retrospective survey of cases submitted by Novartis was performed with the purpose to quantify how many cases entered the National Pharmacovigilance Network (RNF) after the submission and to characterize them in order to understand the factors affecting the inclusion of cases in RNF.

Methods: All submitted cases from November 2013 to February 2014 were classified by the source of reporting in unsolicited and solicited reports. Then a characterization was performed on type of sources, on suspect drugs (if under additional monitoring) and on type of ADRs (serious/not-serious and listed/unlisted).

Results: Overall, 258 submitted cases were analysed. As a whole, 41.1% entered the RNF. Frequencies of entering the RNF of the 3 major reporting sources, Non-Interventional Studies (n=79), Patient Oriented Programs (n=71) and Sales Representative (n=63), were 59.5%, 15.5% and 54.0%, respectively.

Conclusion: Frequency of inclusion in RNF doesn't seem to depend on characteristics of suspect drugs and type of ADRs, but on reporting source, which determines the completeness of cases and the feasibility of conducting follow-up.

Keywords: Submissions, RNF, ADR reports, Sources, Health Care Professionals

New oral anticoagulant real-life experience highlights how education on appropriate use of drugs should be continuously supported

Valentina Calderazzo, Ilenia Bocchi

Boehringer Ingelheim SpA, Milano

ABSTRACT

Background: New oral anticoagulants (NOACs) are increasingly replacing vitamin K antagonists and older parenteral agents in clinical practice. NOACs offer several advantages compared with standard agents, including rapid onset of action, fixed dosing and no requirement for routine coagulation monitoring.

Pradaxa® is the NOA launched by Boehringer Ingelheim containing dabigatran etexilate (DE), a direct thrombin inhibitor that inhibits thrombin-dependent conversion of fibrinogen to fibrin, thus preventing the formation of thrombus. In detail, it inhibits free thrombin, fibrin-bound thrombin and thrombin-induced platelet aggregation.

As for all drugs, deviations from the recommended usage of Pradaxa can lead to an increase of incidence of serious and not serious adverse events.

Real world safety evidences have been collected during the last 3 years. Particularly, after independent review, which evaluated patients treated with Pradaxa® or warfarin for non valvular atrial fibrillation (Medicare - FDA), and an independent project with the aim to assess the safety of approved drugs (Mini-Sentinel - EMA), FDA and EMA have not changed its recommendations regarding Pradaxa®, which provides an important benefits when used as directed.

Objective: Evaluation of appropriateness of prescribing dabigatran etexilate in patients in real-life clinical practice.

Methods: Spontaneous reporting of adverse drug reactions (ADRs) is the basis of safety evaluation in the post-approval phase. All data of spontaneous ADRs reporting are managed through the National Network of Pharmacovigilance (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF), a database that allows the collection, management and analysis of spontaneous reports of suspected ADRs, provided by health professionals, manufacturers or directly by patients.

Case reports discussed are four, have been retrieved from RNF and referred to the most significant inappropriate use of dabigatran etexilate during the period from 01 August 2013 to 31 July 2014.

In all cases the indication of use was atrial fibrillation; three patients were treated with Pradaxa® 110 mg and one with Pradaxa® 75 mg. In three of this four cases the outcome was exitus.

Conclusions: The proper identification of the right product for the suitable patient allows to reduce the risk of adverse events caused from an inappropriate use of drugs. The continued collaboration between healthcare professionals, pharmaceutical companies, regulatory authorities and patients is an essential element for performing it.

Keywords: Dabigatran etexilate, Atrial fibrillation, Inappropriate use, National Network of Pharmacovigilance

The case of clopidogrel in Sicily: how to nullify the Italian pharmacovigilance system

Michele Cugno, Enrico Magni

ASGENIA srl, Roma

ABSTRACT

Background: In the period from March 2014 to February 2015, an increase in the reports of adverse drug reactions related to generic drugs was observed. The reports of adverse drug reactions have particularly involved drugs like clopidogrel, quetiapine, olanzapine, clozapine or other drugs such as antitumor activity drugs (capecitabine). All of these drugs have in common high prescribing margins and underwent to DPC.

Objectives: To demonstrate how the impact of the Assessorial Decree (AD) number 3/14 and its successive amendments has generated a bias in the Italian Pharmacovigilance Network and how often the reports of suspected adverse drug reaction are not related to the safety profile of drugs.

