

# 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 3 • Settembre 2015

## RASSEGNE

**La gestione del paziente cronico a rischio cardiovascolare  
nel progetto "Buongiorno CREG"**

**Il ruolo del farmacista nell'ambito del progetto CREG**

**Ecofarmacovigilanza: perché?**

**PCSK9: punto della situazione e prospettive cliniche**

## CONTRIBUTI ORIGINALI

**Analisi di costo-efficacia dei farmaci biologici nel trattamento  
dell'artrite reumatoide**

## RECENSIONI DALLA LETTERATURA

## ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



# 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 3 • Settembre 2015

## Sommario

© 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.

- ▶ **RASSEGNE**
  - La gestione del paziente cronico a rischio cardiovascolare nel progetto "Buongiorno CREG"**  
Davide Lauri, Clea De Luca, Gabriella Levato 5
  - Il ruolo del farmacista nell'ambito del progetto CREG**  
Gianni Petrosillo 14
  - Ecofarmacovigilanza: perché?**  
Giampaolo Velo 21
  - PCSK9: punto della situazione e prospettive cliniche**  
Gloria Balzarotti, Gianpaolo Tibolla, Alberico Luigi Catapano 28
- ▶ **CONTRIBUTI ORIGINALI**
  - Analisi di costo-efficacia dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide**  
Daniela Fedele, Anna Marra, Rossella Carletti, Paola Scanavacca 44
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
  - ▶ **Metanalisi degli effetti dei farmaci antipertensivi sull'incidenza di eventi**
  - ▶ **Basi genomiche delle reazioni avverse ai farmaci: sviluppi recenti e focus sul ruolo delle differenze etniche**
  - ▶ **Terapie di auto-prescrizione e ruolo del farmacista**
  - ▶ **Ritardo delle comunicazioni alla FDA relative ad ADR gravi e inattese da parte delle aziende farmaceutiche**  
Elena Tragni, Manuela Casula 53
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER**61

### 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 - Pharmservices

#### **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

# *Cari colleghi,*

il terzo numero dell'anno 2015 della rivista porta alla vostra attenzione tre argomenti attuali e interessanti.

Per il primo argomento, che riguarda la gestione dei pazienti cronici in Medicina Generale, vi proponiamo due rassegne: Lauri et al. descrivono gli aspetti generali e metodologici del progetto CReG della regione Lombardia, focalizzandosi sulla gestione del paziente cronico a rischio cardiovascolare; Petrosillo mette in risalto il ruolo attivo del farmacista nel monitoraggio dei percorsi di cura dei pazienti arruolati nel progetto CReG.

Velo affronta la problematica della presenza nell'ambiente di sostanze farmaceutiche e della necessità di promuovere e attuare strategie di valutazione e prevenzione dei potenziali rischi derivanti da questo inquinamento. L'ecofarmacovigilanza, una scienza di recente "istituzione", persegue appunto l'obiettivo di monitorare e quantificare questi rischi e prevenire l'insorgenza di problematiche sanitarie nel comparto animale e nell'uomo. Nella terza rassegna, Balzarotti et al. presentano in modo analitico e critico le evidenze dalla letteratura a supporto dell'efficacia dei nuovi prodotti biologici che inibiscono l'attività della PCSK9, da pochi mesi autorizzati alla commercializzazione sul mercato europeo e americano come farmaci di seconda linea per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

In questo numero viene inoltre pubblicato il contributo originale di Fedele et al. dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara, che descrive i risultati di una analisi di costo-efficacia dei farmaci biologici utilizzati nella cura dell'artrite reumatoide.

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 Asgenia srl di Roma, porta alla luce una criticità verificatasi in Sicilia a seguito dell'emissione di un decreto regionale relativo alla distribuzione per conto di farmaci a brevetto scaduto che ha portato a un incremento rilevante e strettamente locale delle segnalazioni di ADR per clopidogrel.

Buona lettura!

*Alberico L. Catapano*  
Editor in Chief

# LA GESTIONE DEL PAZIENTE CRONICO A RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PROGETTO “BUONGIORNO CREG”

## Management of patient with cardiovascular risk in “Buongiorno CReG” project

Davide Lauri<sup>1</sup>, Clea De Luca<sup>2</sup>, Gabriella Levato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cooperativa Medici Milano Centro CMMC, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale Milano.

<sup>2</sup>Direzione operations, Telbios

### Keywords

Chronic related group  
Chronic disease  
Cardiovascular risk  
General Practice

### Abstract

In 2010 Lombardy Region first enunciated a new experimental model of organization, named CReG, aimed at improving care of chronic patients outside the hospital. This new model is currently being tested in five Local Health Units and involves patients affected by the following chronic pathologies: hypertension, diabetes, heart failure, and chronic obstructive pulmonary disease. The main CReG innovation is the creation of a new subject, called Provider, who has to guarantee the chronic patients cure outside the hospital, coordinating General Practice and specialist medicine interventions. Overall, 450 General Practitioners (GP) associated in Cooperatives participated in the role of providers, enrolling about 65.000 patients in the entire Region. Patients participating to the project have been assigned to a specific diagnostic and therapeutic plan of care (PDTA) for their chronic diseases and providers had to control the progression and compliance in cure and clinical examinations. Many of the GP providers in Milano, Bergamo, Melegnano, and Como selected the same technological partner, and 60% of this population was managed through the same IT platform. Although preliminary, the results show an improvement of some indicators of clinical care for patients with cardiovascular risk enrolled in CReG project.

This project represents a big challenge for General Practice who has the opportunity to demonstrate its ability in taking care of chronic diseases better than before. The main motivation for General Practitioners to participate to CReG has been to avoid to loose control on care of chronicity, which is a relevant part in daily General Practice activities.

## Introduzione

***“Dalla cura al prendersi cura”: un radicale cambiamento di prospettiva sancito da Regione Lombardia nel Piano Socio Sanitario a partire dal 2011. Nelle “regole 2011”, ratificate nella delibera IX/1479 del 30 marzo, si prevede infatti un nuovo modello organizzativo per coordinare e integrare i servizi extraospedalieri a favore dei pazienti cronici: il Chronic Related Group (CReG).***

Negli ultimi decenni abbiamo assistito, in Italia e nei Paesi Occidentali in generale, ad un incremento progressivo dell'età media della popolazione e a un aumento dell'incidenza delle patologie croniche come il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco e la bronchite cronica ostruttiva [1-3]. Questo ha portato ad un aumento dei costi che i Sistemi Sanitari devono sostenere per rispondere ai bisogni di quella fascia di popolazione affetta da una o più patologie croniche. A risorse economiche finite, il sistema sanitario nazionale e quindi anche quello regionale, devono pensare ad una strategia perché la risposta sia equa e garante dell'offerta tipica delle cure primarie (accesso all'assistenza, continuità delle prestazioni tra i professionisti e nel tempo, promozione della salute, prevenzione primaria e secondaria, cura, riabilitazione) con al centro l'assistito e la sua famiglia [4, 5].

Regione Lombardia, nella delibera regionale delle regole di dicembre 2010, seguita da ulteriori delibere, propone il modello *Chronic Related Group* (CReG) per gestire il problema dell'assistenza dei pazienti con patologie croniche [6, 7]. Il Modello CReG è un modello sperimentale, innovativo, atto a migliorare la gestione clinico-organizzativa delle patologie croniche e a garantire la corretta erogazione di tutti i servizi extraospedalieri previsti da appositi percorsi di cura.

Corrispondenza: Gabriella Levato. Via Emilia 8, 20093 - Cologno Monzese (MI).  
Email: g.levato@me.com

“Dalla cura al prendersi cura” è lo slogan del modello CReG [8].

La sperimentazione, nata su cinque ASL (Bergamo, Como, Lecco, Milano e Milano 2) quest'anno ha visto l'estensione ad altre cinque ASL (Cremona, Milano 1, Monza e Brianza, Sondrio e Varese). Solo i Medici di Medicina Generale (MMG) possono partecipare alla sperimentazione in questa prima fase.

La gestione dei diversi aspetti in cui si articola l'assistenza sanitaria del paziente viene affidata ad un unico soggetto gestore denominato “provider”, che potrà essere un medico o un'organizzazione di MMG, una Onlus, una Fondazione, un'Azienda Ospedaliera o una Struttura Sanitaria accreditata sia intra- che extra-ospedaliera. Il soggetto scelto dovrà coordinare tutti gli attori coinvolti nella gestione della patologia, gestire virtualmente le risorse messe a disposizione e garantire le necessarie competenze di tipo amministrativo, organizzativo e gestionale [9]. In realtà, almeno inizialmente, non era stato previsto che il soggetto gestore del CReG fosse *in primis* ed esclusivamente il MMG. Tuttavia la gestione della cronicità rappresenta e rimane una delle attività più rilevanti del MMG, sebbene non ancora ottimizzata, e trova nella Medicina Generale il luogo più idoneo per una presa in carico appropriata che tenga anche in conto il tema del contenimento della spesa e della sostenibilità del Sistema Sanitario [10, 11].

È a partire dalla sfida ricompresa in tutte queste premesse e dal rischio di vedere il MMG emarginato dal ruolo di protagonista nella cura dei propri pazienti cronici che la FIMMG, un sindacato della Medicina Generale, si schiera apertamente a favore del progetto e supporta la partecipazione dei suoi medici, rivendicando alla Medicina Generale il diritto di prelazione come gestore del CReG. Tale richiesta è stata accolta da Regione Lombardia che ha riservato esclusivamente ai MMG la prima fase del bando per l'assegnazione del ruolo di Provider CReG nelle diverse ASL [10]. Naturalmente i MMG da soli o organizzati in forma associata non avevano i requisiti richiesti per affrontare un progetto così complesso; hanno partecipato ai bandi per l'assegnazione del CReG le società di servizio Cooperative dei MMG che negli anni scorsi avevano già dimostrato di avere le capacità organizzative e gestionali necessarie ad affrontare questo percorso [10, 12].

## Elementi costitutivi

*Tra i servizi assicurati dal CReG rientrano la prevenzione, il follow-up, l'aderenza alla terapia e al piano assistenziale, la specialistica e la diagnostica ambulatoriale, la protesica minore e la farmaceutica, l'empowerment del paziente, la telemedicina e il telemonitoraggio.*

Elementi costitutivi del Modello CReG sono la stesura di Piani di Cura Individuali (PAI), il monitoraggio attivo e il *recall* dei pazienti.

Il piano di cura individuale viene steso da parte del MMG tenendo conto dei percorsi di appropriatezza diagnostico-terapeutica ed assistenziale (PDTA) condivisi tra i vari operatori del Sistema Sanitario, per garantire la continuità delle cure e prevenire le riadmissioni. Nella stesura dei piani di cura si è considerato lo storico delle prestazioni erogate dai pazienti coinvolti.

La discontinuità di gestione del paziente cronico, che si può verificare durante il processo di cura tra l'ospedale, la medicina specialistica e la medicina di famiglia, rappresenta una delle maggiori criticità che può compromettere l'efficienza e l'efficacia della cura, con duplicazione di prestazioni e dispendio di risorse.

La gestione ed il monitoraggio dei percorsi, il *recall* sui pazienti, la telemedicina, il telemonitoraggio e il reporting (debito informativo, aderenza e *customer*) verso ASL e Regione Lombardia sono le attività del centro servizi di cui i MMG si sono dotati.

La complessità dei servizi richiesti al provider, riassunti nel **Box 1**, ha fatto nascere delle *partnership* tra le Cooperative provider e società di servizi (partner tecnologici, subfornitori) per realizzare insieme le competenze e gli strumenti necessari allo svolgimento del progetto.

In totale in Lombardia hanno aderito al progetto CReG circa 450 medici di famiglia e sono stati arruolati circa 65.000 pazienti [1, 10].

La Cooperativa Medici Milano Centro (CMMC, operativa su ASL Milano), la Cooperativa Iniziativa Medica Lombarda (IML, operativa sia su ASL Bergamo e ASL di Melegnano-Milano 2) e la Cooperativa MMG-CReG (operativa su ASL di Como) partecipano alla sperimentazione utilizzando gli strumenti e i servizi realizzati con il progetto “Buongiorno CReG”, che vede come partner tecnologico Telbios, società di servizi orientata alla telemedicina. I MMG in questo momento attivi all'interno del progetto “Buongiorno CReG” sono 273 per un totale di 28.838 pazienti affetti da patologia cronica (**Figura 1**) [1].

**Box 1 Requisiti organizzativi richiesti ai soggetti gestori/provider per l'affidamento della gestione del CReG (ref decreto DGR IX/1479/2011)**

**L'Ente Gestore/Provider deve dotarsi di competenze e strumenti specifici che vengono di seguito indicati:**

**1. Personale:** il Provider per la gestione del progetto si avvale di personale operante con profilo tecnico e sanitario qualificato. Il Provider definisce e redige, programma e certifica il piano di formazione annuale di tutto il personale operante.

**2. Coordinatore medico:** il Provider individua una figura responsabile del governo clinico complessivo delle attività.

**3. Case manager:** il Provider garantisce la disponibilità e reperibilità di un responsabile del caso clinico.

**4. Centro Servizi - Call Center:** il Provider si avvale di un centro servizi che assicura la propria funzionalità per 12 ore/die per 365 giorni l'anno con adeguata tecnologia (quali-quantitativa) e con codificata modalità di gestione della documentazione comprovante l'attività sanitaria svolta e gli interventi attuati.

Definisce modalità di relazione con il cittadino che contatta il Centro Servizi (Call Center).

Fornisce al cittadino una scelta appropriata di servizi in risposta al bisogno espresso dall'assistito, illustrandone modalità di fornitura.

Garantisce *first and second opinion* specialistica legata alle evenienze cliniche o emergenze del percorso di cura descritti nei PAI (Piani Personalizzati di Cura).

**5. Continuità assistenziale/SSU.Em118:** il Provider assicura documentato raccordo con CA-SSU.Em118.

**6. Percorso sanitario:** il Provider deve:

- assicurare una corretta compliance del farmaco con personalizzazione, una corretta fornitura e gestione delle apparecchiature medicali anche al domicilio del paziente, garantendo una corretta formazione per l'uso delle stesse (presenza di procedura), soprattutto con chiaro riferimento alla patologia ed al suo profilo di cura;
- definire procedure ed indicatori di valutazione della qualità del servizio erogato.

**7. Rapporto con strutture specialistiche:** il Provider assicura attraverso accordi formalizzati con i soggetti erogatori accreditati un corretto accesso del paziente in relazione alle necessità riscontrate ed ai tempi di attesa, ovvero mediante lo sviluppo di specifici accordi/convenzioni con gli erogatori accreditati, per il coinvolgimento degli specialisti nell'erogazione di semplici prestazioni ambulatoriali per pazienti arruolati, anche presso studi associati dei MMG.

**8. Customer Satisfaction e servizio reclami:** il Provider elabora idoneo questionario atto alla somministrazione della *Customer Satisfaction* dei propri utenti circa il servizio erogato; ne definisce modalità di somministrazione, raccolta ed elaborazione.

Il Provider definisce ed attiva un servizio di raccolta e gestione del reclamo.

**9. Privacy:** il Provider evidenzia le modalità di tutela della *privacy* degli assistiti arruolati nel CReG.

**10. Formazione:** il Provider definisce un piano di formazione coerente con il profilo e le funzioni assegnate, per tutto il personale coinvolto nel progetto.

**11. Sistema informatico e informativo:** il Provider definisce le modalità di gestione della documentazione sanitaria degli assistiti.

Definisce gli elementi tecnici dell'ERP e individua le modalità di raccordo con la cartella clinica degli MMG.

**Figura 1**  
Distribuzione dei Medici di Medicina Generale e dei pazienti arruolati che utilizzano "Buongiorno CReG" in quattro delle ASL dove ha avuto inizio la sperimentazione.



## Progetto “Buongiorno CReG”: touchpoint

**Buongiorno CReG è il progetto ideato da cooperative di medici di medicina generale nelle ASL di Bergamo, Como, Milano e Milano 2, in coerenza con gli obiettivi regionali. Attualmente coinvolge 28.838 pazienti di 273 MMG.**

Il progetto, iniziato nel gennaio 2012, ha previsto, contestualmente a un lavoro di formazione dei medici partecipanti, una prima fase di arruolamento dei pazienti con la firma di un patto di cura tra il MMG e il singolo assistito e dei documenti necessari al trattamento dati secondo le leggi vigenti in materia di *privacy*. Il MMG doveva inizialmente procedere alla registrazione dell'avvenuto arruolamento sia sul portale appositamente predisposto da Regione Lombardia che sulla piattaforma informatica Gespro predisposta dal Provider tecnologico Telbios.

Sulla piattaforma informatica, ogni MMG elabora il PAI per ogni singolo paziente e i PAI prodotti vengono inseriti nel report del debito informativo da inviare periodicamente ad ASL/Regione. Alla piattaforma informatica arriva il dato anagrafico/clinico proveniente dalle cartelle cliniche dei medici aderenti al progetto, direttamente o, nel caso di CMMC, attraverso la piattaforma intermedia Sinapsis della Cooperativa per la gestione dei PDTA. Per i pazienti arruolati è stata prevista l'integrazione del dato proveniente dal Sistema Informativo di Regione Lombardia (SISS). Il percorso del paziente è schematizzato in **Figura 2**.

Tutte queste attività di supporto al lavoro del medico, insieme alle diverse forme di reportistica interna per il monitoraggio dei medici e dei pazienti, all'analisi dei dati clinici ed economici, alla telemedicina e al telemonitoraggio, vengono eseguite dal centro servizi [1-10].

I PAI servono a programmare l'insieme delle prestazioni e dei controlli che ogni singolo paziente, sulla base della gravità della sua patologia, dovrà effettuare mese per mese nell'arco complessivo di 1-2 anni. I piani di cura, elaborati dal medico di medicina generale, tengono conto dello storico delle prestazioni effettuate dai pazienti arruolati, estrapolate dalla Banca Dati Assistito di Regione Lombardia e della stratificazione dei pazienti, ricavabile dal gestionale del medico.

Il Centro servizi, insieme agli infermieri operanti presso i centri dei MMG, che in alcune Cooperative hanno assunto il ruolo di “*case manager*”, ha poi il compito di intervenire attivamente nel monitoraggio dell'aderenza dei pazienti e dei medici ai percorsi diagnostico terapeutici programmati.

Il paziente o il suo *caregiver*, attraverso un numero telefonico di rete fissa, possono a loro volta contattare, h12/365 giorni anno, un operatore del Centro Servizi deputato a prendere in carico le eventuali richieste, anche urgenti, e a raccordarsi a seconda della necessità con il MMG del paziente, con la continuità assistenziale o con il servizio di emergenza/urgenza. Il paziente può altresì richiedere informazioni riguardanti prescrizioni mediche, accesso ai servizi, prenotazione esami e visite specialistiche ricevendo così un aiuto nella compliance al suo processo assistenziale.

Il programma, pur mantenendo la libera scelta dell'assistito, prevede a circa un anno la

**Figura 2**  
Percorso schematizzato del paziente all'interno del progetto “Buongiorno CReG”



possibilità di realizzare accordi preliminari con enti erogatori (pubblici e/o privati accreditati) e specialisti che condividessero i percorsi diagnostico terapeutici, per realizzare una migliore appropriatezza nella presa in carico globale dell'assistito in percorso CREG.

### Popolazione arruolata e Indicatori di progetto

Come prima accennato, i pazienti arruolati all'interno del progetto "Buongiorno CreG" ad oggi sono 28.838 per i 273 MMG attivi nelle 3 Cooperative Provider di Milano, Como e Melegnano. Dei soggetti arruolati, l'84% è costituito da pazienti affetti da patologie cardio-cerebro-vascolari quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete mellito, dislipidemia e vasculopatie (**Figura 3A**). I rimanenti 4734 pazienti sono affetti da patologie croniche di tipo respiratorio (asma e bronchite cronica ostruttiva). La tipologia della popolazione affetta dalle varie patologie croniche suddivisa tra le quattro cooperative provider è schematizzata in **Figura 3B**.