Methods: The reports form the Italian Pharmacovigilance Network related to some kind of generic drugs included in the territorial hospital formulary have been considered in this analysis. The period of time between 2014-MAR-01 and 2015-FEB-02 has been considered. The active substances, which did not exist in the reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) from the Sicily region in the period considered, have been excluded by the analysis. It has also been excluded by the analysis the reports that contain only the active substance without specifying the Marketing Authorization Holder.

Results: In the period from 2014-MAR-01to 2014-JUN-11 in the Italian Pharmacovigilance Network 192 reports related to generic drugs were included compared to 12 reports included in the corresponding period of the previous year. The reports coming from the region Sicily, carried out from 2014-JUL-01 to 2014-AUG-31 have represented the 67.7% of the national reports. During the period that goes from 2014-SEP-01 to 2015-FEB-28 a powerful decrease of the reports of adverse drug reactions has been observed because in 6 months a total of 136 national alerts have been recorded in contrast with 63 reports detected in a period of only two months.

Conclusion: The analysis of the reports of adverse drug reactions inserted in the Italian Pharmacovigilance Network has showed that a probably bias have been generated. This distorting effect must be regarded both regionally and nationally if the safety of drugs with expired patent considered in this analysis should be taken into examination.

Keywords: Italian Pharmacovigilance Network, Reports of suspected adverse drug reactions, Clopidogrel, Assessorial Decree (AD) number 3/14 of 2014-JAN-08

Monitoring of adverse reactions to biologics at the Hospital S.G. Moscati of Avellino

Luana De Gruttola[1], Luciana Giannelli[1], Annalisa Capuano[2]

[1] A.O.S.G Moscati, Avellino
[2] Second University of Naples, Campania Regional Centre for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Department of Experimental Medicine, Naples, Italy

ABSTRACT

Background: Clinical trials of new drugs, based on randomized controlled trials (RCTs), represents only part of the best method available for determining the profile of effectiveness and safety of new drugs; in fact, clinical trials have still significant deficiencies for the exact definition of the risk/benefit profile of a new drug. The target therapy (therapy with biologics) represents a new frontier not only for cancer treatment but also in the approach to inflammatory bowel disease (IBD) and autoimmune disease. Although clinical trials have shown a good safety profile of biological drugs, there are no reliable data on the safety profile of long-term, because the period of time elapsed the start of the use in humans and the length of the major clinical trials are still too short to complete this assessment. Therefore, the project of Pharmacovigilance on the use Biological Drugs was started at the A.O.S.G. Moscati-Avellino under the coordination of Campania Regional Centre for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology.

Methods: The project consists of four phases: I) In the first phase was evaluated the Biological Drugs presence in the PTO Company and the Operative Units that used them; II) In the second phase, through scheduled meetings, clinicians have been clarified about the procedures, the operational path and objectives of the project and III) In the third phase were intercepted and selected naïve patients from departments identified by the project. Data collection were completed by the analytical description of any adverse reactions (ADRs). All suspected serious adverse reactions and non-serious, known and unknown due to the drug have been reported to responsible for Pharmacovigilance of the Hospital, who has inserted the reports into the National Network of Pharmacovigilance (RNF).

Results: In 2014, 63% of 102 naïve patients recruited at U.O.C. of Hematology where were largely (77%) patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma treated with infliximab (Mabthera). A more detailed analysis of the age range of the patients treated with a biologic drug showed a high prevalence of patients over 65 years old at both the UOC of Dermatology and Hematology where that correspond respectively to 57% and 58% of patients recruited in each of these departments. During the survey period considered (2014-2015) the total number of events reported was of 262 and the results of this analysis showed a prevalence of note reactions that reached 74% and not serious 76%. 42% of reported ADRs was unchanged, in 31% was found an improvement in the reported event and for 22% the outcome was placed in a condition of complete resolution. An analysis by System Organ Class (SOC), diseases of the skin and subcutaneous tissue disorders and gastrointestinal disorders were by far the most frequent but were generally not serious.

Conclusion: Our data show an acceptable tolerability profile, especially in view of the fact that the largest number of reported events was already known in the Summary of the Product and thus more easily manageable by the doctor. The implementation of the project "Pharmacovigilance on biologics" has undoubtedly been a major breakthrough in the management of the safety profile of these drugs.

Keywords: Pharmacovigilance, Biological drug, Adverse Drug Reactions, Monoclonal antibodies, TNF-α antagonists

The new clinical trial regulation: implications for pharmacovigilance

Maria Serena De Lucia, Stefano Bonato

Bayer HealthCare – Pharmaceuticals, Bayer SpA, Milano

ABSTRACT

Background: Directive 2001/20/EC was superseded by a new one that is more focused on patient safety and ethical protection. So, on 16 April 2014 a new clinical trial regulation has been introduced.

Methods: In this observation it was evaluated the differences between the new regulation and the directive 2001/20/CE especially as regards the topics related to Pharmacovigilance. It was analyzed the responsibilities of the Investigators, the Pharmaceutical Companies (industry sponsor), the Health Authority as well as and the Ethics Committees.

Results: Over my stage period in a local branch of a multinational pharmaceutical company (Bayer *SPA*) the number of clinical trials were over 80 with about 20 investigational drugs. During the same period, the adverse events reported to Local Pharmacovigilance department were over 2,500. According to new regulation, to the Sponsor will be reported also all the adverse events (but not SUSAR) that may impact on the benefit/risk profile of the development drug, within 7 or 15 days according to the seriousness criteria.

Conclusion: In view of that it has been calculated that additional 5,000 cases of adverse events (not SUSAR) will be reported after coming into force of new Directive so owing to that the Local Pharmacovigilance department will have to dedicate 2 additional officers for such a task to the present one. It has been estimated, so, that there will be a threefold increase of workload, with all related implications in terms of time, human and economical resources.

Keywords: Directive 2001/20/EC, Regulation (UE) no 536/2014, AE, SAE, SUSAR.

Evaluation of the signal of stroke in patient treated with growth hormone during childhood

Benedetta Ferranti

Safety Evaluation and Reporting (SER), Worldwide Safety and Regulatory (WSR), Worldwide Research and Development (WRD), Pfizer Italia srl. Pfizer Group Inc., Milano

ABSTRACT

In August 2014, a publication from the French Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe (SAGhE) study, which evaluated the risk of both ischaemic and haemorrhagic stroke in patients taking somatropin, identified an increased risk of haemorrhagic stroke among patients treated with growth hormone (GH) during childhood (Poidvin et al., 2014). Upon release of the publication, the Company (Pfizer Inc.), Marketing Authorization Holder (MAH) of Genotropin® (somatropin), categorized the findings from the publication as a new safety signal and initiated its signal evaluation process. Further, in the Preliminary Assessment Report (PAR) dated 12 September 2014 for the somatropin Periodic Safety Update Report (PSUR) covering the reporting period of 01 April 2011 through 31 March 2014, the Assessor requested the Company to comment the impact of the Poidvin et al. publication on the risk benefit of somatropin, the need for additional risk minimization measures and the need for inclusion of information on a possible increased risk of haemorrhagic stroke, subarachnoid haemorrhage and intracerebral haemorrhage in the Summary of Product Characteristics (SmPC)/Patient information leaflet (PIL).

Review of safety database data were initiated as well as a Benefit –Risk Evaluation was performed. The review of cases reporting cerebrovascular disorders did not reveal an increased risk of stroke with somatropin. Cases retrieved from the safety database were either confounded by other factors, or missing essential information for a meaningful assessment.

The Company concluded that the benefit-risk balance remains positive and unchanged for somatropin. The known safety profile is consistent with the reference safety documents. The Assessor's requests were addressed by the Company and due to several limitations of the published study by Poidvin et al., the Rapporteur agreed that the causal relationship between GH treatment and stroke remains uncertain. The Rapporteur concluded that the revision of SAGhE study does not change the current somatropin benefit-risk balance, and do not support an update to the SmPC/PIL or further risk minimization measures based on the new data.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, Intracerebral hemorrhage, Ischemic stroke, Benefit/risk evaluation, Safety database

ADRs of the triple therapy for chronic hepatitis C and hepatic cirrhosis in adults

Sabrina Gambino[1], Gabriella Di Fresco[1], Fabio Tinè[2]

[1] Farmacia, P.O. Cervello, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello.
[2] Gastroenterologia, P.O. Cervello dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello

ABSTRACT

Background: Hepatitis C is an inflammatory disease of the liver caused by a hepacavirus (HCV). This disease is asymptomatic in most of the cases, and it may remain so for decades, but this disease becomes chronic in 85% of cases, and as such may progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The standard antiviral therapeutic treatment involves a dual therapy, that is, the association between pegylated interferon alfa-2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol), of variable duration depending on the viral genotype; but this therapy gives unsatisfactory results in cases of hepatitis C genotype 1. In this regard, in adult patients with HCV genotype 1, the new therapies lead to the association of protease inhibitors of hepatitis C to the dual therapy; this new regimen is defined triple therapy. The triple therapy, however, causes significant adverse reactions, primarily anemia, thrombocytopenia, leukopenia, but also skin rash and metallic taste.