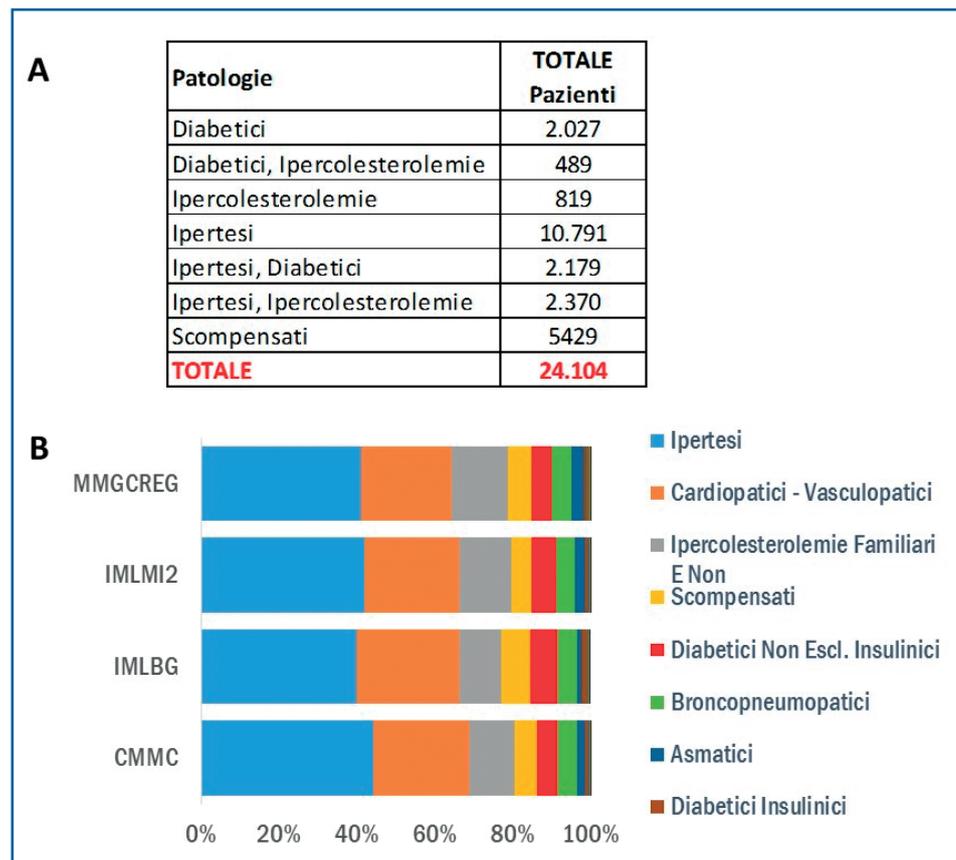
Nei pazienti a rischio cardiovascolare (CV) è stato monitorato nel tempo l'andamento di alcuni indicatori quali i valori di pressione arteriosa media, la glicemia, i valori di colesterolemia totale e LDL, i trigliceridi, l'andamento del *Body Mass Index* (BMI) e l'emoglobina glicata nei soli pazienti diabetici. Si è cercato di sensibilizzare i MMG alla raccolta e alla registrazione sistematica del dato nella cartella clinica, in modo da poterlo poi estrarre e importare nella piattaforma di gestione dei PAI, per poterlo elaborare. La percentuale dei MMG che registravano correttamente i dati è andata progressivamente migliorando dall'inizio del progetto ad oggi, pur non avendo ancora coinvolto la totalità dei medici partecipanti. Questo spiega la possibilità al momento di poter elaborare dati attendibili solo per alcuni degli indicatori selezionati su sottogruppi di MMG (ad esempio quelli che avevano almeno 2 misurazioni/anno registrate per indicatore).

### Risultati preliminari

Un primo risultato monitorato sui pazienti a rischio CV è stato l'andamento della pressione arteriosa media (PAM). In **Tabella 1** si osserva come la percentuale di pazienti

**Figura 3**

Caratteristiche dei pazienti con arruolati nel progetto "BuongiornoCREG", suddivisi per classi. (A) Numero dei soli pazienti con patologie cardio-cerebro-vascolari arruolati nel progetto e suddivisi per tipo di patologia prevalente. (B) Distribuzione percentuale per classi di patologia dei pazienti totali arruolati nel progetto (28.838), suddivisi tra le quattro cooperative provider. CMMC Cooperativa Medici Milano Centro operativa su ASL Milano; IML Cooperativa Iniziativa Medica Lombarda operativa sia su ASL Bergamo e ASL di Melegnano-Milano 2; MMG-CReG Cooperativa operativa su ASL di Como



**Tabella 1** Andamento temporale del valore di pressione arteriosa media (PAM) in 6427 pazienti a rischio cardiovascolare arruolati da 170 MMG partecipanti al progetto con almeno due misurazioni pressorie/anno.

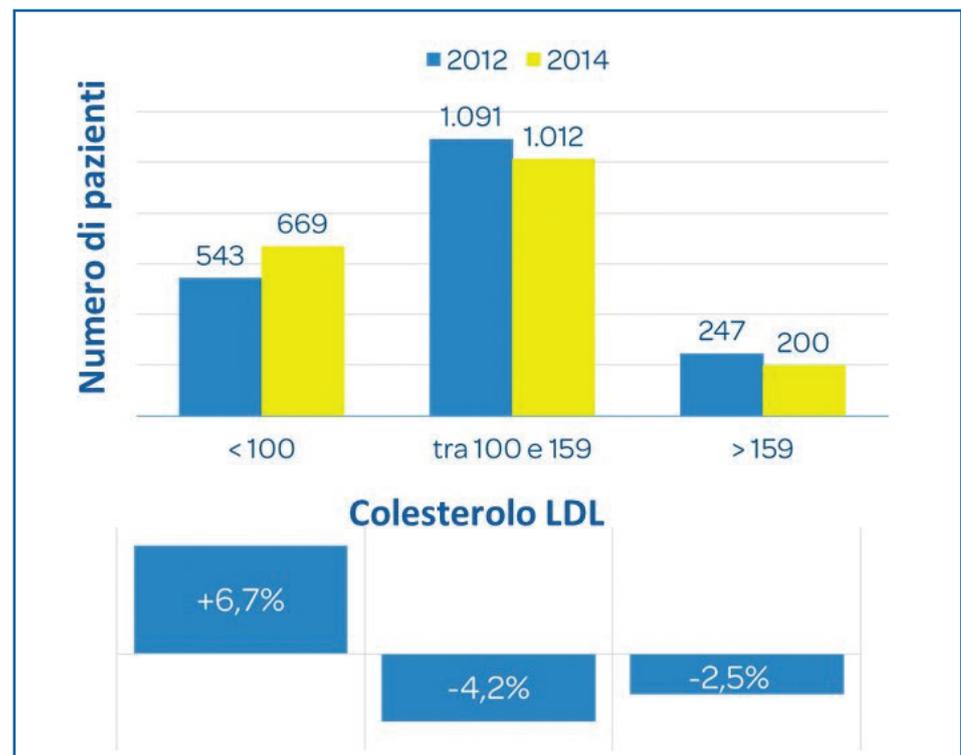
	ANNI		
	2012	2013	2014
Pazienti a rischio cardiovascolare con PAM tra 70 e 128 mmHg	99,6 %	99,3 %	99,6 %

con valori a target sia molto alta in un sottogruppo di oltre 6000 pazienti afferenti a 170 MMG che avevano registrato almeno 2 valori/anno. Valori di PAM compresa tra 70-128 mmHg si riscontrano in più del 99% dei pazienti; il dato è presente già nel 2012, primo anno di gestione clinica del progetto CREG da parte dei MMG e si mantiene costante nel tempo.

Una delle comorbidità più presenti nelle classi CREG a rischio CV è la dislipidemia, in particolare l'ipercolesterolemia. Abbiamo monitorato, in un gruppo di 1883 pazienti ad alto rischio CV, l'andamento LDL come indicatore. Il trend è stato valutato su una finestra temporale di 2 anni. Come si osserva in **Figura 4** la percentuale di pazienti che raggiungono valori a target di LDL <100 mg/dL aumenta del 6,7% nell'arco dei 2 anni di osservazione. Il gruppo di pazienti con valori di LDL compresi tra 100 e 159 mg/dL si riduce del 4,2% dal 2012 al 2014, mentre la percentuale di pazienti con valori fuori target >159 mg/dL diminuisce del 2,5% nello stesso intervallo temporale. L'andamento di questi valori, pur non raggiungendo la significatività statistica, mostra un trend sicuramente positivo e ci auguriamo di avere a disposizione a breve dati su campioni di pazienti/MMG ancora più estesi per consolidare questo andamento.

Un altro risultato interessante riguarda l'andamento dei valori di emoglobina glicata in un gruppo di circa 900 pazienti diabetici arruolati da un sottogruppo di 20 MMG della CMMC dove i valori percentuali dei pazienti con glicata a target <7% passano dal 50% del 2012 a oltre il 65% a fine 2014. Naturalmente anche questo trend positivo dovrebbe poter essere valutato su un numero più alto di pazienti/MMG per diventare significativo. Peraltro, come si osserva in **Tabella 2**, anche i dati forniti da Regione Lombardia relativamente alla riduzione dei ricoveri ospedalieri nelle coorti di pazienti CREG arruolati e arruolabili, sembrano indicare una miglior presa in carico da parte dei MMG.

**Figura 4**  
Variazione dei livelli di colesterolo LDL dal 2012 al 2014 in 1881 pazienti ad alto rischio CV



**Tabella 2** Andamento dei tassi di ospedalizzazione nelle coorti di pazienti CReG (dati forniti da Direzione Generale Sanità di Regione Lombardia).

Tassi di ricovero ospedaliero 2012-2013 nelle coorti in studio			
	Anni-persona	Tasso di incidenza (per 1000anni-persona)	
Coorte di controllo	935.783,8	200	
Coorte CReG – arruolabili	205.014,2	191	
Coorte CReG - arruolati	122.426,6	174	
Stime del rischio di ricovero ospedaliero 2012-2013 nella coorte CReG rispetto alla coorte di controllo			
	Incident rate ratio*	IC 95%	p
Coorte di controllo	ref.	-	-
Coorte CReG – arruolabili	0,94	0,93-0,95	<0,001
Coorte CReG - arruolati	0,88	0,87-0,90	<0,001

\*aggiustati per sesso, età, ASL, CReG [1], n ricoveri 2010-2011, accessi PS 2010-2011

Infatti i dati mostrano una riduzione significativa nel tempo del tasso di ospedalizzazione dei pazienti CReG rispetto alla coorte dei pazienti controllo. Interessante il dato che la riduzione dei ricoveri si osserva sia per i pazienti direttamente arruolati nel progetto, ma anche per i pazienti arruolabili, cioè che avrebbero potuto essere arruolati dal medico ma che non lo sono stati. È come se anche questa coorte avesse beneficiato di una miglior presa in carico, alla stregua dei pazienti direttamente arruolati, dopo che il medico aveva messo in atto meccanismi di cura più virtuosi ad appropriati. All'interno del progetto Buongiorno CReG si è sperimentato anche l'uso sistematico di prestazioni in telemedicina su gruppi di pazienti cronici, per lo più in area CV e pneumologica. Venivano effettuati, presso alcuni Centri di Medicina di Gruppo dei MMG partecipanti, prevalentemente elettrocardiogrammi di controllo programmati (più di 3000 ad oggi) che venivano trasmessi al Centro servizi e refertati in collaborazione con la Cardiologia del San Raffaele, e spirometrie semplici teletrasmesse al Centro Servizi ma poi lasciate all'interpretazione del MMG, con la possibilità di un consulto specialistico di secondo livello se necessario. Con la supervisione del Centro Servizi sono stati attivati a partire dal 2013 anche strumenti di telemonitoraggio domiciliare per circa 110 pazienti diabetici e scompensati gravi, seguiti a casa con un kit in grado di rilevare la temperatura corporea, la glicemia, il peso corporeo, la pressione arteriosa, la saturimetria SpO2 e un elettrocardiogramma monotraccia, e di trasmettere i dati di rilevazione più volte al giorno al Centro Servizi. Il protocollo prevedeva che il Centro Servizi, dopo aver filtrato e identificato gli "alert" come meritevoli o meno di intervento medico, attivasse man mano un livello crescente di interventi fino all'ospedalizzazione se necessaria. I primi dati sono molto interessanti in merito a riduzione di accessi in pronto soccorso e ricoveri anche per questo piccolo sottogruppo, in confronto a una popolazione controllo di pari comorbilità [1, 10].

## Osservazioni e conclusioni

*Il progetto prosegue nell'ottica di uno sviluppo costante e progressivo. Sono stati già fissati gli asset di lavoro in cui vengono auspicati ulteriori avanzamenti. Verranno elaborati flussi di dettaglio sulle prestazioni erogate e sui farmaci acquistati tentando, contestualmente, di ottenere una maggiore condivisione con gli specialisti tramite la stipula di accordi ad hoc.*

A circa 4 anni dall'inizio del progetto, il CReG si è rivelato essere una sperimentazione complessa e un grosso banco di prova per la medicina generale, rivelando una serie di criticità ma anche diversi punti di forza [10, 12].

Tra le criticità, oltre alle difficoltà legate alla organizzazione e i relativi costi di gestione della macchina organizzativa, come non citare la carenza sistematica nella fornitura di dati sull'andamento del progetto e dei consumi da parte di Regione Lombardia e delle ASL, che ha reso difficile ai provider esercitare una buona *governance* sui medici e sui pazienti partecipanti al CReG nei primi 3 anni di gestione [10]. La difficoltà di creare accordi e percorsi condivisi con gli specialisti almeno di alcuni centri erogatori nei primi 3 anni del progetto ha di fatto ostacolato una presa in carico appropriata e condivisa a più livelli, che doveva garantire una migliore continuità di cura tra MMG e medico specialista ospedaliero. Tra l'altro questo era uno degli obiettivi previsti dal progetto e invece è stato finora disatteso, mantenendo spesso la dispersione di cura tipica dei pazienti cronici, con duplicazione a volte di esami non appropriati, nel nome della libera scelta del cittadino.

Tra i punti positivi e innovativi del CReG c'è il tentativo di migliorare la presa in ca-

rico del paziente cronico da parte del MMG. La gestione della cronicità già da tempo costituisce un elemento cardine della attività quotidiana del medico di famiglia, ma attraverso il progetto CReG si è sperimentato se l'adozione di procedure proprie della medicina d'iniziativa, come l'organizzazione di un percorso di cura programmato, potesse portare a un miglioramento degli indicatori di salute dei pazienti. Tra l'altro questo grosso sforzo organizzativo e di gestione ha portato le diverse cooperative provider a sviluppare diversi modelli gestionali, caratterizzati da una diversa presa in carico dei pazienti da parte del MMG.

Nel modello "Buongiorno CReG" adottato dalle cooperative CMMC di Milano, IML di Bergamo e Melegnano e dalla Cooperativa MMG-CReG di Como, si è lasciata grande rilevanza al ruolo del MMG nella stesura e nella gestione del percorso di presa in carico. Il medico di medicina generale, oltre a essere responsabile della selezione dei pazienti da arruolare da un elenco fornito da Regione Lombardia, deve assolvere a quanto previsto dalla normativa vigente i termini di privacy, deve responsabilizzare il paziente con la firma del patto di cura e del piano assistenziale individuale. Il medico di medicina generale ha il compito di redigere il piano assistenziale individuale, di modificarlo quando necessario e di rinnovarlo alla scadenza. L'attività del Centro Servizi e degli infermieri è stata di solo supporto a quella centrale del MMG, attraverso *recall* attivo sia al medico che ai suoi pazienti riguardo allo stato di avanzamento percorso e la redazione dei report mensili per il debito informativo da fornire a Regione ed ad ASL, la fornitura degli strumenti di telemedicina e telemonitoraggio, l'elaborazione e lo sviluppo degli strumenti e dei report informatici per la stesura dei PAI da condividere con la Cooperativa.

L'implementazione della piattaforma informatica utilizzata nel nostro modello, in complementarietà rispetto alle cartelle cliniche dei MMG ha richiesto sicuramente un grosso investimento, soprattutto per riuscire a estrarre e rendere fruibili all'applicativo di gestione dei PAI (Gespro) i dati provenienti dalle singole cartelle cliniche. Si sono dovuti realizzare/utilizzare estrattori in grado di trasferire gli indicatori rilevanti per il progetto. Per la CMMC di Milano il processo è stato più semplice in quanto la Cooperativa già utilizzava una piattaforma interna per estrazione/elaborazione dati da software diversi e quindi si è potuto raccordare questa a Gespro, ma per le altre Cooperative si sono dovuti realizzare processi di estrazione dati.

Il CReG quindi ha reso più "misurabile" il lavoro dei MMG su larga scala, e questo è sicuramente un ulteriore valore aggiunto del progetto. Prima del CReG solo piccoli gruppi di MMG selezionati e motivati, appartenenti a reti nazionali o società scientifiche, si occupavano di audit e rendicontazione sistematica di risultati [10, 11, 13]. Certamente questo ha voluto dire un continuo processo di formazione e di cambiamento delle abitudini del MMG, che pur utilizzando quotidianamente una cartella clinica informatizzata per la cura dei pazienti, non sempre era abituato a registrare puntualmente i risultati relativi agli indicatori clinici scelti per il monitoraggio dello stato di salute dei pazienti. Questa criticità sta lentamente migliorando con l'avanzare del progetto e infatti si cominciano a vedere i primi risultati all'interno del "Buongiorno CReG" che mostrano un trend positivo nell'andamento di alcuni indicatori di esito intermedio come i valori di pressione arteriosa, il colesterolo LDL, l'emoglobina glicata in diversi cluster di pazienti a rischio CV arruolati (ipertesi, vasculopatici, scompensati, diabetici). Questo dato è in sintonia con quello mostrato da Regione Lombardia sulla riduzione dei ricoveri e degli accessi impropri al Pronto Soccorso, che sembrerebbe mostrare complessivamente una maggior presa in carico del paziente in CReG da parte della Medicina Generale.

Tra gli obiettivi futuri, anche alla luce dell'ampliamento del progetto CReG ad altre ASL lombarde e quindi a nuovi MMG e nuovi pazienti, allargare e migliorare le procedure base di raccolta dati a tutti i MMG, per poter dimostrare se i trend positivi che si cominciano a intravedere siano confermati su larga scala e assumano significatività.

In conclusione il progetto CReG rappresenta a tutt'oggi una delle più grandi sperimentazioni organizzative realizzate a livello nazionale in Medicina Generale per numero di medici e pazienti coinvolti e una delle sfide più importanti per la Medicina Generale che ha dovuto difendere il suo ruolo di gestore della cronicità. Il CReG ha stimolato anche la nascita e il rafforzamento di forme organizzate della Medicina Generale, come

le Cooperative di Servizio, che in futuro potranno/dovranno farsi carico degli scenari di trasformazione del territorio quali la diffusione delle Aggregazioni Funzionali Territoriali e delle Unità Complesse di Cure Primarie previste dalla Convenzione Nazionale della Medicina Generale e dalla legge Balduzzi [14]. Il CReG è diventato così un importante banco di prova per la gestione dei pazienti cronici/fragili, che sarà comunque uno degli obiettivi chiave da realizzare nelle nuove realtà territoriali.

## Bibliografia

- [1] Nalin M, Baroni I, Romano M, Levato G. Chronic related groups (CReG) program in Lombardy. *Europ Geriatr Med* 2015; 6:325-330.
- [2] European Union Health Policy Forum. Answer to DG SANCO Consultation on chronic diseases. Disponibile al sito [http://ec.europa.eu/health/interest\\_groups/docs/euhpf\\_answer\\_consultation\\_jan2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/interest_groups/docs/euhpf_answer_consultation_jan2012_en.pdf). 2012.
- [3] Beagleole R, Horton R. Chronic diseases: global action must match global evidence. *Lancet* 2010; 376:1619-1621.
- [4] Strong K, Mathers C, Leeder S, Beagleole R. Preventing chronic diseases: How many life can we save? *Lancet* 2005; 66:1578-1582.
- [5] Tackling chronic disease in Europe. Strategies, interventions and challenges. European observatory on Health Systems and Policies. Disponibile al sito [www.euro.who.int/document/e93736.pdf](http://www.euro.who.int/document/e93736.pdf). 2010.
- [6] Regione Lombardia, Allegato 14, DGR IX/937 1/12/2010, "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2011".
- [7] Regione Lombardia, DGR IX/1479 del 30/3/2011. "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Sanitario Regionale per l'esercizio 2011", Il provvedimento di aggiornamento in ambito sanitario.
- [8] Zocchetti C, Merlini L, Agnello M, Bragato D. Una nuova proposta per la cronicità: i CReG (Chronic Related Group). *Tendenze nuove*. 2011; 5:377-398.
- [9] Regione Lombardia, Direzione Sanità Decreto n. 438 del 16/5/2011, "Determinazioni in materia di CReG (Chronic Related Group), in attuazione della DGR n. 9/1479 del 30/3/2011.
- [10] Lauri D, Levato G. CReG in Regione Lombardia: L'esperienza di gestione della Medicina Generale. *PharmacoEconomics Supplemento*. 2013; 15:45-54.
- [11] Caimi V. I CReG della Regione Lombardia. Rischi od opportunità per la Medicina Generale? *Prospettive sociali e sanitarie*. 2011; 13-14:6-10.
- [12] Lauri D. L'esperienza dei CreG in Regione Lombardia. Disponibile al sito [MedicalRetail-CoS](http://www.cos.it/medicalretail/?p=286). <http://www.cos.it/medicalretail/?p=286>. 2013.
- [13] Auxilia F, Peduzzi P, Lopiccoli S, Vazzoler C. Percorsi diagnostici e cura. *Cure primarie e politiche sanitarie*. *Prospettive sociali e sanitarie*. 2011; 9-10:6-10.
- [14] Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 13 settembre 2012, n. 214. «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute». (12A11988).

# IL RUOLO DEL FARMACISTA NELL'AMBITO DEL PROGETTO CREG

## The role of pharmacists in the CREG project

Gianni Petrosillo

Federfarma Lombardia

### Keywords

Chronic Related Group  
Organizational models  
Pharmacies

### Abstract

The CREG (Chronic Related Group) project was launched in 2011. It is still being tested and is undergoing a process of expanding to new regional areas. Ultimately, it will have to be contextualized within the new organizational models, which are based on the Regional Health Service (SSR) reform currently being studied by the Lombardy Region. Pharmacies immediately proposed a collaborative approach, seeing clear aspects of involvement in the management of chronic illness. The proposed activity was accepted in the text of a recent renewal agreement between pharmacies and the Lombardy Region (DGR n. X/2566, 31/10/2014), which will take shape through the work of specific regional technical meetings.

## Lo sviluppo del Progetto CReG

**Obiettivo del progetto CReG è affrontare le problematiche attuali della Cronicità e in particolare dare soluzione alla frammentazione dei percorsi di cura e dei trattamenti terapeutici, alla scarsa conoscenza da parte dei cittadini della rete dei servizi e alle conseguenze connesse ad un inadeguato trattamento terapeutico.**

Nelle determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio-Sanitario Regionale (SSR) per l'esercizio 2011, assunte con Delibera n. IX/937 del 1° dicembre 2010, è stato dedicato l'intero allegato 14 al tema della Cronicità e del CReG (*Chronic Related Group*). Obiettivo dichiarato è di affrontare le problematiche attuali della Cronicità e in particolare dare soluzione: *“alla frammentazione dei percorsi di cura e dei trattamenti terapeutici, alla scarsa conoscenza da parte dei cittadini della rete dei servizi e alle conseguenze connesse ad un inadeguato trattamento terapeutico”*. Il progetto si prefigge di affrontare la maggiore criticità, ossia, l'insufficienza del processo di continuità delle cure che viene percepita dal cittadino come inefficienza del “Sistema” ed è causa dell'incapacità di coordinare le diverse modalità di assistenza e di costi e disagi per il malato, la famiglia e gli operatori.

In quest'ottica, la Giunta Regionale, con la Delibera n. IX/1479 del 30 marzo 2011, ha definito i requisiti del Provider/Gestore e previsto (DGR n. IX/1283 del 1° febbraio 2011) una sperimentazione in cinque ASL del nuovo modello CReG, atto a coordinare e integrare fra loro i servizi extra ospedalieri a favore dei pazienti cronici. Le aree interessate dalla sperimentazione sono quelle delle ASL di Bergamo, Como, Lecco, Melegnano e Milano. La gestione dei diversi aspetti in cui si articola l'assistenza sanitaria del paziente è affidata ad un unico soggetto, individuato dalle ASL, che dovrà coordinare tutti gli attori coinvolti nella gestione della patologia, governare le risorse messe a disposizione e garantire le *“necessarie competenze di tipo amministrativo, organizzativo e gestionale.”*

Con Decreto n. 4383 del Direttore Generale Sanità, datato 16 maggio 2011, sono stati approvati i criteri per individuare i pazienti da reclutare nel CReG, il relativo ammontare delle risorse e le modulazioni tariffarie. In una prima fase, le patologie individuate sono state: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), scompenso cardiaco, diabete di tipo I e tipo II, ipertensione e cardiopatia ischemica, osteoporosi, patologie neuromuscolari, garantendo ad ogni paziente coinvolto la corretta erogazione di tutte le prestazioni indicate dai percorsi di cura.

Quindi ed in breve, il modello CReG si fonda su:

- 1) un modello standard di “identificazione” della malattia cronica, basato su raggruppamenti omogenei di patologia, “*cui è assegnata una tariffa che comprende i consumi per le componenti: ambulatoriale, farmaceutica, ossigeno, protesica minore*”;
- 2) la definizione di un piano sanitario *ad personam*;
- 3) la presa in carico del paziente da parte di un soggetto “gestore”, remunerato per il servizio.

La remunerazione per il gestore si concretizza nella differenza tra il budget “virtuale”, consistente nella spesa massima sostenibile per i pazienti arruolati, e quella sostenuta dal soggetto gestore (delibera 2989/2014).

La Regione ha puntualmente accompagnato fino ad oggi tutto lo sviluppo del progetto con numerosi interventi normativi di programmazione delle attività e dei finanziamenti. A fine 2014, la sperimentazione ha visto l'arruolamento di circa 60.000 pazienti con patologie croniche e il coinvolgimento di circa 500 medici di medicina generale. Alla luce dei risultati raggiunti, valutati positivamente, Regione Lombardia ha deciso di proseguire nell'investimento del progetto, tanto che, con la DGR n. X/2989 del 23 dicembre 2014 “*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2015*”, ha fornito ulteriori “*indirizzi sulla sperimentazione CreG*”, disponendo per il suo proseguimento nel corso del 2015, con l'arruolamento di nuovi pazienti e il coinvolgimento di nuove ASL.

## L'evoluzione dei nuovi modelli organizzativi e la riforma del SSR

*Esigenze di risparmio e di miglior efficienza di sistema vengono affrontate mediante il decentramento di funzioni, dall'ospedale al territorio, anche attraverso una diversa organizzazione delle cure primarie per la gestione del paziente cronico.*

Le crescenti esigenze di risparmio accentuano le criticità conseguenti alla gestione delle patologie croniche. Il 70% circa della spesa è da imputare alla cronicità, che richiede quindi un approccio nuovo verso:

- lo sfruttamento delle potenzialità delle risorse delle reti già esistenti;
- il miglioramento dei profili di cura attraverso la consapevole collaborazione del cittadino;
- la riorganizzazione delle reti.

Il Programma di Sviluppo Regionale (PSR) della X legislatura della Regione Lombardia (PSR 2013-2018) prevede che “*Si procederà allo sviluppo di modelli organizzativi strutturati territoriali per la cronicità, la continuità delle cure, le attività socio-assistenziali, attraverso un progressivo ri-orientamento della rete di assistenza territoriale e delle cure primarie (sviluppo CReG, cure intermedie, cure sub acute, ...) che, con il coinvolgimento attivo dei medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e le farmacie e in affiancamento ai centri per la famiglia, può permettere di evitare ricoveri inappropriati e il ricorso abnorme alle strutture di emergenza coinvolgendo anche la rete dei poliambulatori pubblici e privati e la rinnovata rete delle unità di offerta socio-sanitarie (compresa la riabilitazione territoriale)...*”

Le farmacie sono quindi chiamate a svolgere un ruolo attivo nella riorganizzazione, con precisa acquisizione di compiti di supporto, assistenza, vigilanza con finalità di monitoraggio dei pazienti nei loro percorsi di cura e a compimento del decentramento di funzioni dalle strutture più complesse al territorio. A titolo di esempio, già negli interventi a tutela della famiglia del PSR Regione Lombardia vede nelle farmacie e nella loro diffusione a rete un luogo di sviluppo dei servizi di informazione e promozione delle attività da implementare. Si interpreta quindi la rete delle farmacie come strumento di amplificazione e di orientamento dell'informazione al fine di valorizzare le reti che offrono servizi di welfare e di semplificare l'accesso ai servizi. È in questi modelli che si possono concretizzare proposte di nuovi ruoli delle farmacie e di sviluppo dei relativi progetti. Tuttavia, la potenzialità delle farmacie nell'implementazione di servizi sanitari e amministrativi è riconosciuta e promossa anche da ulteriori passaggi normativi di cui si tratterà più avanti e che sono frutto di attività propositiva e progettuale individuata come valore da parte del legislatore.

Come fatto cenno in premessa, attualmente è allo studio la riforma del Servizio Sanitario Regionale, che vede tra i compiti di maggior complessità la declinazione sul territorio delle nuove forme organizzative delle cure primarie e la relativa attribuzione delle funzioni. Le AFT, ossia le Aggregazioni Funzionali Territoriali mono-professionali, e le UCCP, le Unità Complesse di Cure Primarie multi-professionali, come previste dal Decreto Balduzzi e richiamate dal Patto della Salute, dovranno prendere forma cer-

cando proprio di portare maggior servizio nella gestione della cronicità, riducendone l'amplificazione dei costi derivante da percorsi diseconomici in quanto privi di coordinamento. I CREG dovranno necessariamente essere integrati in queste nuove forme che, di fatto, ne dovrebbero rappresentare l'evoluzione a conferma della validità dei principi alla loro base costitutiva.

## Il contesto normativo dello sviluppo dei nuovi ruoli della farmacia

*La farmacia viene individuata dal legislatore come supporto nell'erogazione di servizi, nel contesto della riorganizzazione dei modelli di assistenza, della gestione del paziente cronico e dell'innovazione digitale.*

D'altronde, crescono gli strumenti normativi a riprova della necessità di coinvolgere le farmacie nell'ambito dello studio e dell'implementazione di economie di scala a tutto vantaggio del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in termini di ottimizzazione nell'utilizzo delle risorse e possibilmente di incremento della qualità delle prestazioni. Dopo il D.Lgs 153/2009 e i relativi decreti attuativi, si sono registrati ulteriori interventi in campo normativo, quali il dossier farmaceutico e i richiami all'interno del Patto per la Salute 2014-2016.

### Dossier Farmaceutico

Per favorire la qualità, il monitoraggio, l'appropriatezza nella dispensazione dei medicinali e l'aderenza alla terapia ai fini della sicurezza del paziente, il D.Lgs 21 giugno 2013 n. 69 ha istituito il dossier farmaceutico quale parte specifica del FSE (fascicolo sanitario elettronico), aggiornato a cura della farmacia che effettua la dispensazione. È evidente quanto possa essere importante la realizzazione di una raccolta di dati di consumo dei farmaci per ogni singolo cittadino, ai fini della verifica di coerenza che può estendersi dai potenziali casi di interazioni e controindicazioni all'uso appropriato e al rispetto dell'aderenza e della persistenza alle terapie. Ovviamente il farmacista, in quanto potenziale depositario dei consumi totali del cittadino e preparato a fornire e gestire le relative informazioni, è il professionista più indicato per governare il Dossier Farmaceutico che, a sua volta, risulta essere lo strumento ottimale non solo per la gestione della cronicità, ma anche per l'attivazione di processi di screening e la realizzazione di report specifici.

### Il Patto per la Salute

Il comma 7 dell'art. 5 del Patto per la Salute 2014-2016, sancito tra Governo e Regioni, stabilisce che *“In continuità con quanto previsto nell'Accordo Stato Regioni del 20 febbraio 2014, le Regioni provvedono a definire con specifici atti di indirizzo la promozione della medicina di iniziativa e della Farmacia dei servizi, quale modello assistenziale orientato alla promozione attiva della salute, anche tramite l'educazione della popolazione ai corretti stili di vita, nonché alla assunzione del bisogno di salute prima dell'insorgere della malattia o prima che essa si manifesti o si aggravi, anche tramite una gestione attiva della cronicità.”*

### Il Patto per la Sanità Digitale

Il Patto per la Sanità Digitale è il documento programmatico che riconosce come prioritaria *“La riorganizzazione della rete assistenziale del Servizio Sanitario Pubblico ... non soltanto per le Regioni che sono coinvolte in un piano di rientro finanziario, ma più in generale per tutte le amministrazioni che devono conciliare la crescente domanda di salute con i vincoli di bilancio esistenti”* e inserisce tra i diversi attori coinvolti anche i farmacisti per gestire un elenco di priorità, tra cui:

- *“...Unified Communication e Collaboration come nuova modalità di interazione multidisciplinare tra professionisti in ambito ospedaliero e territoriale;*
- *Soluzioni e servizi per la continuità assistenziale ospedale-territorio: i PDTA (percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali) come nuova modalità di approccio e i sistemi di Patient Workflow Management;*
- *dal Taccuino personale del cittadino al Personal Healthcare Assistant: nuove piattaforme di servizi information intensive per i cittadini; dalla prenotazione e check-in on line, dal pagamento multicanale e contactless al download e upload bidirezionale di informazioni sullo stato di wellness;*
- *logistica del farmaco, farmaco a casa e soluzioni di Business Intelligence per il monitoraggio dell'appropriatezza delle prescrizioni farmaceutiche;*

- teleconsulto, telerefertazione, telediagnosi, telemonitoraggio, teleriabilitazione; telemedicinae integrazione col Fascicolo Sanitario Elettronico.”

## Le funzioni classiche e le nuove attività della farmacia

*Nel contesto dei modelli di assistenza che prevedono la presa in carico del paziente cronico, la farmacia possiede tutte le potenzialità per rivestire ruoli avanzati che portano risparmio al SSN.*

Il quadro normativo sopra richiamato è emblematico dell'evoluzione in atto nel SSN e di come, in questo processo, sia coinvolto appieno il Servizio Farmaceutico. La farmacia ha subito nella seconda parte del secolo scorso e fino ai nostri giorni una profonda trasformazione: dalla farmacia “magistrale”, ossia, luogo della preparazione e dispensazione del farmaco, alla farmacia della dispensazione del farmaco industriale, con tutti i conseguenti adattamenti di carattere strutturale e gestionale, per arrivare ai giorni nostri ad una farmacia ancora diversa, che si apre a nuovi scenari di servizio a fianco delle strutture amministrative e sanitarie dei sistemi regionali. Quest'ultima fase risponde a logiche riassumibili in tre dinamiche:

1. la ricerca spontanea di spazi di crescita nella soddisfazione di un'evoluzione naturale della professione, già incline a dare supporto e consulenza al cittadino ben oltre i limiti dell'area del farmaco;
2. la risposta ad una domanda crescente del cittadino e che emerge chiaramente dai sondaggi di opinione, ossia l'attesa di una farmacia che offra di più, che sia un vero e proprio primo presidio di soddisfazione dei bisogni di carattere sanitario;
3. il tentativo delle stesse strutture sanitarie di trasferire alla rete delle farmacie servizi sanitari e amministrativi, i primi a dare valore aggiunto alle attività sanitarie territoriali, i secondi a dare supporto in un'area sempre più difficilmente gestibile con livelli di qualità soddisfacenti.

Al momento, le farmacie non sono state esplicitamente coinvolte nel CreG, tuttavia, con la DGR n. X/2566 del 31 ottobre 2014, recante *“Approvazione dello schema di accordo con le farmacie sulla distribuzione dei farmaci in PHT per il periodo 2014-2017 e del progetto distribuzione per conto dei farmaci A-PHT, tramite un'unica azienda capofila per le ASL della Regione Lombardia”*, si prevede la valorizzazione del suo ruolo nell'ambito di attività proprie della gestione dei percorsi della cronicità e si concretizza l'interesse sull'avanzamento della farmacia verso nuovi scenari che calzino perfettamente come supporto alle attività dei CREG.

Ve ne è traccia nelle premesse della DGR sopra citata che, nel D.Lgs 153/2009, *“Individuazione di nuovi servizi erogati dalle farmacie nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, nonché disposizioni in materia di indennità di residenza per i titolari di farmacie rurali, a norma dell'articolo 11 della legge 18 giugno 2009, n. 69”*, richiamano:

*“la delega conferita al Governo per definire i nuovi servizi erogati dalle farmacie nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, individuando come nuovi compiti assistenziali:*

- *la partecipazione delle farmacie al servizio di assistenza domiciliare integrata (ADI);*
- *la dispensazione per conto delle strutture sanitarie dei farmaci a distribuzione diretta;*
- *la collaborazione delle farmacie alle iniziative finalizzate a garantire il corretto utilizzo dei medicinali prescritti e il relativo monitoraggio, a favorire l'aderenza dei malati alle terapie mediche, anche attraverso la partecipazione a specifici programmi di farmacovigilanza”;*

- *Il riconoscimento che l'affidamento di tali compiti “risponde all'esigenza di far erogare alle farmacie servizi di secondo livello coerenti con i percorsi diagnostici degli assistiti, anche al fine di decongestionare i servizi delle strutture sanitarie con misure di semplificazione e di risparmio.”*

Di fatto si è sancito l'interesse nel trattare ai tavoli tecnici lo sviluppo di attività pre-cipue della *“Farmacia dei Servizi di cui al D.Lgs 153/2009 e Pharmaceutical Care e relative prestazioni di telemedicina, ... così come previsto dai dispositivi del Patto per la Salute; il progetto è finanziato anche attraverso i fondi del riparto del FSN vincolati alla realizzazione di obiettivi primari tra cui gli interventi per il riassetto organizzativo e strutturale della rete dei servizi di assistenza ospedaliera e territoriale - Farmacia dei servizi”*.

### Le potenzialità della farmacia nel progetto CReG

Le prerogative attribuite alla farmacia dalle novità normative sopra descritte permettono, quindi, di affidare alla rete delle farmacie funzioni essenziali nei progetti della presa in carico del paziente cronico, primo obiettivo dei CReG.

Le principali direttrici di sviluppo verso le nuove funzioni che potrebbero supportare i CReG sono:

- fornire informazioni attiva circa le modalità di arruolamento dei pazienti;
- costituire un punto di orientamento del paziente cronico nei bisogni dell'assistenza sanitaria e socio-sanitaria, secondo percorsi d'integrazione tra le diverse reti di assistenza;
- erogare prestazioni nell'ambito dei servizi previsti dal D.Lgs 153/2009 (analisi di prima istanza, telemedicina, prestazioni infermieristiche e fisioterapiche mediante le specifiche figure professionali);
- essere un punto di riferimento per la gestione del monitoraggio delle terapie (controllo dell'aderenza del paziente alle terapie; controllo e registrazione dei consumi di farmaci e trasmissione di report al gestore);
- formare i cittadini al corretto utilizzo dei farmaci e dei presidi diagnostici.

La proposta è quella di evolvere i CReG e l'ADI da compartimenti stagni a sistemi aperti in cui tutte le reti possano, con le proprie specificità, fornire apporti costruttivi per potenziare gli interventi a favore dell'effettivo decentramento e della continuità assistenziale. Questi nuovi ruoli devono essere condivisi tra tutti gli operatori, in un'ottica di collaborazione e integrazione dell'offerta e nel completamento della realizzazione di una nuova rete efficiente e capace di assumere i compiti derivanti dal decentramento delle funzioni.

La farmacia può così essere un "Centro Operativo" secondo il seguente schema:

- il CReG trasmette gli elenchi dei pazienti arruolati, distinti per classi di patologia, all'organizzazione di Federfarma competente per territorio, che a sua volta li mette a disposizione delle farmacie secondo le zone di competenza;
- la farmacia, da quel momento, si costituisce come luogo di collegamento tra CReG, Provider e paziente arruolato;
- la Farmacia si impegna a fornire ogni informazione ai pazienti, anche dedicata al singolo, necessaria per il buon svolgimento del progetto e a seguire il paziente nel corretto utilizzo dei farmaci e dei dispositivi;
- la farmacia traccia ogni contatto con il paziente, trasmettendo al CReG report sui consumi attinenti al protocollo e sulle anomalie riscontrate nella terapia e nell'utilizzo degli ausili protesici (abbandono della terapia, discontinuità, scorretta assunzione, etc.);
- la farmacia trasmette note di farmacovigilanza per eventi riscontrati durante la sperimentazione;
- la farmacia eroga le prestazioni come sopra elencate a remunerazione prestabilita nella logica della competitività tra erogatori.

Federfarma può vigilare sulle attività delle farmacie, con funzioni di assistenza ai rapporti tra farmacie e Gestore.

Tutte le prestazioni sono già regolate dal D.Lgs 153/2009, in attuazione dell'articolo 11 della Legge 69/2009, mentre è necessario un intervento legislativo regionale per la semplificazione degli aspetti tecnici di gestione degli spazi dedicati e per le tariffe.

### Pharmaceutical Care e risparmio per il Servizio Sanitario

Come più volte già accennato, un promettente sviluppo di ruolo del farmacista nella gestione della cronicità è rappresentato dall'attività volta al controllo del corretto utilizzo del farmaco. L'appropriatezza d'uso dei farmaci e il monitoraggio del rispetto delle terapie è un processo che produce una sensibile riduzione dei costi complessivi per l'assistenza dei pazienti affetti da patologie croniche (diabete, ipertensione, BPCO, etc.). Come sopra illustrato, il Dossier Farmaceutico è lo strumento ideale per aumentare il livello di attenzione sui pazienti cronici, poiché permette in concreto una serie di controlli sulle terapie (rispetto dei dosaggi, rispetto della continuità, farmacovigilanza, controllo del paziente in multiterapia, etc.) e, con questi, il miglioramento della qualità di vita dei pazienti, in appropriatezza d'uso dei medicinali, in miglior risposta

alle terapie, in minor numero di giorni di ricovero ospedaliero; in altre parole in miglior utilizzo delle risorse.

Molti sono gli autori che riprendono studi di aderenza attribuendone un sensibile valore in termini di risparmio. AIFA ha pubblicato sul proprio sito un ampio capitolo (*“Aderenza alle terapie e strategie per migliorare l’uso sicuro ed efficace dei farmaci - AIFA 26/08/2014”*) che conferma come *“La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico è la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata a un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità, rappresentando un danno sia per i pazienti che per il sistema sanitario e per la società.”*

Le cause della mancata aderenza sono molteplici, dalla scarsa comprensione alla dimenticanza, dalla complessità delle poli-terapie al timore degli effetti collaterali, tutte sensibilmente rimovibili mediante un lavoro di assistenza che la farmacia può facilmente compiere.