Objectives: To evaluate the adverse drug reactions (ADRs) caused by this triple therapy in a group of 11 patients with chronic hepatitis C and compensated liver cirrhosis.

Methods: Individuals enrolled in this study were patients with chronic hepatitis C and compensated liver cirrhosis under treatment at the Unit of Gastroenterology of the P.O. Cervello of the A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello and, in the specific case, a group of11patients followed in acourse of treatment, which lasts one year, with the triple therapy.

Results: During this period, 16 ADRs, which occurred during the administration of triple therapy in 11 patients, were found; these ADRs were caused in some cases only by one of the three drugs (telaprevir or boceprevir + peginterferon alfa plus ribavirin), but in some cases by all three, giving rise to different adverse events.

Conclusions: The data obtained from the analysis of adverse events confirm that the triple therapy shows a profile of intolerability significant in terms of safety for patients treated as suggested by phase 2 clinical trial and confirmed by post-marketing surveillance. Then the benefit/risk profile of these drugs is confirmed to be unsatisfactory even in this small sample of patients in a clinical practice setting.

Keyword: Liver, Chronic hepatitis, Liver cirrhosis, Dual therapy, Triple therapy

Clinical risk management of intravitreal therapies for the treatment of maculopathy: an example of root causes analysis

Raffaella Guida, Maurizio Pensa

A.O.S.G Moscati, Avellino

ABSTRACT

Background: A program of Clinical risk management analyzes adverse events by using reactive and proactive methods. The Root Causes Analysis (RCA) is configured as a reactive method that studies accidents ex post, and is aimed both to determine their causes and to evaluate the quality and the safety of the patient in order to ensure a safer healthcare process.

Methods: The RCA is a step in the process of the Clinical Risk Management, so it has been chosen as a method for the analysis on intravitreal treatment clinical risk for patients suffering from maculopathy. It was identified a test team, and then was selected the adverse event to be submitted in RCA. Once the causes that led to the event have been identified, corrective actions have been proposed.

Results: In the first step, the process has been mapped, and then stakeholders and activities have been identified. RCA allowed to evaluate a deviation from ordinary procedures on the day that an event occurred, and to identify the three root causes that led to the error: no written procedures and guidelines, excessive workload for clinicians and nurses, and shortcoming of computerization of the path. The proposed solutions have had all the objective of increasing patient safety through awareness of health professionals on the subject of risk management.

Conclusion: The RCA technique enforcement, further to improve patient safety, allowed to report potential latent failures, to map risks, and plan improvement programs through the application of the recommendations suggested by the analysis team.

Keywords: Root Causes Analysis, Macular degeneration, Intravitreal therapies, Risk management

Screening of non indexed medical and scientific literature: regulatory obligation or something else?

Simona Masucci, Daniela Bernardini, Matteo De Petris

Astrazeneca SpA, Basiglio (MI)

ABSTRACT

Background: Adverse drug reactions (ADRs) represent an important risk for the patient and has a significant economic impact on health systems. Because of this strong impact in public health, regulatory authority worldwide are implementing new pharmacovigilance legislation to promote and protect public health by reducing the burden of ADRs through the early detection of safety signal. The main aim of pharmacovigilance is to provide a safety signal. Marketing authorisation holders (MAHs) should ensure the evaluation of the benefit-risk profile of their medicinal product during its whole lifecycle. Although most of the safety signals originate from reports reported by healthcare professional, relevant safety information can also be obtained from other sources, such as scientific and medical literature. For this reason, marketing authorization holders (MAHs) are obliged to monitor scientific and medical literature as outlined in the Good Pharmacovigilance Practice (GVP) guideline, Module VI (1). In accordance with Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, MAHs shall monitor all other medical literature and report any suspected adverse reactions to the regulatory Authority.

Aim: The aim of this project is to identify any possible safety signals related to AstraZeneca drugs through screening of non-indexed literature and to define a pharmaceutical company approach on how periodic non indexed literature researches is performed, to discuss the pro and cons when performing these searches and to highlight any possible value for the detection of case reports and any impact within the company (i.e. interaction with other department).