La **Figura 1** riporta uno spaccato delle dimensioni del fenomeno della non aderenza, con un sorprendente dato relativo all’aderenza nelle terapie nelle sindromi ostruttive respiratorie. La **Figura 2** riprende un lavoro del Prof. Sergio Pecorelli, Presidente dell’A-

**Figura 1**  
Tasso di aderenza alle terapie in alcune patologie croniche

Quadro dell’aderenza alle terapie in Italia AIFA - Rapporto Osmed gennaio-settembre 2014	
FARMACI	TASSO ADERENZA
ipolipidemizzanti	43,5%
ipoglicemizzanti	61,7%
antidepressivi	39,1%
sindromi ostruttive vie respiratorie	13,9%
osteoporosi	48,5%
antiipertensivi	55,2%

**Figura 2**  
Effetti dell’intervento del farmacista nella gestione della terapia

### L’intervento del farmacista per migliorare l’aderenza alla terapia

- **Risultati incoraggianti sono stati ottenuti in studi controllati con l’obiettivo di misurare l’impatto dell’intervento del farmacista sulla compliance.**
- **Studi sui pazienti con infarto miocardico hanno dimostrato che il farmacista può migliorare la compliance nella terapia farmacologica con conseguente riduzione delle riospedalizzazioni.**
- **Risultati positivi sono stati ottenuti in uno studio su 900 pazienti, nuovi utilizzatori di statine. Frequenti sessioni di *counseling* con il farmacista hanno aumentato l’aderenza alla terapia a 6 mesi dall’inizio.**

Fonti:

- Eussen SR. A pharmaceutical care program to improve adherence to statin therapy: a randomized controlled trial. *Ann Pharmacother* 2010, 44: 1905-13.
- Murray MD et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007; 146: 714-25
- Bouvy M.L. et al. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *J Card Fail* 2003; 9: 404-11



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

24

genzia Italiana del Farmaco, a dimostrazione del valore dell'apporto professionale del farmacista. Si consideri che a tutto ciò si potrebbe aggiungere la possibilità di svolgere attività di screening, in accordo con tutti gli operatori e condividendone gli strumenti, per l'emersione di patologie non ancora diagnosticate e per le quali invece, proprio ad esempio nelle sindromi respiratorie ostruttive, una diagnosi precoce può facilmente rallentare la progressione a tutto beneficio delle condizioni di vita dei pazienti e del buon utilizzo delle risorse.

## Gli strumenti tecnologici

Federfarma si sta organizzando per dare concretezza a questi progetti con la realizzazione di piattaforme informatiche che possono costituire un utile strumento per lo svolgimento di compiti di assistenza previsti dai relativi decreti attuativi. Ha già realizzato e messo a disposizione di tutte le farmacie italiane una piattaforma informatica per l'erogazione di prestazioni di telemedicina e presto renderà fruibile, sempre a livello nazionale, una seconda piattaforma per le erogazioni di prestazioni sanitarie da parte di infermieri e fisioterapisti, nonché per le prenotazioni di visite e prestazioni diagnostiche. La terza piattaforma sarà pronta nei prossimi mesi e sarà dedicata allo sviluppo di progetti di screening e di *pharmaceutical care*, con l'obiettivo principale di seguire il cittadino e migliorarne i profili di cura nelle patologie croniche.

## Conclusioni

Dovrà probabilmente passare ancora acqua sotto i ponti perché si generino in concreto le condizioni per "tessere" e "saldare" la rete delle farmacie con i modelli organizzativi di assistenza primaria. La sfida per tutti è quella di superare visioni di arroccamento per abbracciare "modelli di sistema", dove ogni comparto possa offrire quanto di meglio può dare per la razionalizzazione dei percorsi del paziente cronico e, con questa, l'innalzamento del livello di qualità dell'offerta e la migliore ottimizzazione nell'utilizzo delle risorse. L'Amministrazione Pubblica lo ha già riconosciuto come modello virtuoso e vantaggioso, anche se si scontra con dinamiche economiche che poco concedono a progetti di lungo respiro. Anche per la farmacia il processo di conversione è lento ma in progressione, mediante la presa di coscienza della necessità di evolvere in nuovi ruoli a vantaggio proprio e dell'intera organizzazione sanitaria. Timidi ma importanti segnali di collaborazione interprofessionale stanno nascendo e dovranno essere ulteriormente coltivati per una visione più moderna e maggiormente rispondente alle esigenze del Servizio Sanitario ed ai bisogni del cittadino.

## Delibere di riferimento

- DGR n. IX/937 dell'1 dicembre 2010 "*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011 (di concerto con l'assessore Boscagli)*"
- DGR n. IX/1479 del 30 marzo 2011 "*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011 - II Provvedimento di aggiornamento in ambito sanitario*"
- DGR n. IX/1283 dell'1 febbraio 2011 "*Definizione degli obiettivi aziendali di interesse regionale dei Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali per l'anno 2011, nonché delle modalità di valutazione del loro raggiungimento*"
- DDG n. 4383 del 16 maggio 2011 "*Determinazioni in materia di CReG (Chronic Related Group), in attuazione della DGR n. IX/1479 del 30 marzo 2011. Classi CReG e tariffe*"
- DGR n. IX/3976 del 6 agosto 2012 "*Ulteriori determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Sanitario Regionale per l'anno 2012 anche alla luce dei provvedimenti nazionali*"
- DGR n. IX/4334 del 26 ottobre 2012 "*Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio Sanitario Regionale per l'esercizio 2013*"
- DGR n. X/1185 del 20 dicembre 2013 "*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2014*"
- Nota Direttore Generale Sanità H1.2013.0006717 del 26.2.2013
- DDG n. 11454 del 5 dicembre 2013, "*Determinazioni relative alla quantificazione delle risorse da riconoscere ai gestori per il primo anno di sperimentazione CReG (Chronic Related Group)*"
- Nota della DG Salute Prot. H1.2014.0007550 del 20.02.2014
- Deliberazione n. X/1465 del 6 marzo 2014, "*Determinazioni relative alla sperimentazione CReG (Chronic Related Group) - Anno 2014*"
- DDG n. 7407 dell'1 agosto 2014, "*Documento di indirizzo sulla sperimentazione CReG: specificità organizzative, patto di cura, protezione dati personali*"
- DGR n. X/2989 del 23 dicembre 2014, "*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2015*"
- DDG n. 2287 del 24 marzo 2015, "*Estensione del Progetto CREG (Chronic Related Group), in attuazione della DGR n. X/2989 del 23 dicembre 2014 'Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2015'*"
- DDG n. 3061 del 17 aprile 2015, "*Ulteriori determinazioni in materia di CReG (Chronic Related Group), in attuazione della DGR n. X/2989 del 23 dicembre 2014*"

# ECOFARMACOVIGILANZA: PERCHÉ? Ecopharmacovigilance: why?

Giampaolo Velo

Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

## Keywords

Ecopharmacovigilance  
Drugs  
Pharmaceuticals  
Environment  
Water

## Abstract

Ecopharmacovigilance concerns the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or other problems related to the presence of drugs in the environment, which may affect also men. During the Twentieth century, more than 100.000 new chemical substances have been introduced for everyday use in our homes, in the industry, and in agriculture. Among them, pharmaceuticals are widespread environmental pollutants. The largest flow of drugs into the environment comes from people who are under medical treatment. Drugs are eliminated from the body either in unchanged form or as metabolites in faeces and urine and find their way to sewage treatment plants, which do not remove pharmaceuticals completely. Significant amounts of pharmaceuticals are therefore released in rivers, lakes, sea, and ground water and have been found even in drinking water. They affect water, animals, soil, and plant life and may also affect man chronically, causing many unwanted interactions, compromising human responses to medicines and contributing to drug resistance. Although drug environmental concentrations are well below therapeutic levels, the effect on humans of chronic exposure to these low levels of pollutants remains unknown and arguments to apply the precautionary principle have been made as a reason for action into reducing the presence of pharmaceuticals in the environment.

## Introduzione

*Molti farmaci penetrano nell'ambiente e si ritrovano nelle acque superficiali ed anche nell'acqua potabile, che noi beviamo.*

*"Our home - Earth - is in danger. What is at risk of being destroyed is not the planet itself, but the conditions that have made it hospitable for human beings"* [1]. Così scriveva nel 2007 Al Gore, premio Nobel per la Pace per il suo impegno in difesa dell'ambiente. Nel corso del Novecento più di 100.000 nuove sostanze chimiche di uso quotidiano sono state introdotte nelle nostre case, nell'industria e nell'agricoltura, fra cui molti prodotti farmaceutici. Si stima che ogni anno nel mondo vengano consumate centinaia di migliaia di tonnellate di farmaci per uso umano. I Paesi che maggiormente ne consumano sono, in ordine decrescente, USA, Giappone, Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito. Dove finiscono queste sostanze una volta utilizzate dall'uomo? La risposta è: nell'ambiente (**Figura 1**).

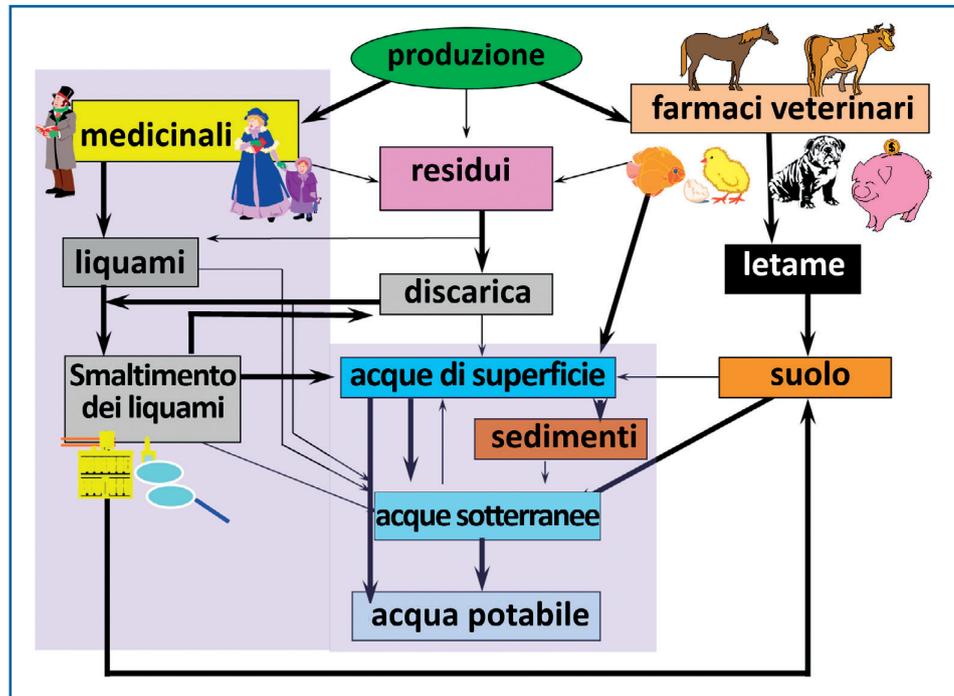
Le sostanze farmaceutiche vengono, infatti, eliminate dal corpo attraverso le urine e le feci, sia in forma immodificata che come metaboliti, anche attivi, e raggiungono gli impianti di trattamento tramite la rete fognaria. I sistemi di filtraggio e di purificazione sono tuttavia spesso insufficienti e non sono in grado di eliminarle totalmente, per cui ne sono state rilevate in fiumi, laghi, mari, nelle acque sotterranee e persino nell'acqua potabile (**Figura 2**).

Una parte non indifferente dell'inquinamento da farmaci è inoltre determinata dal loro scorretto smaltimento. Nel 2012 la Farmacologia Medica dell'AOU Verona con la collaborazione di Federfarma Verona ha realizzato il Progetto Ecofarmaco, coinvolgendo il 24% delle 220 farmacie della provincia [3]. Lo studio ha rilevato che il 22% degli 8414 cittadini coinvolti smaltivano i farmaci scaduti o inutilizzati attraverso la spazzatura, il WC o il lavandino, contribuendo in tal modo alla contaminazione del nostro ecosistema (**Figura 3**). Considerando i quantitativi di farmaci distribuiti nella provincia di Verona (circa 30 milioni di pezzi all'anno), questo risultato dovrebbe far pensare e non è da sottovalutare.

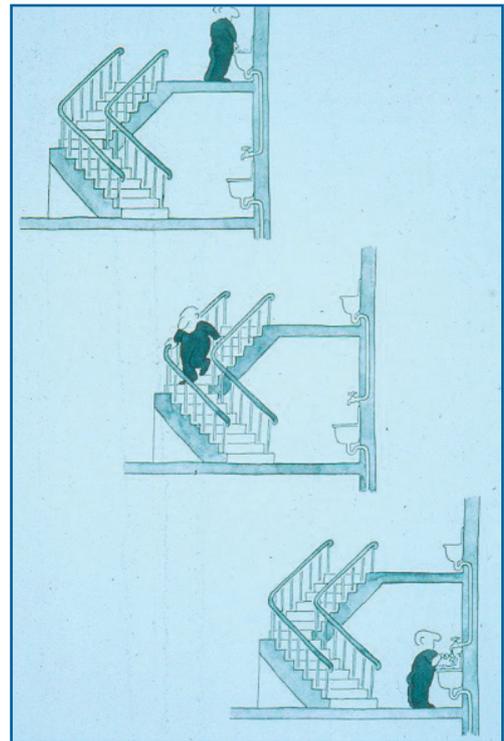
---

Corrispondenza: Giampaolo Velo. Università degli Studi di Verona  
Sezione di Farmacologia. P.le L. Scuro, 10 - 37134 Verona. E-mail: giampaolo.velo@univr.it

**Figura 1**  
Distribuzione dei farmaci  
nell'ambiente [2]



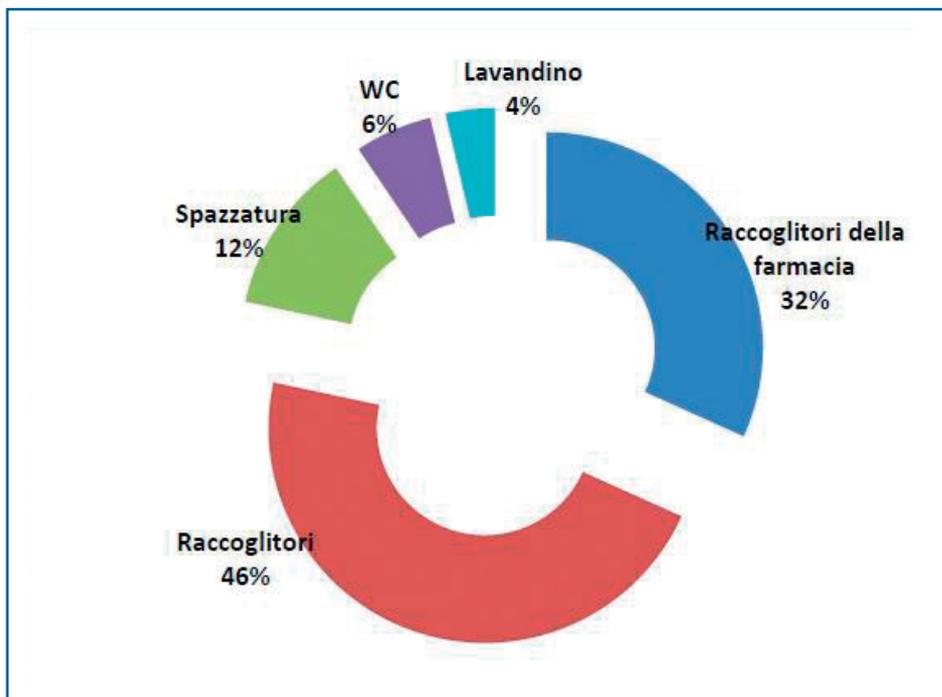
**Figura 2**  
Il ciclo breve dell'acqua [2]



A livello mondiale, è stato stimato che lo smaltimento improprio ad es. dei farmaci inutilizzati potrebbe contribuire fino ad un terzo della quantità di farmaci dispersi nell'ambiente [4]. Non dobbiamo infine dimenticare l'industria farmaceutica che, soprattutto nei Paesi emergenti come l'India, purtroppo immette grossi quantitativi di prodotti farmaceutici direttamente nell'ambiente come rilevato da alcune pubblicazioni [5, 6]. Sono diversi i farmaci che sono stati rintracciati nell'ambiente: fluoxetina nel Tamigi, cocaina nel Po, antidepressivi, antiepilettici e statine nel fiume Niagara e nei laghi Ontario ed Erie. In fiumi e laghi sono stati anche ritrovati composti appar-

**Figura 3**

Progetto Ecofarmaco 2012 – Come 8414 cittadini veronesi smaltiscono i medicinali scaduti o inutilizzati [3]



tenenti alle seguenti classi di farmaci: penicilline, tetracicline, chinoloni, macrolidi, sulfonamidi, antinfiammatori-analgesici, cardiovascolari, regolatori lipidici, diuretici, antidiabetici, gastrointestinali, farmaci per il sistema nervoso centrale, broncodilatatori, estrogeni, antitumorali e mezzi di contrasto [2]. È da sottolineare che i farmaci possono raggiungere anche le falde acquifere e inquinare l'acqua potabile (**Tabella 1**). Nel febbraio 2011 l'Agenzia Nazionale di Sicurezza Sanitaria Francese riferiva che un quarto dei campioni di acqua potabile analizzati conteneva tracce di farmaci, in particolare antiepilettici ed ansiolitici, e il 30 maggio dello stesso anno veniva annunciato il *Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'Eau* (PNRM) [8]. Curiosa la forma di pubblicità che è stata fatta a riguardo nel *Magazine d'Information dell'Université Paris-Sud 11*: "Vous prendrez bien un petit comprimé dans votre verre d'eau!" L'obiettivo dello studio era capire le relative conseguenze ambientali e sanitarie, in

**Tabella 1** Farmaci rilevati nell'acqua potabile in vari Paesi [7]

COMPOSTO	GRUPPO TERAPEUTICO	CONCENTRAZIONE MASSIMA (ng*L <sup>-1</sup> )	PAESE	RIFERIMENTO
Bezafibrato	Regolatore lipidico	27	Germania	Stumpf, 1996
Bleomicina	Antitumorale	13	Regno Unito	Aherne, 1990
Acido clofibrico	Regolatore lipidico	+	Regno Unito	Fielding, 1981
		70	Germania	Stumpf, 1996
		165	Germania	Stan, 1994
		270	Germania	Heberer, 1997
		5	Italia	Zuccato, 2000
Carbamazepina	Antiepilettico	24	Canada	Tauber, 2003
		258	USA	Stachelberg, 2004
Diazepam	Ansiolitico	10	Regno Unito	Waggot, 1981
		23	Italia	Zuccato, 2000
Diclofenac	FANS	6	Germania	Stumpf, 1996
Gemfibrozil	Regolatore lipidico	70	Canada	Tauber, 2003
Ibuprofene	FANS	3	Germania	Stumpf, 1994
Fenazone	FANS	250	Germania	Zuhlke, 2004
		400	Germania	Reddersen, 2002
Propifenazone	FANS	80	Germania	Zuhlke, 2004
		120	Germania	Reddersen, 2002
Tilosina	Antibiotico	1,7	Italia	Zuccato, 2000

modo da intervenire in un'ottica di precauzione. Il principio di precauzione viene suggerito a livello europeo, "qualora vi siano ragionevoli motivi di temere che i potenziali pericoli potrebbero avere effetti negativi sull'ambiente o sulla salute degli esseri umani, degli animali e delle piante, ma i dati disponibili non consentono una valutazione particolareggiata del rischio" [9].

E in Italia? Recentemente uno studio europeo del 2013 relativo a farmaci antitumorali ed antibiotici ha rivelato un nuovo primato italiano: Milano risulta infatti fra le città maggiormente colpite dall'inquinamento delle acque di superficie [10].

## Finalmente se ne parla!

**La promozione di un uso razionale dei farmaci dovrebbe ridurre il volume dei medicinali che finiscono nell'ambiente. Perciò gli insegnamenti universitari di farmacologia clinica e terapia dovrebbero essere potenziati.**

L'ecofarmacovigilanza (termine coniato dal sottoscritto nel 2007) è definita come la scienza e le attività relative alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione delle reazioni avverse o di altri problemi legati alla presenza di farmaci nell'ambiente, che hanno effetto sia sull'uomo che su altre specie animali. Si è cominciato a discutere del problema della presenza di farmaci nell'ambiente solo da alcuni anni, ma ormai tutti i maggiori Paesi se ne stanno occupando: dalle società scientifiche internazionali come l'*International Society of Doctors for the Environment* (ISDE) all'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), la quale ha organizzato nel 2009 a Singapore un meeting su "*Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Drinking Water*". Sempre nel 2009 la "Dichiarazione di Erice su Comunicazione, Medicinali e Sicurezza del Paziente" affermava che "La presenza ampiamente diffusa di farmaci e di suoi metaboliti nell'ambiente crea un potenziale rischio per l'uomo, diretto ed indiretto:

- la natura e la portata dei potenziali rischi devono essere approfondite e valutate;
- va promosso lo smaltimento sicuro dei medicinali; a tal fine devono essere installate ed utilizzate strutture adeguate;
- andrebbero prese ulteriori misure, anche educative, per ridurre l'introduzione dei farmaci nell'ambiente;
- la promozione di un uso razionale dei farmaci dovrebbe ridurre il volume dei medicinali che finiscono nell'ambiente" [11].

Presso l'*Académie Nationale de Pharmacie* di Francia a settembre 2010 è stato organizzato il workshop "*Ecopharmacovigilance: Which Future?*"; a novembre 2010 l'*International Society of Pharmacovigilance* (ISoP) ha organizzato in Ghana il workshop "*Ecopharmacovigilance for a Healthy Future*"; presso la *Royal Society of Medicine* di Londra (RSM) a ottobre 2011 si è tenuto il workshop "*Drugs in the Environment: Ecopharmacovigilance for Better Health*"; a settembre 2014, organizzato dalla Commissione Europea (Diretorati SANCO ed Environment) si è tenuto a Bruxelles l'"*EU Workshop on the Development of a Strategic Approach to Pollution of Water by Pharmaceutical Substances*". Tutto ciò per citare alcuni dei numerosi eventi mondiali in cui sono state trattate e discusse le varie problematiche attinenti l'ecofarmacovigilanza. Allo scopo di valutare i rischi da prodotti farmaceutici nell'ambiente per gli esseri umani e gli animali è stato lanciato un progetto europeo denominato Pharms, con la costituzione di un consorzio di enti appartenenti al mondo accademico e della ricerca e all'industria. Il progetto si concentra in particolare su due classi di farmaci, antibiotici e antitumorali, utilizzate largamente al giorno d'oggi. Per maggiori informazioni è possibile consultare il relativo sito presente in bibliografia [12].

## I rischi nelle specie animali

**La presenza di farmaci nell'ambiente è causa di danni a diverse specie animali.**

Numerosi dati dimostrano gli effetti dannosi della presenza di farmaci nell'ambiente su alcune specie animali, in particolare i pesci. Ci sono prove dell'effetto degli estrogeni, provenienti da terapia ormonale sostitutiva, contraccettivi orali e produzione umana endogena, sul loro sistema endocrino. Sebbene a concentrazioni minime (pochi nanogrammi/L), la loro presenza nell'ambiente acquatico contribuirebbe alla "femminizzazione" di pesci quali il maschio della trota arcobaleno, che esposto nei fiumi a sostanze chimiche ad azione estrogenica, produce proteine tipiche della femmina [13]. Pur se riscontrate in acqua dolce a livello di una parte per miliardo, tali sostanze causerebbero nei pesci Rutilo di sesso maschile (*Rutilus Rutilus*) lo sviluppo di specie intersessuali e di uova nei testicoli [14]. Simili modificazioni sono state riscontrate anche in dentici, carpe e barbi, con conseguente variazione del rapporto femmine-

maschi. È interessante l'esperimento di Kidd et al. (2007) che introdussero per 7 anni in un lago dell'*Experimental Lake Area* canadese l'estrogeno 17 $\alpha$ -etinilestradiolo fino ad ottenere concentrazioni di 5–6 ng/L<sup>-1</sup>, col risultato di far quasi estinguere il ciprinide (*Pimephales Promelas*) che ne abitava le acque [15].

Alcuni studi hanno comparato alligatori abitanti nei laghi Apopka (fortemente inquinato da sostanze ad azione simil-estrogenica) e Woodruff, in Florida. Gli alligatori del Lago Apopka mostravano una riduzione del pene del 24% e dei livelli di testosterone del 70% rispetto a quelli abitanti il lago Woodruff, non contaminato [16].

È nota la strage di avvoltoi (*Gyps bengalensis*) da diclofenac in Pakistan (oltre il 95% della popolazione), dovuta ad insufficienza renale acuta. Questi volatili si erano nutriti delle carcasse di mucche trattate con tale farmaco, altamente tossico per la specie, dal momento che le mucche, essendo animali sacri, venivano lasciate sul terreno [17]. Alle concentrazioni riscontrabili in acqua dolce, diclofenac causa inoltre lesioni nei reni e nelle branchie delle trote, e di esempi ve ne sarebbero ancora...

## Quali rischi corriamo?

**Popolazioni particolari possono potenzialmente correre rischi anche a concentrazioni di farmaci molto basse nell'ambiente. Le resistenze batteriche potrebbero portare a situazioni a rischio. Gli estrogeni nell'ambiente sono fra le sostanze da controllare con maggiore attenzione.**

Quali possono essere gli effetti dannosi della presenza di farmaci nell'ambiente per l'uomo? Come già detto, si tratta di concentrazioni minime (si parla di nanogrammi per litro: acque di scarico e acque reflue, 100-1000 ng/L; fiumi e laghi, 10-100 ng/L; acqua potabile, 1-10 ng/L; mari, 0,1-1 ng/L) e per l'uomo si può perciò parlare di rischi potenziali. Tuttavia, sappiamo che gli ormoni sessuali sono farmacologicamente attivi a concentrazioni molto basse e l'esposizione ad antibiotici può contribuire alla resistenza batterica. Non dobbiamo dimenticare che gli effetti derivanti da un'esposizione cronica a farmaci a livelli molto bassi sull'uomo sono sconosciuti, e lo stesso vale nel caso di interazioni tra più farmaci a così bassa concentrazione, ma ingeriti nell'arco di una vita. Popolazioni particolari, come neonati e bambini, donne in gravidanza, anziani e pazienti con particolari patologie, potrebbero avere variazioni nella cinetica e nel metabolismo dei farmaci, e pertanto possono essere particolarmente vulnerabili. Va ricordato infine che l'ecosistema non è costituito da scomparti isolati e i farmaci possono entrare nella catena alimentare. Il principio di precauzione dev'essere sempre tenuto in considerazione: non dobbiamo negare i rischi, semplicemente perché sono meno che certi. Si dovrebbero piuttosto sapere in anticipo i possibili danni per la salute umana e per l'ambiente in modo da essere in grado di prevenirli.

Nel 2011 sul *British Medical Journal* è comparso un articolo dal titolo "*Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study*", secondo il quale vi è una correlazione fra contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva e carcinoma della prostata. L'ipotesi è che tale effetto sia mediato dagli estrogeni ambientali [18]. Come si può capire il messaggio è molto forte e, per la gravità della patologia implicata, va ulteriormente approfondito. Si tratta di uno studio ecologico, come indicato dagli stessi autori dell'Università di Toronto, quindi con alcune limitazioni. L'introduzione di queste sostanze avverrebbe con l'acqua potabile e ciò fa comprendere bene come nell'ambiente i farmaci che noi eliminiamo dal nostro organismo si muovano e possano raggiungere anche le falde acquifere.

La comparsa di resistenze batteriche da antibiotici è un altro punto importante da considerare. Un esempio interessante è quello dell'avoparcin, utilizzato in molti Paesi europei negli anni '70 come promotore di crescita negli allevamenti (in particolare di polli) e chimicamente simile alla vancomicina. Negli anni '80 vennero riscontrati in tutta Europa numerosi casi di enterococchi resistenti alla vancomicina, ma solo negli anni '90 tale resistenza batterica venne associata all'uso massiccio di avoparcin negli allevamenti. Nel 1997 avoparcin venne perciò bandito come promotore di crescita dagli allevamenti di tutti i Paesi membri della Comunità Europea [19]. Tuttavia, anche otto anni dopo il bando, la resistenza batterica persisteva ancora negli allevamenti, non solo negli animali, ma anche nel personale agricolo [20].

Gli antibiotici sono anche usati per controllare le infezioni batteriche nei pesci e sono regolarmente aggiunti all'acqua degli acquari. Il loro impiego massiccio può portare alla comparsa di ceppi di batteri resistenti. Per avere un'idea della dimensione del fenomeno, solo nel Regno Unito vengono importati ogni anno più di 45 milioni di pesci e si stima che circa il 14% delle famiglie inglesi abbia un acquario [21]. Un interessante

studio australiano mostra una possibile correlazione tra pesci ornamentali e casi di Salmonella Java multi resistente nei bambini in questo continente [22].

## Quadro normativo

*Le varie Direttive mostrano la particolare attenzione prestata anche a livello di Commissione Europea.*

La Direttiva 2004/27/EC del Parlamento e del Consiglio Europeo, che impone alle aziende farmaceutiche di presentare una valutazione del rischio ambientale come parte della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, è indicativa dell'importanza che viene annessa all'inquinamento da farmaci nell'ambiente. L'articolo 8 della stessa stabilisce la necessità di valutazione dell'impatto ambientale, caso per caso, per intraprendere eventuali specifiche azioni che possano limitarlo [23]. Diversamente, per i medicinali veterinari (Direttiva 2004/28/CE) quando il rischio ambientale è inaccettabile e la gestione del rischio non è possibile, l'autorizzazione all'immissione in commercio non viene concessa [24].

Una direttiva del 2010, la 84/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio stabilisce che "L'inquinamento delle acque e dei suoli determinato da residui farmaceutici rappresenta un problema ambientale emergente. Gli Stati membri dovrebbero prospettare misure per monitorare e valutare il rischio di effetti ambientali prodotti da detti medicinali, compresi quelli che possono avere un impatto sulla salute pubblica" [25]. Ad agosto 2013 è stato approvato il nuovo testo della normativa inerente le "Sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque". Tre farmaci (diclofenac, 17- $\beta$ estradiolo e 17- $\alpha$ etinilestradiolo) sono stati inseriti nel primo elenco di controllo di sostanze che potrebbero presentare un rischio significativo per l'ambiente acquatico o tramite esso, per le quali i dati di monitoraggio sono insufficienti. Ciò al fine di raccogliere dati che permettano di determinare delle misure appropriate per affrontare i rischi presentati da tali sostanze [26].

## Conclusioni

Quali interventi?

- un uso più corretto/razionale dei farmaci, con il coinvolgimento di operatori sanitari (medici, farmacisti) e dei cittadini;
- una migliore educazione allo smaltimento dei farmaci da parte dei cittadini;
- sistemi tecnologicamente più avanzati per la depurazione dei reflui, anche a livello ospedaliero dove l'uso dei farmaci è particolarmente elevato e vengono somministrate classi particolarmente tossiche, con l'utilizzo di ultravioletti e di processi di ossidazione per diminuire i residui farmaceutici;
- una ricerca maggiormente indirizzata verso i cosiddetti "farmaci verdi" (*benign by design*), facilmente biodegradabili nell'ambiente; la biodegradabilità di un farmaco dovrebbe essere considerata dai medici come un valore aggiunto nel momento della prescrizione ai pazienti.

C'è molto da pensare e molto da fare. Questo è un mondo in cui nuotiamo, ma del quale conosciamo molto poco!

## Bibliografia

- [1] Gore A. Moving beyond Kyoto. The New York Times 2007; Jul 1:413. Disponibile al sito: <http://www.nytimes.com/2007/07/01/opinion/01gore.html> Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [2] Kummerer K e Velo GP Workshop "Ecopharmacology" Verona, 2006.
- [3] Risultati del Progetto Ecofarmaco Verona 2012 Disponibile al sito: [http://www.farmacieverona.it/dettaglio\\_info.asp?Tipo=1&VoceT=58&VoceD=301&PercorsoBack=Tipo%3D1%26Voce%3D58](http://www.farmacieverona.it/dettaglio_info.asp?Tipo=1&VoceT=58&VoceD=301&PercorsoBack=Tipo%3D1%26Voce%3D58) Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [4] Executive Agency for Health and Consumers "Study on the environmental risks of medicinal products - Final Report" Dec. 2013 Disponibile al sito: [http://ec.europa.eu/health/human-use/environment-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/environment-medicines/index_en.htm) Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [5] Carlsson G, Örn S, Larsson DGJ. Effluent from bulk drug production is toxic to aquatic vertebrates. Environ Toxicol Chem 2009; 28:2656-2662.
- [6] Gunnarsson L, Kristiansson E, Rutgersson C et al. Pharmaceutical industry effluent diluted 1:500 affects global gene expression, cytochrome P450 1A activity, and plasma phosphate in fish. Environ Toxicol Chem 2009; 28: 2639-2647.
- [7] Modificato da Jones OA, Lester JN, Voulvoulis N. Pharmaceuticals: a threat to drinking water? Trends Biotechnol. 2005; 23(4):163-7.
- [8] Direction Générale de la Santé (France) Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'Eau (PNRM), 2011 May 30. Disponibile al sito: <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015.html> Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [9] Comunicazione della Commissione Europea sul ricorso al principio di precauzione, punto 3; 2 febbraio 2000 Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex:52000DC0001> Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [10] Oldenkamp R, Huijbregts MAJ, Hollander A et al. Spatially explicit prioritization of human antibiotics and antineoplastics in Europe. Environ Intl 2013; 51:13-26.

- [11] Edwards IR, Hugman B, Lindquist M, Velo GP et al. Erice Statement 2009: communication, medicines and patient safety. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(2): 207-8.
- [12] Progetto Pharms – valutazione del rischio ecologico e sulla salute umana della presenza di antibiotici e antitumorali nell'ambiente. Disponibile al sito: <http://www.pharmas-eu.net/> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [13] Hazardous substances in Europe's fresh and marine waters - An overview. European Environment Agency Technical report 2011; 8.
- [14] Richman C, Castensson S. Impact of waste pharmaceuticals: an environmental hazard or "greenwash"? *The Pharmaceutical Journal* 2008; Vol. 280, 335-342.
- [15] Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH et al. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *PNAS* 2007; 104(21):8897-8901.
- [16] Guillette LJ Jr, Pickford DB, Crain DA et al. Reduction in penis size and plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *General and Comparative Endocrinology* 1996; 101, 32-42.
- [17] Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004; 427: 630-633.
- [18] Margel D, Fleshner NE. Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study. *BMJ Open* 2011; Disponibile al sito: <http://bmjopen.bmj.com/content/1/2/e000311.full> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [19] Direttiva 97/6/CE della Commissione del 30 gennaio 1997 che modifica la direttiva 70/524/CEE del Consiglio relativa agli additivi nell'alimentazione degli animali. *Gazzetta ufficiale* 05/02/1997; n. L 35 :11-13. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31997L0006> Ultimo accesso 13 luglio 2015.
- [20] Sørum M, Johnsen PJ, Aasnes B et al. Prevalence, persistence, and molecular characterization of glycopeptide-resistant enterococci in Norwegian poultry and poultry farmers 3 to 8 years after the ban on avoparcin. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72(1):516-521.
- [21] Verner-Jeffreys DW, Welch TJ, Schwarz T et al. High prevalence of multidrug-tolerant bacteria and associated antimicrobial resistance genes isolated from ornamental fish and their carriage water. *PLoS ONE* 2009;4(12):e8388. Disponibile al sito: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008388> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [22] Musto J, Kirk M, Lightfoot D et al. Multi-drug resistant *Salmonella* Java infections acquired from tropical fish aquariums. *Commun Dis Intell* 2006; 30(2)222-227.
- [23] Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta ufficiale* 30/04/2004; n. L 136:34-57. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0027> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [24] Direttiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/82/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari. *Gazzetta ufficiale* 30/04/2004; n. L 136:58 -84. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX:32004L0028> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [25] Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/ce recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale* 31/12/2010; L 348:74-99 Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1436776435438&uri=CELEX:32010L0084> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [26] Direttiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 agosto 2013 che modifica le direttive 2000/60/CE e 2008/105/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque *Gazzetta Ufficiale* 24/08/2013; L 226: 1-17. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex:32013L0039> Ultimo accesso 12 luglio 2015.

# PCSK9: PUNTO DELLA SITUAZIONE E PROSPETTIVE CLINICHE

## PCSK9: present and future clinical perspectives

Gloria Balzarotti<sup>1</sup>, Gianpaolo Tibolla<sup>1,2</sup>, Alberico Luigi Catapano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

<sup>2</sup>I.R.C.C.S. Multimedica, Sesto S. Giovanni (MI)

### Keywords

PCSK9  
Cholesterol  
Monoclonal antibodies  
Low Density Lipoprotein  
(LDL)  
LDL receptor

### Abstract

Since PCSK9 was discovered as a protein involved in hepatic low-density lipoprotein receptor (LDLR) degradation and LDL cholesterol (LDL-C) metabolism, different pharmacological approaches to inhibit this protein and lower plasma LDL-C have been developed in a very short time. This rapid evolution represents an excellent example of integration of genetics, pre-clinical and clinical research. Of note, several monoclonal antibodies (mAbs), able to bind the circulating PCSK9 and inhibit the PCSK9 mediated hepatic LDLR degradation, increase LDL-C clearance and lower plasma LDL-C up to 60% in different hypercholesterolemia patients. In this review, we will summarize the results of the phase III clinical studies that evaluated anti PCSK9 mAbs, with emphasis on the possible clinical perspectives opened by these agents that, according to the results of large cardiovascular outcome studies, could be the first significant breakthrough in cholesterol management of the post-statin era.

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano ad oggi la principale causa di mortalità nei paesi occidentali industrializzati e i livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) rappresentano uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato infatti che, indipendentemente dal tipo di paziente e dal valore basale di LDL-C, la riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C si associa linearmente alla riduzione del rischio cardiovascolare [1].

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia genetica caratterizzata da elevati livelli plasmatici di LDL-C e aumentato rischio cardiovascolare, che si può presentare con trasmissione sia dominante (*Autosomal Dominant Hypercholesterolemia*, ADH) che recessiva (*Autosomal recessive hypercholesterolemia*, ARH). Mutazioni nel gene codificante per il recettore delle LDL (LDL-R) sono responsabili di circa l'80% dei casi di ADH, ma questa patologia può essere associata anche a mutazioni a carico del gene che codifica per l'apolipoproteina B (ApoB), con la sintesi di ApoB non in grado di legare il LDLR, o a mutazioni del gene codificante per PCSK9 associate con un guadagno di funzione della proteina, scoperta inizialmente come *neural apoptosis regulated convertase 1* (NARC-1) [2]. Nel 2003 sono state individuate due mutazioni a carico di PCSK9 associate ad ADH in due famiglie francesi, in cui erano state precedentemente escluse mutazioni nei geni comunemente associati alla patologia (LDLR e apoB). Questa scoperta ha determinato un crescente interesse nei confronti di PCSK9, permettendo di individuare il ruolo chiave di questa proteina nel metabolismo del colesterolo [3].

PCSK9, enzima della classe delle proteasi, viene sintetizzato sotto forma di zimogeno solubile e trasformato in proproteina convertasi in seguito a un processo auto-catalitico a livello del reticolo endoplasmatico. Giunto a maturazione, PCSK9 viene secreto nel circolo sanguigno, dove lega il recettore delle LDL nella sua porzione extra-cellulare e ne promuove la degradazione nei lisosomi, impedendone il riciclo sulla membrana dell'epatocita.

Corrispondenza: Gianpaolo Tibolla. Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, - 20133 Milano. E-mail: gianpaolo.tibolla@unimi.it

La capacità di PCSK9 di regolare i livelli plasmatici di LDL-C attraverso la degradazione del recettore può essere alterata dalla presenza di diverse mutazioni geniche localizzate prevalentemente nelle regioni tradotte [4]. Nello specifico, le mutazioni a carico del gene codificante per PCSK9 possono essere classificate come:

- mutazioni con perdita di funzione di PCSK9 (LOF-*Loss of function*), associate a una riduzione dei livelli di LDL-C plasmatico e ipocolesterolemia;
- mutazioni con guadagno di funzione di PCSK9 (GOF-*Gain of function*), che determinano un incremento di LDL-C e conseguente ipercolesterolemia.

In particolare, l'osservazione che deficit genetici di PCSK9 sono associati a ridotti livelli di LDL-C ha portato allo sviluppo di diverse strategie volte all'inibizione farmacologica di questa proteina, quali anticorpi monoclonali umanizzati, *gene silencing* e piccoli peptidi inibitori [2]. Attualmente l'approccio più avanzato da un punto di vista clinico è rappresentato dagli anticorpi monoclonali (mAbs), la cui azione si traduce in una maggiore espressione del LDLR a livello epatico e in un conseguente effetto ipolipemizzante, ascrivibile prevalentemente ad una diminuzione della colesterolemia LDL ma che si esplica anche con una riduzione dei livelli di lipoproteina (a) e di trigliceridi. In questa review in particolare verranno presi in esame i tre anticorpi monoclonali in fase avanzata di sperimentazione clinica (alirocumab, evolocumab e bococizumab), valutando i risultati ad oggi disponibili e le prospettive future [5].

## Alirocumab

Alirocumab (SAR236553/REGN727\_Sanofi/Regeneron) è attualmente in valutazione all'interno del programma di sperimentazione clinica di fase III ODISSEY, il quale comprende 12 trial clinici di fase III in cui è previsto l'arruolamento di un totale di 23.000 pazienti (**Tabella 1**). Con la sola eccezione dello studio ODISSEY OUTCOMES, tutti gli altri studi hanno finito la fase di arruolamento.

ODISSEY OUTCOMES è uno studio mirato alla caratterizzazione dell'efficacia di alirocumab nel diminuire l'incidenza di eventi cardiovascolari (end point composito comprendente morte per malattia coronarica, infarto del miocardio non fatale, ictus fatale e non fatale e angina instabile con conseguente ospedalizzazione) in pazienti con recente sindrome coronarica acuta trattati con alirocumab e statina vs pazienti trattati con la sola statina [6].