Methods: The periodic screening of paper and electronic scientific local journals was carried out according to GVP. The results obtained after a 22-week analysis have been evaluated. Sixteen scientific journals were monitored. The screening of the journals was performed once a week from July 2014 to December 2014. The presence of ADRs (adverse drug reactions) related to Astrazeneca drugs has been investigated. Furthermore, articles that could have been of interest for every department of the company have been evaluated.

Results: A total number of sixteen journals have been monitored from July 2014 to December14. During the screening, no valid cases for reporting to Regulatory authority have been detected. At the same time, some interesting article, for a business perspective (focused on the major therapeutic area of interest for the company) have been identified and shared with colleagues of other department.

Conclusions: During the period under review, through the screening of non-indexed literature has not been possible to identify case reports valid and possible to be notified to the regulatory authorities.

Keywords: ADRs, Literature screening, Update for MAH, Safety signal

Evaluation of the quality and effectiveness of Follow up in the Italian Pharmacovigilance Network

Vanessa Sabatino, Enrico Magni

ASGENIA srl, Roma

ABSTRACT

Background: Pharmacovigilance is defined by the World Health Organization (WHO) as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem. In the Follow-up section, there are additional information about the initial case report. This information can be entered as a result of specific requests from Pharmaceutical Company or AIFA (Italian Medicines Agency) or Responsible for Pharmacovigilance.

Methods: The updated ICSRs (Individual Case Study Report) were processed through a database (SafetyDrugs), a web-based application created to manage the ADR (adverse drug reaction) accurately and simply. The software, using the "compare" function had compared the updated ICSRs with their initial version or it compared the latest updated version, if they had Follow up previously. So the "compare" function had controlled the added/removed data in the updated case reports.

Results: The attention of Responsible for Pharmacovigilance frequently is on specific sections of the case report such as "suspect drug" and "adverse reaction" and less interest on sections, important equally, such as "concomitant medications" or "patient medical history etc ..." that they would contribute to provide a clear clinical picture of the patient but a better medical evaluation of ADR, too.

Conclusions: Hopefully, the Follow-up quality can still improve, trying to obtain a more uniform and complete distribution of information in the ICSR.

Keywords: ADR, ICSR, RNF, Safety drugs application, Follow-up

Research of ADRs in the scientific and medical literature: proposals for the screening of not indexed local literature

Angela Scalzo, Enrico Magni

ASGENIA srl, Roma

ABSTRACT

Background: Scientific and medical literature is an important source of information for monitoring safety profile and risk-benefit ratio of the drugs mainly related to the identification of new signals needed to improve their safety profile. The most important databases cover the majority of indexed scientific and medical journal however relevant information may be collected in medical fields which are specialized for certain types of products or within sources where the safety of the drug is not the subject of a clinical research. Currently the lack of guidelines and detailed rules by the regulatory authorities for proper investigation of ADRs in the not indexed local literature puts the marketing authorization holders, and therefore the other companies that provide services to these latest, in the condition to not know which sources to be monitored are more proper.

Methods: Asgenia make searches for ADRs in the international and national literature through Pharmacovigilance Insight, a very large database that submit it to continuous screening about 8000 journals. Weekly Asgenia receives an "alert" by the database managers according to the marketed active substances and search criteria established by Asgenia for each company. Each ADRs retrieved is processed, transmitted to the companies and stored through the Safety Drugs database.

Results: The search for ADRs in the local literature does not allow a broad detection of significant signals, while searching for reports from not indexed publications or from particular sources so far not monitored, such as web for example, could provide a precious source of information.

Conclusions: The guidelines and rules that currently govern the pharmacovigilance activities do not consider, much less promote, the expansion of these activities through the use of new technologies, such as web searching or in the network conversations, to discover ADRs not reported through traditional channels (Pharmacovigilance National Network), interactions unusual and abnormal connections between use of drugs and special comorbidity. A collaboration between AIFA, Regional Commissions, pharmaceutical companies and administrators of sites containing the most important forum could be an important starting point in order to identify appropriate solutions to develop unconventional pharmacovigilance activities that are necessary to get more complete information.