ODISSEY MONO è stato il primo studio di fase III ad investigare l'efficacia nel ridurre i livelli di LDL-C di 24 settimane di trattamento con alirocumab rispetto a ezetimibe [7]. Sono stati reclutati un totale di 103 soggetti con ipercolesterolemia e moderata malattia cardiovascolare su base aterosclerotica, di cui 88 hanno completato il periodo di trattamento previsto. I risultati mostrano come alirocumab si associ ad una riduzione di LDL-C del 47% rispetto ad una riduzione del 16% ottenuta con ezetimibe ( $p < 0,0001$ ), senza differenze significative negli eventi avversi osservati nei due gruppi sperimentali.

In pazienti con ipercolesterolemia familiare, nonostante l'utilizzo di statine alle massime dosi tollerate, come monoterapia o in combinazione con altri agenti ipolipemizzanti come ezetimibe, fibrati e resine, spesso non vengono raggiunti i livelli desiderabili di LDL-C; questi soggetti rappresentano una categoria a rischio cardiovascolare molto alto, dove il raggiungimento di livelli di LDL-C  $< 70$  mg/dL o alternativamente una riduzione dei livelli di LDL-C del 50% rispetto ai livelli di partenza, rappresenta il goal terapeutico ottimale [8, 9]. Gli studi ODISSEY FH I e ODISSEY FH II hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigoti (HeFH) che non raggiungevano i livelli desiderabili di LDL-C dopo terapia con statina alla massima dose tollerata con o senza associazione con altre terapie ipolipemizzanti. Pazienti affetti da HeFH sono stati randomizzati in due gruppi uno di trattamento ogni 2 settimane (Q2W) ( $n=490$ ) con alirocumab 75 mg sottocute e con placebo sottocute ( $n=245$ ). In tutto sono stati randomizzati 735 pazienti con un'età media di 52 anni e LDL-C di 145 mg/dL. In entrambi gli studi il trattamento con alirocumab dopo 24 settimane ha ridotto i livelli di LDL-C del 49% (paragonato ad una riduzione del 9% e del 3% nei gruppo placebo dello studio ODISSEY FH I e ODISSEY FH II rispettivamente;  $p < 0,0001$  per entrambi), con necessità di aumento del dosaggio nel 43,4% dei partecipanti nello studio ODISSEY FH I e il mantenimento

Tabella 1 ODYSSEY Program

Studio	Codice NCT	Popolazione in studio	Durata	End point primario	IMP	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
ODYSSEY CHOICE I	NCT011926782	Ipercolesterolemia primaria	56 settimane	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane, con o senza statine	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo	Età $\geq$ 18 anni LDL-C $\geq$ 70mg/dl e rischio cardiovascolare molto elevato O LDL-C $>$ 100mg/dl e rischio cardiovascolare moderato o elevato	MI, UA, PCI, CABG, aritmia cardiaca non controllata, TIA, rivascolarizzazione carotidea, interventi di chirurgia vascolare nei 3 mesi precedenti la randomizzazione Positività HIV Pazienti considerati inappropriati
ODYSSEY CHOICE II	NCT02023879	Ipercolesterolemia primaria non in terapia con statine	24 settimane, trattamento open-label opzionale	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo	Ipercolesterolemia primaria non adeguatamente controllata con terapia ipolipemizzante (non statinica) o dieta	LDL-C $\geq$ 70mg/dl e rischio cardiovascolare molto elevato in pazienti intolleranti alle statine LDL-C $\geq$ 100mg/dl e rischio cardiovascolare moderato o elevato LDL-C $\geq$ 160mg/dl se sottoposti solamente a dieta o a terapia ipolipemizzante (non statinica)
ODYSSEY OLE	NCT001954394	Ipercolesterolemia con terapia ipolipemizzante in corso	120 settimane	Valutazione dei parametri di sicurezza	Alirocumab (SAR236553/REGN727)	Età $\geq$ 18 anni Pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote che hanno completato uno dei seguenti studi: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH o ODYSSEY LONG TERM	Deviazioni o discontinuità di trattamento nei protocolli precedenti
ODYSSEY LONG TERM	NCT01507831	Ipercolesterolemia, rischio cardiovascolare elevato in terapia ipolipemizzante non ottimale	86 settimane	Valutazione dei parametri di sicurezza e tollerabilità	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo	Età $\geq$ 18 anni Terapia ipolipemizzante non ottimale Pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote con o senza CHD documentata o rischio equivalente Pazienti con ipercolesterolemia con CHD documentata o rischio equivalente	LDL-C $<$ 70mg/dl TG $>$ 400mg/dl
ODYSSEY COMBO I	NCT01644175	Ipercolesterolemia, rischio cardiovascolare elevato in terapia statinica (massima dose tollerata) con o senza altre terapie ipolipemizzanti	52 settimane	Efficacia e sicurezza	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo (terapia statinica $\pm$ terapia ipolipemizzante)	Età $\geq$ 18 anni Terapia statinica (massima dose tollerata) con o senza altre terapie ipolipemizzanti non ottimale Pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote con CHD documentata o rischio equivalente	Pazienti senza CHD documentata o rischio equivalente LDL-C $<$ 70mg/dl e storia documentata di CVD LDL-C $<$ 100mg/dl senza storia documentata di CVD TG $>$ 400mg/dl

Tabella 1 ODYSSEY Program - Continua

Studio	Codice NCT	Popolazione in studio	Durata	End point primario	IMP	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
ODYSSEY COMBO II	NCT01644188	Ipercolesterolemia, rischio cardiovascolare elevato in terapia statinica (massima dose tollerata)	104 settimane	Efficacia e sicurezza	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Ezetimibe Terapia statinica	Età ≥ 18 anni Terapia statinica (massima dose tollerata) non ottimale Pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote con CHD documentata o rischio equivalente	Pazienti senza CHD documentata o rischio equivalente LDL-C < 70mg/dl e storia documentata di CVD LDL-C < 100mg/dl senza storia documentata di CVD TG > 400mg/dl
ODYSSEY FH I	NCT01623115	Ipercolesterolemia familiare eterozigote in terapia ipolipemizzante non ottimale	24 settimane	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo	Età ≥ 18 anni Terapia ipolipemizzante non ottimale Pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote	LDL-C < 70mg/dl e CVD LDL-C < 100mg/dl senza CVD TG > 400mg/dl Storia familiare di ipercolesterolemia omozigote
ODYSSEY FH II	NCT01709500	Ipercolesterolemia familiare eterozigote in terapia ipolipemizzante non ottimale	24 settimane	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo (baseline atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina)	Età ≥ 18 anni Terapia ipolipemizzante non ottimale Pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote	LDL-C < 70mg/dl e CVD LDL-C < 100mg/dl senza CVD TG > 400mg/dl Storia familiare di ipercolesterolemia omozigote
ODYSSEY HIGH FH	NCT01617655	Ipercolesterolemia familiare eterozigote in terapia ipolipemizzante non ottimale	52-78 settimane	Efficacia e sicurezza	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo	Età ≥ 18 anni Terapia ipolipemizzante non ottimale Pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote	LDL-C < 160mg/dl e CVD TG > 400mg/dl Storia familiare di ipercolesterolemia omozigote
ODYSSEY OUTCOMES	NCT01663402	Pazienti dopo ACS	64 mesi	Tempo dalla randomizzazione a uno dei seguenti eventi: CHD, morte, MI non fatale, ictus fatale e non fatale, UA con ospedalizzazione	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Placebo	Età ≥ 40 anni Evento ACS nelle 52 settimane precedenti la randomizzazione LDL-C ≥ 70mg/dl	Età < 40 anni Evento ACS > 52 settimane dalla randomizzazione LDL-C preferibilmente < 70mg/dl in seguito a dieta e trattamento farmacologico controllati
ODYSSEY MONO	NCT01644474	Ipercolesterolemia	24 settimane	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Ezetimibe	Età ≥ 18 anni Pazienti con ipercolesterolemia	LDL-C < 100mg/dl o > 190mg/dl TG > 400mg/dl Storia familiare di ipercolesterolemia (omozigote o eterozigote)

Tabella 1 ODISSEY Program - Continua

Studio	Codice NCT	Popolazione in studio	Durata	End point primario	IMP	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
ODYSSEY ALTERNATIVE	NCT01709513	Ipercolesterolemia primaria, rischio cardiovascolare moderato, alto o molto alto, intolleranza alle statine	24 settimane	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Ezetimibe Placebo	Età ≥ 18 anni Pazienti con ipercolesterolemia primaria, rischio cardiovascolare moderato, alto o molto alto, intolleranza alle statine	LDL-C < 70mg/dl e rischio cardiovascolare molto elevato LDL-C < 100mg/dl e rischio cardiovascolare elevato o moderato
ODYSSEY OPTIONS I	NCT01730040	Ipercolesterolemia, rischio cardiovascolare elevato con terapia ipolipemizzante in corso	24 settimane	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Ezetimibe (baseline atorvastatina o passaggio a rosuvastatina)	LDL-C ≥ 70mg/dl con CVD documentata, in terapia con atorvastatina OR non ottimale	LDL-C ≥ 100mg/dl a alto rischio cardiovascolare, in terapia non ottimale con atorvastatina LDL-C > 250mg/dl LDL-C < 70mg/dl e storia di CVD LDL-C < 100mg/dl senza storia di CVD, ma con altri fattori di rischio TG > 400mg/dl Ipercolesterolemia familiare omozigote Terapia con ezetimibe o con ipolipemizzanti diversi da atorvastatina
ODYSSEY OPTIONS II	NCT01730053	Ipercolesterolemia, rischio cardiovascolare elevato con terapia ipolipemizzante in corso	24 settimane	Variazione percentuale di LDL-C basale a 24 settimane	Alirocumab (SAR236553/REGN727) Ezetimibe (baseline osuvastatina)	LDL-C ≥ 70mg/dl, in terapia non ottimale con rosuvastatina LDL-C ≥ 100mg/dl, in terapia non ottimale con rosuvastatina e terapie ipolipemizzanti prima della visita di screening	LDL-C < 70mg/dl e storia di CVD LDL-C < 100mg/dl senza storia di CVD, ma con altri fattori di rischio TG > 400mg/dl Ipercolesterolemia familiare omozigote, MI, UA con ospedalizzazione, PCI, CABG, aritmia cardiaca non controllata, stroke, TIA, rivascolarizzazione carotidea, interventi di chirurgia vascolari nei 3 mesi precedenti la visita di screening Presenza di patologie endocrine

IMP=Investigational Medicine Product; ATP=Adult Treatment Panel; CABG=bypass aorto-coronario; CHD=malattia coronarica cardiaca; CHD=malattia coronarica cardiaca; HDL-C=colesterolo HDL; LAD=arteria discendente anteriore; LDL-C=colesterolo LDL; LVEF=frazione di eiezione del ventricolo sinistro; MI=infarto del miocardio; NCEP=National Cholesterol Education Program; NYHA=New York Heart Association; PAV=percentuale del volume dell'arteria; PCI=intervento coronarico percutaneo; TE-SAE=treatment-emergent serious adverse events; TIA=attacco ischemico transitorio; TG=trigliceridi; UA=angina instabile

della riduzione dei livelli di LDL-C per tutta la durata dei trial (52 settimane). Il dato sorprendente riguarda soprattutto la percentuale di pazienti in grado di raggiungere i livelli target di LDL-C: 72% vs 2% e 81 vs 11% nello studio ODISSEY FH I e nello studio ODISSEY FH II rispettivamente. Lo studio ODISSEY HIGH FH ha invece valutato l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in pazienti con FH severa [10, 11]. Nello studio sono stati reclutati 107 pazienti, la metà con storia personale di malattia coronarica, con un valore medio di LDL-C plasmatico di 160 mg/dL, nonostante concomitante terapia con la massima dose di agenti ipolipemizzanti tollerata (80% in trattamento con statina ad alte dosi e 27% in trattamento con ezetimibe). Il trattamento con alirocumab ha ridotto i livelli di LDL-C del 46% dopo 24 settimane (paragonato ad una riduzione del 11% nel gruppo placebo;  $p < 0,0001$ ), riduzione mantenuta durante le 52 settimane di trattamento. Anche in questo caso il trattamento con alirocumab ha significativamente aumentato la percentuale di pazienti a target; 57% vs 11% e 32% vs 3% hanno raggiunto livelli di colesterolo  $< 100$ mg/dL e  $< 70$ mg/dL rispettivamente ( $p < 0,0001$  per entrambi). In tutti gli studi sopra citati in pazienti HeFH, il trattamento con alirocumab si è dimostrato sicuro e ben tollerato, con una bassa incidenza di eventi collaterali non gravi, per lo più reazioni localizzate nel sito di iniezione, dimostrando come il trattamento sperimentale con alirocumab faciliti, in modo sicuro, il raggiungimento dei goal terapeutici di LDL-C in questa classe di pazienti a rischio molto alto. Lo studio ODISSEY LONG TERM ha invece valutato la tollerabilità e l'efficacia di alirocumab vs placebo in 2341 pazienti con alto rischio di patologia cardiovascolare su base aterosclerotica [12], in trattamento con la massima dose di statina tollerata con o senza associazione con altri agenti ipolipemizzanti e un valore di LDL-C  $> 70$  mg/dL. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco al trattamento con alirocumab 150 mg ( $n=1553$ ) o placebo ( $n=788$ ) per via sottocutanea ogni due settimane. Il trattamento con alirocumab ha ridotto i livelli di LDL-C del 61% dopo 52 settimane di trattamento, con una percentuale di pazienti a target pari all'81%. Un'analisi *post-hoc* mirata a valutare l'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari ha mostrato poi come l'incidenza di eventi fosse ridotta del 54% nel gruppo trattato con alirocumab vs placebo (HR 0,46; IC 95% 0,26-0,82;  $p < 0,01$ ). L'efficacia è stata poi valutata in diversi sottogruppi dello studio, con risultati comparabili indipendentemente da sesso, età, indice di massa corporea e diagnosi di HeFH, diabete o malattia renale. Aspetto rilevante è che una significativa percentuale di pazienti hanno raggiunto livelli di LDL-C  $< 25$  mg/dL, senza differenza nell'incidenza di eventi avversi emergenti collegati alla terapia [13].

Nello studio ODISSEY ALTERNATIVE sono stati invece reclutati pazienti con intolleranza alle statine, valutata come storia clinica di intolleranza ad almeno due statine di cui almeno una alla dose più bassa, un gruppo di pazienti dove mancano dati robusti e raccolti in un ampio numero di soggetti da trial clinici con farmaci ipolipemizzanti [14, 15]. Sono stati reclutati nello studio 361 soggetti; di questi 47 sono stati esclusi durante la fase di *run-in* (4 settimane) con placebo, di cui 25 per effetti collaterali di natura muscolo-scheletrica. I rimanenti 314 soggetti sono stati randomizzati in tre gruppi sperimentali: alirocumab 75 mg/150 mg (aumento della dose dopo valutazione dei livelli di LDL-C alla ottava settimana di trattamento) per via sottocutanea ogni due settimane e placebo per via orale una volta al dì, oppure atorvastatina 20 mg (*statin rechallenge*) o ezetimibe una volta al dì e placebo per via sottocutanea ogni due settimane. L'incidenza di effetti collaterali è risultata simile nel gruppo in trattamento con alirocumab rispetto a quello con atorvastatina e il 60% dei pazienti con storia di intolleranza ha tollerato il trattamento con atorvastatina 20 mg. Da rimarcare il fatto che l'incidenza di mialgia è stata decisamente più bassa in pazienti trattati con alirocumab nella seconda fase open-label del trial rispetto a quella osservata nella fase iniziale di somministrazione in doppio cieco (4% vs 25%). Negli studi ODISSEY OPTIONS I e II è stata invece testata in pazienti ad alto rischio cardiovascolare l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in combinazione con atorvastatina (atorvastatina 20-40 mg, ODISSEY OPTIONS I) e rosuvastatina (rosuvastatina 10-20 mg, ODISSEY OPTIONS II) rispetto all'associazione con ezetimibe, al trattamento con una dose doppia di statina o, solo nel caso dello studio ODISSEY OPTIONS I, al cambio da terapia con atorvastatina 40 mg a rosuvastatina 40 mg [16]. Nello studio ODISSEY OPTIONS I sono stati reclutati 345 soggetti in trattamento con atorvastatina 20-40 mg; l'aggiunta di alirocumab ha diminuito i livelli di

LDL-C del 44% in soggetti in terapia con atorvastatina 20 mg e del 54% in soggetti in terapia con atorvastatina 40 mg, riduzioni significativamente maggiori rispetto agli altri tre gruppi sperimentali considerati (21% 23% per il gruppo in terapia di associazione con ezetimibe, 5% e 4,8% per il gruppo in cui è stata raddoppiata la dose di statina e 21% per il gruppo in cui si è cambiata terapia da atorvastatina 40 mg a rosuvastatina 40 mg,  $p=0,01$  per tutti). Nello studio ODISSEY OPTIONS II l'aggiunta di aliocumab ha significativamente diminuito i livelli di LDL-C del 51% e del 36% in soggetti in terapia con rosuvastatina 10 mg e 20 mg rispettivamente, rispetto al gruppo in terapia di associazione con ezetimibe dove sono state osservate riduzioni dei livelli di LDL-C pari al 14% e all'11% ( $p=0,0125$ ); mentre non sono state osservate differenze significative rispetto al gruppo passato da un trattamento con rosuvastatina 20 mg a rosuvastatina 40 mg. Il 60% dei pazienti trattati con aliocumab ha raggiunto livelli di LDL-C < 70mg/dL, rispetto al 43% nel gruppo trattato con ezetimibe e il 31% nel gruppo trattato con dose doppia di rosuvastatina. Sia gli studi ODISSEY FH che gli studi ODISSEY OPTIONS mostrano come il trattamento con aliocumab aiuti il raggiungimento del goal terapeutico di LDL-C in pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto.

Nello studio ODISSEY COMBO I e II è stata invece valutata la tollerabilità e l'efficacia di aliocumab in associazione alla massima dose tollerata di statina, in presenza o assenza di altri farmaci ipolipemizzanti, in 966 soggetti ad alto rischio cardiovascolare [17]. Nello studio ODISSEY COMBO I sono stati reclutati 316 soggetti ad alto rischio con livelli medi di LDL-C di 97 mg/dL, randomizzati in due gruppi: uno trattato con placebo ( $n=107$ ) e un gruppo sperimentale trattato con aliocumab 75/150 mg ogni due settimane per 52 settimane ( $n=209$ ) [18]. I livelli di LDL-C sono stati ridotti del 48% dal trattamento con aliocumab a 24 settimane e del 42% a 52 settimane, e complessivamente il 75% dei soggetti trattati con aliocumab ha raggiunto livelli di LDL-C <70 mg/dL alla ventiquattresima settimana. Nello studio ODISSEY COMBO II sono stati invece reclutati 720 pazienti con elevati livelli di LDL-C nonostante terapia con la massima dose tollerata di statina [19] patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, uno trattato con ezetimibe 10 mg ( $n=241$ ) e un gruppo sperimentale trattato con aliocumab 75/150 mg ogni due settimane per 104 settimane ( $n=479$ ). Alla ventiquattresima settimana è stata osservata una riduzione del 51% dei livelli di LDL-C nei pazienti trattati con aliocumab rispetto ad una riduzione del 30% in pazienti trattati con ezetimibe; mentre la percentuale di pazienti con livelli di LDL-C <70 mg/dL è risultata essere pari al 77% e al 46% rispettivamente, con il 60% dei pazienti trattati con aliocumab aventi livelli di LDL-C <50mg/dL. In entrambi i trial non sono state riscontrate differenze nell'incidenza di eventi avversi dipendenti dal trattamento con aliocumab. Un riassunto dei risultati ottenuti negli studi clinici di fase III con aliocumab è mostrato in **Tabella 2**.

**Tabella 2** Risultati dei trials clinici di fase III con aliocumab

Studio	Popolazione	Durata	% riduzione LDL-C		P value
			Aliocumab	Trattamento di confronto	
MONO	Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare moderato	24 settimane	47 %	16 % (ezetimibe)	$p<0,0001$
FH I	HeFH	24 settimane	49 %	9 % (placebo)	$p<0,0001$
FH II	HeFH	24 settimane	49 %	3 % (placebo)	$p<0,0001$
HIGH FH	HeFH	24 settimane	46 %	7 % (placebo)	$p<0,0001$
LONG TERM	Rischio cardiovascolare alto ASCVD/HeFH	52 settimane	57 %	+4 (placebo)	$p<0,0001$
ALTERNATIVE	Rischio cardiovascolare alto e intolleranza ad almeno due statine	24 settimane	45 %	15 % (ezetimibe)	$p<0,0001$
OPTIONS I	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	44-54 %	21-23 % (ezetimibe) 5% (doppia dose di statina) 21% (cambio di statina)	$p=0,01$
OPTIONS II	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	35-51 %	11-14 % (ezetimibe) 16% (doppia dose di statina)	$p=0,0125$
COMBO I	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	48 %	2% (placebo)	$p<0,0001$
COMBO II	Rischio cardiovascolare alto	24 settimane	51 %	21% (ezetimibe)	$p<0,0001$

LDL-C=colesterolo LDL, FH=ipercolesterolemia familiare, HeFH=ipercolesterolemia familiare eterozigote

## Evolocumab

Evolocumab (AMG145\_Amgen) è attualmente in valutazione all'interno del programma di sperimentazione clinica di fase II/III PROFICIO (*Program to Reduce LDL-C and cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In different pOpulations*, **Tabella 3**). In totale il programma include 20 trial clinici, di cui 14 di fase III, in cui viene valutata l'efficacia e la sicurezza di evolocumab somministrato ogni due settimane o una volta al mese in combinazione con altri agenti ipolipemizzanti o in monoterapia nelle seguenti popolazioni:

- In combinazione con statine in pazienti con ipercolesterolemia (LAPLACE-2 e YUKAWA-2).
- In pazienti ipercolesterolemici intolleranti alle statine (GAUSS2/GAUSS3).
- In pazienti ipercolesterolemici come monoterapia (MENDEL-2).
- In pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare sia nella forma eterozigote (RUTHERFORD-2 e TAUSSIG) che omozigote (TESLA e TAUSSIG).

Cinque studi forniranno poi dati sulla sicurezza e l'efficacia della somministrazione di evolocumab a lungo termine, tra questi in particolare lo studio FOURIER (*Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk*) valuterà come il trattamento con evolocumab in associazione con statina rispetto al trattamento con statina e placebo riduca l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (n=22.500). L'end point primario dello studio è l'incidenza di eventi cardiovascolari definiti come morte per malattia cardiovascolare o come infarto del miocardio, ospedalizzazione per angina instabile, ictus e intervento di riperfusione coronarica.

Lo studio MENDEL-2 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di evolocumab come monoterapia in una popolazione (n=615) a basso rischio con valori medi di LDL-C pari a 140 mg/dL, senza precedente terapia ipolipemizzante [20]. Il trattamento con evolocumab ha ridotto i livelli di LDL-C del 57% e del 56% nei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente una somministrazione del farmaco ogni due settimane e ogni mese (paragonato ad una riduzione del 18% e del 19% nel gruppo trattato con ezetimibe e placebo). In entrambi i casi il trattamento con alirocumab ha significativamente aumentato la percentuale di pazienti che hanno raggiunto livelli di LDL-C <70mg/dL (69% e 72% rispetto al trattamento con ezetimibe e placebo, 2% e 1%). Nello studio DESCARTES sono stati invece reclutati pazienti con LDL-C >75 mg/dL caratterizzati da diversi livelli di rischio cardiovascolare (n=901), successivamente randomizzati (2:1) in due gruppi: il primo trattato con evolocumab 420 mg una volta al mese e il secondo trattato con placebo [21]. Un totale di 800 soggetti ha completato lo studio a 52 settimane e i risultati mostrano una riduzione del 57% associata al trattamento con evolocumab, con una percentuale di soggetti con LDL-C <70 mg/dL pari all'82%. In entrambi gli studi non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi.

Lo studio LAPLACE-2 ha comparato la sicurezza e l'efficacia di evolocumab in pazienti ipercolesterolemici, in associazione con terapia con statina ad alta o moderata potenza [22]. Sono stati randomizzati 1899 pazienti in cinque gruppi di terapia con statine: due gruppi in terapia con statine ad alta potenza (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg) e tre gruppi in terapia con statine a bassa potenza (simvastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg o rosuvastatina 5 mg). I pazienti sono stati poi ulteriormente randomizzati in tre gruppi: il primo in trattamento con evolocumab e placebo (n=1117), il secondo in trattamento con ezetimibe e placebo (n=221) e il terzo con solo placebo (n=558). In tutti i gruppi di trattamento con evolocumab sono state osservate riduzioni significative dei livelli plasmatici di LDL-C rispetto ai gruppi trattati con placebo (riduzioni dal 63% al 75% rispetto a riduzioni dal 19% al 32% osservate nei gruppi trattati con ezetimibe). Globalmente i risultati dello studio LAPLACE-2 mostrano come il trattamento con evolocumab in aggiunta alla terapia con statine riduca significativamente i livelli di LDL-C indipendentemente dal tipo e dal dosaggio di statina utilizzati. Nello studio GAUSS-2 si è invece valutata la sicurezza e l'efficacia di evolocumab 140 mg somministrato ogni due settimane o di evolocumab 420 mg somministrato con cadenza mensile in pazienti intolleranti alle statine [23]. Sono stati reclutati nello specifico pazienti ipercolesterolemici con documentata intolleranza ad almeno due

statine, con una popolazione finale comprendente il 50% di soggetti intolleranti a tre statine e il 22% dei soggetti intollerante a quattro o più statine. I pazienti sono stati quindi trattati con evolocumab o ezetimibe e i risultati mostrano come il trattamento con evolocumab si associ ad una maggiore riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C (56% rispetto a 18% nel gruppo trattato con ezetimibe). Aspetto interessante è l'incidenza di mialgia, che è risultata significativamente più elevata nel gruppo trattato con ezetimibe (18%) rispetto al gruppo trattato con evolocumab (8%), a suggerire che la comparsa di sintomatologia muscolo-scheletrica non è correlata all'efficacia con cui si abbassano i livelli plasmatici di LDL-C.

Nello studio RUTHERFORD-2, 331 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e con livelli di LDL-C >100 mg/dL [24] nonostante concomitante terapia con statina ed ezetimibe sono stati randomizzati in quattro gruppi di trattamento: il primo trattato con evolocumab 140 mg somministrato ogni due settimane e il secondo trattato con evolocumab 420 mg somministrato ogni mese, paragonati ai rispettivi gruppi trattati con placebo. Entrambi i regimi terapeutici si sono dimostrati efficaci nel diminuire i livelli di LDL-C (61% e 56% rispettivamente nel gruppo trattato con evolocumab 140 mg somministrato ogni due settimane e nel gruppo trattato con evolocumab 420 mg somministrato ogni mese). L'efficacia di evolocumab è stata anche valutata nello studio TESLA part B in 50 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare nella forma omozigote (45% di soggetti omozigoti e 47% di soggetti compound) [25], in terapia con statina (100%) ed ezetimibe (91%). I risultati, come atteso dalla farmacodinamica del composto, mostrano come l'inibizione di PCSK9 sia in grado di abbassare i livelli di LDL-C in modo dipendente dal tipo di mutazione. Nello specifico in pazienti con mutazioni associate a completa assenza di attività del recettore sono state osservate riduzioni significativamente minori dei livelli di LDL-C rispetto a pazienti con mutazioni associate con una perdita parziale dell'attività del recettore (-21% contro -41%). Inoltre in un paziente con due mutazioni associate con perdita completa di attività recettoriale e in un paziente affetto da ipercolesterolemia familiare recessiva non sono state riscontrate riduzioni significative dei livelli di LDL-C, suggerendo che l'attività recettoriale è un requisito fondamentale per l'efficacia terapeutica degli anticorpi monoclonali antiPCSK9. Un riassunto dei risultati ottenuti negli studi clinici di fase III con evolocumab è mostrato in **Tabella 4**.

## Bococizumab

Bococizumab (RN316\_Pfizer) è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legare ed inibire PCSK9, la cui efficacia e sicurezza è stata investigata in studi clinici di fase I e di fase II [26]. Bococizumab è attualmente in fase III di sperimentazione clinica all'interno del programma SPIRE, che comprende 5 studi di intervento di fase III tra cui SPIRE-HF, SPIRE-HR, SPIRE-LDL e due studi SPIRE-1 e SPIRE-2 mirati allo studio dell'efficacia di bococizumab nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Ad oggi sono disponibili dati degli studi di fase I e di fase II. Gumbiner et al. hanno presentato i risultati di due studi clinici di fase II nei quali sono stati trattati pazienti ipercolesterolemici (LDL-C  $\geq$ 100 mg/dL e concomitante terapia con statina alla massima dose tollerata) per 12 o 20 settimane con bococizumab una volta al mese per via sottocutanea ai seguenti dosaggi: 0,25, 1, 3 e 6 mg/Kg [27]. I risultati mostrano come complessivamente alla quarta e alla dodicesima settimana di trattamento i livelli di LDL-C si siano significativamente ridotti, rispetto al trattamento con placebo, del 58% e del 46% nel gruppo a dosaggio 3 mg/Kg e del 80% e del 46% nel gruppo a dosaggio 6 mg/Kg. L'apparente riduzione di efficacia alla dodicesima settimana è imputabile alla decisione di interrompere il trattamento nel 30% dei soggetti in cui i livelli di LDL-C scendevano al di sotto di 25 mg/dL.

Recentemente sono stati anche pubblicati i risultati [28] del trattamento con bococizumab per 24 settimane a diversi dosaggi e posologia (50 mg, 100 mg e 150 mg sottocute ogni due settimane e 200 mg e 300 mg sottocute ogni mese) in pazienti ipercolesterolemici in terapia con statine e LDL-C  $\geq$ 80mg/dL. Peculiarità di questo studio di fase 2b è stata la decisione di ridurre il dosaggio in quei pazienti in cui i livelli di LDL-C scendevano al di sotto di 25 mg/dL e la predisposizione di un modello predittivo dei valori di LDL-C in assenza di riduzione della dose. I risultati mostrano

Tabella 3 PROFICIO Program - *Continua*

Studio	Codice NCT	Popolazione in studio	Durata	Endpoint primario	IMP	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
RUTHERFORD-2	NCT01763918	HeFH	12 settimane	Variazione percentuale media di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Placebo	Età 18-80 anni Diagnosi di HeFH Trattamento ipolipemizzante LDL-C $\geq$ 100mg/dl TG $\leq$ 400mg/dl	HoFH LDL o plasmaferesi NYHA III o IV Aritmia cardiaca, ipertensione, ipotiroidismo o ipertiroidismo non controllati Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato)
TAUSSIG	NCT01624142	Ipercolesterolemia per cause genetiche (es. mutazioni nel LDLR o PCSK9)	5 anni	Incidenza di eventi avversi	Evolocumab (AMG145)	Partecipazione a un protocollo precedente dello studio Diagnosi di FH (età 12-80 anni) Dieta povera di grassi e terapia ipolipemizzante ( $\geq$ 4 sett) LDL-C $\geq$ 130mg/dl (senza diagnosi di CHD) LDL-C $\geq$ 100mg/dl (con diagnosi CHD) Pazienti in aferesi TG $<$ 400mg/dl Peso corporeo $\geq$ 40kg (per età $<$ 18)	NYHA III o IV o LVEF $<$ 30% MI, UA, PCI, CABG o ictus nei precedenti 3 mesi Intervento chirurgico cardiaco o di rivascularizzazione in programma Aritmia cardiaca o ipertensione non controllata
TESLA	NCT01588496	HoFH	12 settimane	Variazione percentuale media di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Placebo	Età 12-80 anni Diagnosi di HoFH Trattamento ipolipemizzante ( $\geq$ 4 sett) LDL-C $\geq$ 130mg/dl TG $\leq$ 400mg/dl Peso corporeo $\geq$ 40kg	LDL o plasmaferesi entro 8 settimane dalle pre-randomizzazione NYHA III o IV o LVEF $<$ 30% MI, UA, PCI, CABG o ictus nei precedenti 3 mesi Intervento chirurgico cardiaco o di rivascularizzazione in programma Aritmia cardiaca o ipertensione non controllata
FOURIER	NCT01764633	Pazienti ad alto rischio cardiovascolare nonostante efficace terapia con statine	5 anni	Morte cardiovascolare	Evolocumab (AMG145) Placebo	Età 40-85 anni Storia clinica di malattia cardiovascolare LDL-C $\geq$ 70mg/d o non HDL-C $\geq$ 100mg/dl TG $\leq$ 400mg/dl	LDL o plasmaferesi NYHA III o IV o LVEF $<$ 30% Ipotiroidismo o ipotiroidismo non trattato HoFH Aritmia cardiaca o ipertensione non controllata
GLAGOV	NCT01813422	Pazienti con malattia coronarica, in terapia con statine e sottoposti ad angioplastica coronarica	78 settimane	Cambio nominale nel PAV rispetto alla baseline, determinato attraverso IVUS	Evolocumab (AMG145) Placebo	Indicazione clinica di coronarografia Trattamento ipolipemizzante LDL-C $\geq$ 80mg/dl (con o senza fattori di rischio addizionali) LDL-C $\geq$ 60- $<$ 80mg/dl (in presenza di un fattore di rischio maggiore o di 3 fattori di rischio minore) Evidenza di malattia coronarica o PCI Riduzione del diametro del lume $<$ 50% nel LAD	CABG $<$ 6 settimane NYHA III o IV o LVEF $<$ 30% Ictus emorragico TG $\geq$ 400mg/dl Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato) Disfunzione renale moderata o severa

Tabella 3 PROFICIO Program - Continua

Studio	Codice NCT	Popolazione in studio	Durata	Endpoint primario	IMP	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
YUKAWA-2	NCT019533328	Pazienti giapponesi ad alto rischio cardiovascolare, in terapia con statine	12 settimane	Variazione percentuale di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Statine Placebo	Adulti giapponesi, età 20-85 anni Trattamento ipolipemizzante ( $\geq 4$ sett) LDL-C $\geq 100$ mg/dl TG $\leq 400$ mg/dl Alto rischio di eventi cardiovascolari	NYHA III o IV Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato) Aritmia cardiaca, ipertensione, ipertiroidismo o ipotiroidismo non controllati
DESCARTES	NCT01516879	Ipercolesterolemia, ampio range di fattori di rischio cardiovascolare	52 settimane	Variazione percentuale di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Placebo (con statine di background)	LDL-C $\geq 75$ mg/dl mentre in terapia ipolipemizzante: <100mg/dl (con diagnosi di CHD o CHD equivalente) <130mg/dl (senza diagnosi di CHD o CHD equivalente) o alla massima terapia ipolipemizzante tollerate TG $\leq 400$ mg/dl	NYHA III o IV o LVEF $< 30\%$ Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato) Aritmia cardiaca o ipertensione non controllate MI, UA, PCI, CABG o ictus nei precedenti 3 mesi
LAPLACE-2	NCT01763866	Pazienti a rischio cardiovascolare, in terapia con statine	12 settimane	Variazione percentuale di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Ezetimibe Placebo (con statine di background)	Età 18-80 anni LDL-C $\geq 150$ mg/dl e nessun trattamento ipolipemizzante LDL-C $\geq 100$ mg/dl e trattamento non intensivo con statine LDL-C $\geq 80$ mg/dl e trattamento intensivo con statine TG $\leq 400$ mg/dl	Intolleranza alle statine NYHA III o IV Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato) Aritmia cardiaca, ipertensione, ipertiroidismo o ipotiroidismo non controllati
OSLER-2	NCT01854918	Pazienti con iperlipidemia e dislipidemia mista, che hanno completato un protocollo precedente dello studio	104 settimane	Incidenza di eventi avversi	Evolocumab (AMG145) Terapia standard	Completamento di un protocollo precedente dello studio con Evolocumab	TE-SAE nel protocollo precedente Condizione medica instabile Sensibilità a uno dei trattamenti Arruolamento in altri studi clinici
MENDEL-2	NCT01763827	Pazienti con ipercolesterolemia non in trattamento con statine	12 settimane	Variazione percentuale media di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Ezetimibe Placebo	Età 18-80 anni NCEP ATP III Framingham risk score $\leq 10\%$ LDL-C $\geq 100$ mg/dl e $< 190$ mg/dl TG $\leq 400$ mg/dl	Storia di malattia coronarica NYHA III o IV Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato) Aritmia cardiaca, ipertensione, ipertiroidismo o ipotiroidismo non controllati
GAUSS-2	NCT01763905	Pazienti intolleranti alla terapia con statine	12 settimane	Variazione percentuale media di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Ezetimibe Placebo	Età 18-80 anni No trattamento con statine o a bassa dose (per $\geq 4$ settimane) Storia di intolleranza alle statine (almeno 2) Livelli LDL-C non ottimali TG $\leq 400$ mg/dl	NYHA III o IV Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato) Aritmia cardiaca, ipertensione, ipertiroidismo o ipotiroidismo non controllati
GAUSS-3	NCT01984424	Pazienti intolleranti alla terapia con statine	B: 24 settimane C: 2 anni	Variazione percentuale media di LDL-C rispetto alla baseline	Evolocumab (AMG145) Ezetimibe Placebo	Età 18-80 anni Trattamento ipolipemizzante (per $\geq 4$ settimane) Storia di intolleranza alle statine Livelli LDL-C non ottimali TG $\leq 400$ mg/dl	NYHA III o IV Diabete mellito (Tipo 1, Tipo 2 scarsamente controllato) Aritmia cardiaca, ipertensione, ipertiroidismo o ipotiroidismo non controllati

IMP=Investigational Medicine Product; ATP=Adult Treatment Panel; CABG=bypass aorto-coronarico; CHD=malattia coronarica cardiaca; HDL-C=colesterolo HDL; IVUS=ultrasonografia intravascolare; LAD=arteria discendente anteriore; LDL-C=colesterolo LDL; LVEF=frazione di eiezione del ventricolo sinistro; MI=infarto del miocardio; NCEP=National Cholesterol Education Program; NYHA=New York Heart Association; PAV=percentuale del volume dell'arteroma; PCI=intervento coronarico percutaneo; TE-SAE=treatment-emergent serious adverse events; TG=trigliceridi; UA=angina instabile.

**Tabella 4** Risultati dei trials clinici di fase III con Evolocumab

Studio	Popolazione	Durata	% riduzione LDL-C		P value
			Evolocumab	Trattamento di confronto	
MENDEL-2	Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare basso	12 settimane	56-57 %	18-19 % (ezetimibe) 0.1-1 % (placebo)	p<0,01
DESCARTES	Ipercolesterolemia	52 settimane	47-55 %	2-10 % (placebo)	p<0,001
LAPLACE-2	Ipercolesterolemia e dislipidemia mista	12 settimane	63-75 %	19-32 % (ezetimibe)	p<0,001
GAUSS-2	Ipercolesterolemia e intolleranza ad almeno due statine	12 settimane	55-56 %	37-39 % (ezetimibe)	p<0,001
RUTHERFORD-2	HeFH	12 settimane	56-61 %	-1%/+5% (ezetimibe)	p<0,001
TESLA-B	HoFH	12 settimane	23 %	+8 % (placebo)	p<0,001

LDL-C=colesterolo LDL, FH=ipercolesterolemia familiare, HeFH=ipercolesterolemia familiare eterozigote, HoFH=ipercolesterolemia familiare omozigote.

come il trattamento con bococizumab riduca i livelli di LDL-C rispetto a pazienti trattati con placebo, in modo dose dipendente e con un effetto più marcato in seguito a somministrazione ogni due settimane (33,6%, 44,9% e 52% per i pazienti trattati rispettivamente con bococizumab 50 mg, 100 mg e 150 mg ogni due settimane e -9,5% e 33,3% per i pazienti trattati con bococizumab 200 mg e 300 mg ogni mese). Il trattamento con bococizumab è risultato ben tollerato, senza differenze significative nell'incidenza di eventi avversi rispetto al gruppo placebo. Gli eventi avversi più frequenti collegati con il trattamento sono state reazioni al sito di iniezione, in particolare eritemi, e non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi in relazione al raggiungimento di livelli di LDL-C <25 mg/dL. Nel 7% dei pazienti trattati con bococizumab è stata riscontrata una risposta immunitaria al farmaco con la presenza in circolo di anticorpi anti-bococizumab; ad eccezione però di un paziente in cui in seguito alla risposta anticorpale i livelli di LDL-C sono saliti fino a tornare alla base-line, non sono state osservate correlazioni significative con l'efficacia del trattamento e l'incidenza di eventi avversi, anche se questo aspetto merita ulteriori approfondimenti in studi con un campione di popolazione più ampio e tempi di osservazione più lunghi.

### Inibizione di PCSK9 e outcome cardiovascolari: le evidenze ad oggi

L'efficacia del trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sull'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali è di difficile valutazione considerando i singoli trial, dato il numero limitato di pazienti e di eventi cardiovascolari osservati e la ridotta finestra temporale di osservazione. I dati degli studi di fase II e di fase III sono stati però recentemente combinati ed analizzati in una metanalisi che ha mostrato come, accanto alla riduzione dei livelli di LDL-C (47,9%; IC 95% 69,64%-25,35%; p<0,001), il trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 ha ridotto l'incidenza di infarto del miocardio (OR 0,49; 0,26-0,93; p=0,030) [29].