Keywords: Scientific and medical literature, Pharmacovigilance insight, ADR and web

Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription on hepatic and gastrointestinal adverse reactions

Silvia Scupola, Paola Magnani

PhAST Consulting srl, Monza (MB)

ABSTRACT

Background: On 10 April 2002, Finland notified the CPMP (now CHMP) and EMEA (now EMA) Secretariat of a referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended, requesting the CPMP to give its opinion on the risk-benefit balance of all nimesulide containing medicinal products, especially in view of the hepatic toxicity. Based on the serious hepatic reactions occurred in the territory and taking into account the relatively non-serious conditions for which nimesulide is indicated for as well as the existence of numerous alternative treatments, the Marketing Authorisations of nimesulide containing medicinal products for oral administration have been suspended in Finland and in Spain on March and May 2002, respectively. Moreover, EMA initiated a new referral in February 2010 for a full risk-benefit assessment of nimesulide. The objective of this work is to evaluate whether the regulatory measures concerning nimesulide have resulted in a change of the gastrointestinal and hepatobiliary adverse reactions reported, considering a time frame of four years, from 2011 to 2014.

Methods: We have evaluated case reports both received through the National Pharmacovigilance network (RNF) related to a medicinal product of a pharmaceutical company and collected from medical and scientific literature associated to the active ingredient nimesulide. The information pertained to these case reports were obtained from the pharmacovigilance database in the form of line listings and summary tabulations, one for each of the four years considered. Then an analysis of the occurrence and frequency of total, hepatobiliary and gastrointestinal ADRs has been performed.

The frequency of occurrence of the ADRs has been calculated by considering the number of each group of ADR in relation to the patients' exposure to the drug as sales data.

Results: Overall 160 serious and non-serious adverse events regarding to the SOCs Gastrointestinal disorders and Hepatobiliary disorders have been registered in the safety database from 1st January 2011 to 31st December 2014, against a total of 456 ADRs collected during the four years. In 2013 there has been a spike in total ADRs, corresponding to 90% of more reports than 2012 and to 46% more than 2014. Distinguishing serious gastrointestinal- and then, separately, hepatobiliary- reactions from non-serious ones, and expected reactions from unexpected ones, the occurrence of liver reactions proved to be far less than GI ones within which, moreover, it has not been registered any unexpected ADR.

Conclusion: The hepatic nimesulide-related ADRs are a rare event. The average frequency over four years was found to be equal to 0.0764% and no deaths, cases of fulminant hepatitis or of liver transplantation occurred. The risk of gastrointestinal ADRs is more frequent, but the frequency of these ADRs with nimesulide is in line with other NSAIDs. The results, even though with the limit of our case reports, confirm that there was not an increase of hepatic ADRs. Then, the measures taken by Health Authorities to limit liver damage due to high doses and/or prolonged treatment with nimesulide can be considered effective.

Keywords: Nimesulide, Hepatotoxicity, Gastrointestinal toxicity, Prescription restrictive measures

Considerations about the inclusion in the National Network of Pharmacovigilance of cases reported by Pharmaceutical Companies

Alessio Vezzoli, Manuela Colombi

Janssen-Cilag SpA, Milano

ABSTRACT

Introduction and Aim: Most recent laws about pharmacovigilance have regulated the collection and submission of ADR reports by pharmaceutical companies, with the intent to increase the number of collected cases and therefore the power of generated signals. As a result of this legislation, companies have increased the collection of cases from sources other than the National Network for Pharmacovigilance and their transmission to AIFA. However not all documents that are sent to the pharmacovigilance responsible person of ASL are then actually added to the National Database: this analysis is to highlight and discuss the different steps of this process and how it could be possibly improved.

Methods: The analysis was performed on the database of Janssen-Cilag SPA, with queries by year, from 2006 to 2014, and by case origin: Poison Control Center (CAV), non-interventional studies and health care professionals (HCP), directly or via sales representatives. Results were entered into an Excel spreadsheet, using which it was possible to generate graphics, which allowed the rapid visual identification of the ratio between cases sent and included in the National database.

Results: The percentage of inclusion looks rather scarce, but not equally distributed: reports from Health Care Professional are quite often included in the National Database, but the same does not happen to those from CAV or non-interventional studies. The aggregated data show a positive trend over time, but about 50% of cases are lost.

Discussion: We deem this analysis to be interesting, also in consideration of the future development of Eudravigilance. It is necessary to raise awareness of local managers to the importance of entering into the National database all of the cases transmitted from pharmaceutical companies. If resources for this type of job are minimal or missing, it is necessary to start evaluating the possibility for pharma companies to send these reports directly to Eudravigilance, once it will be declared fully operative. This decision needs a new piece of National legislation.

Keywords: National Network for Pharmacovigilance, Eudravigilance, AIFA, Databases, Records