Recentemente sono stati pubblicati i risultati delle analisi ad interim (78 settimane di trattamento) con alirocumab ed evolocumab sulla morbilità cardiovascolare. Lo studio ODISSEY LONG TERM, dove sono stati trattati pazienti (n=2341) [30] a rischio cardiovascolare alto e molto alto con livelli di LDL-C >70 mg/dL e in terapia con statina alla massima dose tollerata per 78 settimane con alirocumab 150 mg ogni due settimane, ha mostrato come il trattamento con alirocumab ha ridotto, rispetto al gruppo trattato con placebo, i livelli di LDL-C del 62% (p<0,001), con l'80% dei soggetti che raggiungono livelli di LDL-C <70 mg/dL. Un'analisi *post-hoc* mostra inoltre come il trattamento si associ ad una diminuzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari considerati come morte dovuta a malattia coronarica, infarto del miocardio, ictus non fatale e ospedalizzazione in seguito ad angina instabile (1,7% vs 3,3%; p=0,02). Nello stesso tempo non sono state osservate differenze nell'incidenza di rivascolarizzazione coronarica in seguito ad evento ischemico (3,1% vs 3,0%; p=1,00) e nell'incidenza di ictus non fatale (0,6% vs 0,3%; p=0,35). Un aspetto interessante riguarda l'incidenza di eventi avversi con un numero significativamente maggiore, nei pazienti trattati con alirocumab rispetto a pazienti trattati con placebo, di reazioni nel sito di iniezione (5,9% vs 4,2%), di mialgia (5,4% vs 2,9%), di eventi oftalmologici (2,9% vs 1,9%) e di eventi avversi neuro-cognitivi (1,2% vs 0,5%), in particolare tempora-

nea perdita di memoria. In tutti i casi l'incidenza di eventi avversi non è correlata con la potenza nella riduzione dei livelli di LDL-C, in quanto non si osservano differenze significative all'interno dei pazienti trattati con alirocumab, tra quelli che raggiungono livelli di LDL-C <25 mg/dL e quelli che invece rimangono con livelli di LDL-C >25 mg/dL. Considerando il tempo limitato di follow-up dello studio e il basso numero di eventi cardiovascolari registrati, sono necessari ulteriori studi per affermare con sicurezza l'efficacia del trattamento con alirocumab nel ridurre l'incidenza di eventi e la mortalità cardiovascolare; di particolare importanza in questo senso saranno i risultati dello studio ODISSEY OUTCOMES, in previsione di completamento nel 2017.

L'efficacia di evolocumab nel ridurre l'incidenza di eventi e la mortalità cardiovascolare è stata invece recentemente valutata in due trial open-label, OSLER-1 e OSLER-2, in cui sono stati reclutati 4465 pazienti che avevano precedentemente concluso uno tra 12 studi clinici di fase II o fase III all'interno del programma PROFICIO [31]. I pazienti, indipendentemente dallo studio di origine, sono stati randomizzati in due gruppi: uno in trattamento con terapia standard ed evolocumab (140 mg ogni due settimane o 420 mg ogni mese) e un gruppo di controllo con sola terapia standard e seguiti per una media di 11,1 mesi. Il trattamento con evolocumab, rispetto al trattamento con la sola terapia standard, ha ridotto significativamente i livelli di LDL-C del 61% (da una media di 120 mg/dL a 48 mg/dL;  $p < 0,001$ ) e l'incidenza di eventi cardiovascolari ad un anno (2,18%, 31/1849 vs 0,95%, 29/2976; HR 0,47; IC 95% 0,28-0,78;  $p = 0,003$ ). Gli eventi cardiovascolari considerati sono stati morte per causa cardiovascolari, infarto del miocardio, ospedalizzazione in seguito ad angina instabile, interventi di rivascolarizzazione coronarica, ictus, ischemia cerebrale transiente e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Non sono state riportate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi sperimentali, anche se è stata riportata una frequenza maggiore di perdita di memoria (0,9% vs 0,3%), similmente a quanto osservato nello studio ODISSEY LONG TERM con alirocumab.

Osservazioni simili sono state fatte anche all'interno di studi clinici di intervento con statine [32]; studi futuri dovranno comunque valutare in maniera più approfondita ed accurata la sicurezza di questi farmaci dal punto di vista delle capacità cognitive, oltre che monitorare possibili effetti sull'apparato muscolo-scheletrico. Sono attesi da questo punto di vista i risultati dello studio EBBINGHAUS (*Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in High cardiovascUlar Risk Subjects*), specificamente dedicato a rilevare alterazioni nelle capacità cognitive.

## Effetto dell'inibizione di PCSK9 su altre frazioni lipidiche

Recenti studi hanno evidenziato che PCSK9, oltre a regolare i livelli di LDL-C modulando l'espressione epatica del LDLR, gioca un ruolo chiave in processi indipendenti dall'attività recettoriale, tra cui il metabolismo di lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL) a livello intestinale ed epatico e la regolazione dei livelli di Lp(a).

Gli effetti pleiotropici di PCSK9 sono dovuti alla capacità di questa proteina di legarsi a recettori diversi dal LDLR, fra cui il recettore delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDLR) e CD36, recettore coinvolto nel metabolismo degli acidi grassi, favorendone la degradazione [33]. Studi in vivo, effettuati in topi transgenici privi di PCSK9, hanno dimostrato che l'assenza di PCSK9 determina una riduzione significativa dei livelli plasmatici di TG post-prandiali, dovuta a una maggior clearance degli stessi dal circolo, probabilmente associata alla capacità di PCSK9 di interagire con recettori implicati nel metabolismo dei TG, quali VLDL, ApoE receptor e CD36.

Inoltre PCSK9, secreta dal fegato e rilasciata nel circolo sanguigno, lega e favorisce la degradazione dei VLDLR sulla superficie degli adipociti. Topi *knock-out* per PCSK9 presentano un'aumentata espressione dei VLDLR a livello del tessuto adiposo, che comporta un maggior assorbimento di acidi grassi liberi e un accumulo di grasso viscerale dell'80% maggiore rispetto ai topi *wild-type*, in assenza di steatosi epatica e obesità. Altri studi pre-clinici hanno evidenziato un ruolo diretto di PCSK9 nella regolazione della secrezione intestinale di TRL e nella sintesi di apoB48 [34-36]. Questi risultati suggeriscono dunque un potenziale utilizzo degli inibitori di PCSK9 nel trattamento dell'ipertrigliceridemia post-prandiale.

Per quanto riguarda l'effetto degli inibitori di PCSK9 sui livelli di Lp(a), Gaudet e col-

laboratori hanno valutato l'impatto di Alirocumab (150 mg ogni due settimane) in tre studi clinici di fase II, condotti in doppio cieco, randomizzati, verso placebo [37]. La somministrazione di alirocumab è in grado di ridurre in modo significativo la concentrazione plasmatica di Lp(a) nei soggetti trattati rispetto al placebo (30,3% vs 0,3%;  $p < 0,0001$ ). Anche la somministrazione di evolocumab per 12 settimane determina una riduzione significativa dei livelli di Lp(a) indipendentemente dalla dose usata, nel gruppo trattato rispetto al gruppo controllo (-29,5% e -24,5% per evolocumab 140 mg ogni due settimane o 420 mg ogni mese, rispettivamente;  $p < 0,001$ ) [38].

Benché i meccanismi attraverso cui PCSK9 regola i livelli di Lp(a) siano poco chiari, è interessante notare che la riduzione di Lp(a) si osserva solo dopo la somministrazione di anticorpi monoclonali contro PCSK9 e non in seguito a trattamento con RNAi (*RNA interference* - tecnica che inibisce la traduzione dell'mRNA codificante per PCSK9), suggerendo che l'effetto su Lp(a) sia in qualche modo dovuto al legame degli anticorpi con la proteina circolante. Tra le varie ipotesi vi sono che la somministrazione di mAbs anti-PCSK9 porta alla formazione di immunocomplessi (mAb-PCSK9-Lp(a) e mAb-PCSK9-LDL) in seguito rimossi dal circolo sia attraverso meccanismi target specifici recettore mediati, sia dal sistema reticolo-endoteliale.

In alternativa, la riduzione dei livelli di Lp(a) potrebbe essere mediata da una ridotta sintesi di apoB, come è recentemente emerso in alcuni studi clinici con mipomersen, un oligonucleotide antisense progettato per inibire la sintesi dell'apoB [39].

La situazione potrebbe però essere più complicata, come recentemente mostrato da dati in vitro che suggeriscono invece come l'inibizione di PCSK9 possa portare ad un aumento della clearance epatica di Lp(a) LDLR-mediata. Il coinvolgimento di LDLR nel catabolismo si vedrebbe solo in seguito a trattamento con inibitori di PCSK9 che, aumentando i livelli di LDLR sulla superficie dell'epatocita, diminuirebbero il normale contributo nel catabolismo di Lp(a) dei recettori del plasminogeno [40].

Poiché la riduzione di elevati livelli di Lp(a) in pazienti ad alto rischio cardiovascolare rappresenta ad oggi un obiettivo clinico per il quale non si hanno a disposizione valide alternative, eccetto l'utilizzo di niacina, questa nuova possibile applicazione degli inibitori di PCSK9 potrebbe essere molto interessante, indipendentemente dal meccanismo alla base.

Con i farmaci attualmente disponibili, la maggior parte dei pazienti affetti da FH, in particolare i soggetti con FH omozigote, non raggiunge i livelli target di LDL-C. Considerato il meccanismo d'azione putativo degli inibitori di PCSK9, la presenza di LDLR correttamente funzionanti sulla superficie degli epatociti dovrebbe essere essenziale per la riduzione dei livelli di LDL-C. A conferma, gli inibitori di PCSK9 sono più efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C in pazienti con mutazioni nel gene codificante per LDLR associate a una perdita parziale di attività (*defective mutation*) che in quelli con mutazioni associate all'assenza o alla completa perdita di funzione del recettore (*null mutation*) [25, 41].

In aggiunta alla terapia farmacologica, l'aferesi delle LDL è l'approccio terapeutico di elezione nei pazienti con FH omozigote per ridurre i livelli plasmatici di LDL-C. È stato recentemente dimostrato che durante questo processo viene rimosso anche più del 50% di PCSK9 circolante, suggerendo che la rimozione di PCSK9 dal circolo possa facilitare il raggiungimento dei livelli target di colesterolo. Sulla base di questi risultati si può pensare a un eventuale utilizzo degli mAbs anti-PCSK9 in combinazione con l'aferesi, preferibilmente effettuando l'iniezione di mAbs al termine del processo di aferesi al fine di allungare il tempo necessario al ritorno ai livelli basali di LDL-C e di conseguenza la frequenza di trattamento, con possibili riduzioni della spesa a carico dei sistemi sanitari nazionali [42].

## Conclusioni

A poco più di un decennio dalla scoperta del ruolo di PCSK9 nella regolazione dei livelli epatici del recettore delle LDL e nell'omeostasi del colesterolo, sono state sviluppate molecole che abbassano i livelli plasmatici di LDL-C inibendo l'attività di PCSK9. In particolare, mAbs anti-PCSK9 hanno dimostrato una notevole efficacia nella riduzione dei livelli di LDL-C, associata a un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità a breve termine. Poiché le terapie ipolipemizzanti comunemente utilizzate non permettono di

raggiungere i livelli target di LDL-C in diverse popolazioni, come i soggetti affetti da FH o quelli intolleranti alle statine, questi risultati suggeriscono un importante ruolo per gli inibitori di PCSK9 nel trattamento dell'ipercolesterolemia.

Nel prossimo decennio i risultati di outcome cardiovascolare e di sicurezza a lungo termine degli studi di fase III attualmente in corso determineranno il destino di questa nuova classe di farmaci, e la possibile apertura di una nuova era nel trattamento delle ipercolesterolemie e nella prevenzione cardiovascolare.

## Bibliografia

1. Page MM and Watts GF, Emerging PCSK9 inhibitors for treating dyslipidaemia: buttressing the gaps in coronary prevention. Expert opinion on emerging drugs 2015; 20(2): 299-312.
2. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, et al., PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circulation research 2014; 114(6): 1022-1036.
3. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al., Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nature genetics 2003; 34(2): 154-156.
4. Norata GD, Tibolla G and Catapano AL, Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. Annual review of pharmacology and toxicology 2014; 54: 273-293.
5. Shapiro MD, Fazio S and Tavori H, Targeting PCSK9 for therapeutic gains. Current atherosclerosis reports 2015; 17(4): 499.
6. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al., Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. American heart journal 2014; 168(5): 682-689.
7. Roth EM and Diller P, Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. Future cardiology 2014; 10(2): 183-199.
8. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal 2011; 32(14): 1769-1818.
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. Circulation 2014; 129(25 Suppl 2): S1-45.
10. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al., Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy 2014; 28(3): 281-289.
11. Ginsberg HN, ODYSSEY HIGH FH: Efficacy and safety of Alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2014.
12. Robinson J, Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients. Eur Heart J 2014.
13. Robinson J, Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in 2,341 high cardiovascular risk patients: ODYSSEY LONG TERM. Circulation 2014.
14. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al., Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. Journal of clinical lipidology 2014; 8(6): 554-561.
15. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, et al., An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. Journal of clinical lipidology 2014; 8(3 Suppl.): S72-81.
16. Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE, et al., Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. Clinical cardiology 2014; 37(10): 597-604.
17. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et al., Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. BMC cardiovascular disorders 2014; 14: 121.
18. Kereiakes DJ, Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with suboptimally controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO I study. Circulation 2014.
19. C.P. C, Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated daily statin: results from the ODYSSEY COMBO II. Eur Heart J 2014.
20. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al., Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. Journal of the American College of Cardiology 2014; 63(23): 2531-2540.
21. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al., A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. The New England journal of medicine 2014; 370(19): 1809-1819.
22. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al., Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. Jama 2014; 311(18): 1870-1882.
23. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al., Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. Journal of the American College of Cardiology 2014; 63(23): 2541-2548.
24. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al., PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385(9965): 331-340.
25. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al., Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385(9965): 341-350.
26. Weinreich M and Frishman WH, Antihyperlipidemic therapies targeting PCSK9. Cardiology in review 2014; 22(3): 140-146.
27. BM G, Effects of 12 weeks of treatment with RN316 (PF-04950615), a humanized IgG2 $\Delta$ a monoclonal antibody binding proprotein convertase subtilisin kexin type 9, in hypercholesterolemic subjects on high and maximal dose statins. Circulation 2012.
28. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al., Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. The American journal of

- cardiology 2015; 115(9): 1212-1221.
29. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al., Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2015.
  30. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al., Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2015; 372(16): 1489-1499.
  31. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al., Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2015; 372(16): 1500-1509.
  32. Swiger KJ and Martin SS, PCSK9 Inhibitors and Neurocognitive Adverse Events: Exploring the FDA Directive and a Proposal for N-of-1 Trials. *Drug safety* 2015; 38(6): 519-526.
  33. Poirier S, Mayer G, Benjannet S, et al., The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *The Journal of biological chemistry* 2008; 283(4): 2363-2372.
  34. Rashid S, Tavori H, Brown PE, et al., Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and - independent mechanisms. *Circulation* 2014; 130(5): 431-441.
  35. Le May C, Kourimate S, Langhi C, et al., Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2009; 29(5): 684-690.
  36. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al., Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102(15): 5374-5379.
  37. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, et al., Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *The American journal of cardiology* 2014; 114(5): 711-715.
  38. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al., Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(13): 1278-1288.
  39. Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al., Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012; 126(19): 2283-2292.
  40. Romagnuolo R, Scipione CA, Boffa MB, et al., Lipoprotein(a) Catabolism Is Regulated by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 through the Low Density Lipoprotein Receptor. *The Journal of biological chemistry* 2015; 290(18): 11649-11662.
  41. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al., Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128(19): 2113-2120.
  42. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, et al., Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circulation research* 2013; 113(12): 1290-1295.

# ANALISI DI COSTO EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

## Cost-effectiveness analysis of drugs biological in rheumatoid arthritis

Daniela Fedele, Anna Marra, Rossella Carletti, Paola Scanavacca

UO Farmacia Ospedaliera. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

### Keywords

Rheumatoid arthritis  
Biologics  
DAS28

### Abstract

**Background** With the advent of biologics, the treatment of rheumatoid arthritis (RA) has undergone a revolution and their prescription went through a significant acceleration. Biological drugs are very expensive and this obviously raises the SSN faced with the dilemma of how to reconcile the needs of health care cost containment with the right to health of all patients. In this context, it was decided to analyse through a survey of economic cost-effectiveness the use and impact of biological drugs in the treatment of RA in Rheumatology Unit of University Hospital of Ferrara (AOUFE).

**Methods** Clinical data available for patients with RA with a new prescription or switch to biological therapy in the period April 2010-March 2013 were collected from medical records. For all prescriptions with at least a follow-up of six months, we evaluated the effectiveness of the treatment in terms of reduction of clinic index DAS 28; we also conducted a pharmacoeconomic analysis evaluating the costs incurred for a drug therapy for 24 weeks in relation to the values of average decrease of DAS 28 obtained after a treatment period of the same length.

**Results** After six months of treatment, a reduction was seen in the average distribution of DAS28 from 5.13 to 3.39 t0 to t6. Applying the Student's t test for paired data, the difference between the average values of DAS28 before and after treatment is significant for  $p < 0.001$ . The average decrease of DAS28 more pronounced there was with tocilizumab ( $-3.00 \pm 1.77$ ). Tocilizumab, compared with a higher cost, is the most cost effective drug with a cost of € 2,225.96 per unit decrease of DAS28.

**Conclusions** Even with the limitations of a retrospective cost effectiveness analysis that took account only of some direct costs and a single clinicometric index, our study is a tool towards building within AOUFE, a monitoring system of the correct use of biologics in RA.

## Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica infiammatoria che colpisce le articolazioni, spesso con carattere evolutivo e distruttivo, ma che può interessare anche altri tessuti dell'organismo con coinvolgimento extra-articolare. In Italia il tasso di prevalenza è dello 0,7% con una stima di 410.000 individui malati. L'incidenza è pari a circa 6 nuovi casi ogni 10.000 persone/anno. Si è assistito, negli ultimi anni, ad un progressivo incremento del tasso di incidenza con l'avanzare dell'età e quindi ad un innalzamento dell'età media di esordio da 50 a 57 anni. La malattia è da 3 a 5 volte più comune nel sesso femminile rispetto a quello maschile mentre, nella popolazione anziana, l'incidenza tende a raggiungere la parità nei 2 sessi [1]. L'AR implica notevoli costi sia per i singoli pazienti che per la società. Una stima complessiva dei costi diretti in Italia (spese mediche per le cure) rileva un ammontare di circa 1 miliardo di euro per anno che sale a 5 miliardi calcolando anche i costi indiretti (legati a perdita di lavoro/produzione del malato e di chi lo assiste) [2]. Per il trattamento dell'AR oggi esistono numerose opzioni terapeutiche che la ricerca e l'industria farmaceutica mettono a disposizione: da una parte vi sono i farmaci convenzionali, che sono impiegati allo scopo di mantenere sotto controllo il dolore e l'infiammazione e di

Corrispondenza: Daniela Fedele, UO Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara. Corso Giovecca, 203 - 44121 Ferrara. E-mail: d.fedele@ospfe.it

rallentare l'evoluzione della malattia, dall'altra sono disponibili nuovi farmaci biologici che agiscono su target pro-infiammatori e che, usati da soli o in combinazione con i tradizionali, hanno lo scopo di ridurre il danno articolare, la disabilità e la perdita funzionale, migliorando pertanto la qualità della vita [3]. Obiettivi del trattamento farmacologico nell'AR sono la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di *minimal disease activity* (MDA) e la mancata progressione radiologica della malattia; generalmente l'efficacia di un trattamento con farmaci biologici viene valutata dopo 12-24 settimane di terapia.

Con l'avvento dei suddetti farmaci la terapia dell'AR ha subito una vera e propria rivoluzione e, come spesso accade, la loro prescrizione - e quindi il loro consumo - ha registrato una notevole accelerazione negli ultimi 10 anni. È accaduto così che il ricorso ai farmaci biologici sia divenuto sempre più precoce e il loro uso in associazione con i farmaci tradizionali si sia fatto sempre più frequente, proprio perché il goal terapeutico primario consiste oggi nell'ottenere la remissione della malattia nel tempo più rapido possibile. I farmaci biologici sono ovviamente molto costosi e si stima che i costi medi per paziente nel primo anno di cura si aggirino fra i 13 e i 15.000 euro: questo pone ovviamente i diversi sistemi sanitari nazionali di fronte al dilemma di come conciliare le esigenze di contenimento della spesa sanitaria con i diritti alla salute di tutti i pazienti, sicché in ogni Stato sono possibili diverse strategie e differenti modalità di accesso alle medesime cure [4].

In tale contesto, si è deciso di analizzare tramite un'indagine di farmacoutilizzazione e farmaco economica di costo-efficacia l'impiego e l'impatto dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide presso l'Unità Operativa (UO) di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara.

## Materiali e metodi

Sono stati raccolti dalle cartelle cliniche ambulatoriali tutti i dati clinico-terapeutici disponibili dei pazienti con diagnosi di AR con una nuova prescrizione o switch di terapia biologica nel periodo aprile 2010-marzo 2013. Per tutti i pazienti inclusi nello studio sono state rilevate le seguenti caratteristiche:

- Sesso e fascia d'età
- Farmaco biologico prescritto (in monoterapia o associazione)
- DMARD (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) in associazione
- Valore di DAS28 (*Disease Activity Score*)
- Diagnosi (AR, *EarlyAR*)
- Prime prescrizioni e switch di terapia
- Numero di farmaci biologici prescritti in successione
- Dipendenza da steroidi

Della coorte di pazienti precedentemente descritti, sono stati considerati quelli con un follow-up a 6 mesi dopo trattamento con una stessa molecola e valutata l'eventuale risposta alla terapia secondo i criteri EULAR [5] in termini di decremento di DAS 28 dal tempo 0 a 6 mesi. I suddetti criteri classificano la risposta alla terapia in base al valore di DAS28 caratterizzante la patologia prima del nuovo trattamento: per tutti i livelli di attività di malattia si definisce "non risposta" un decremento del DAS28 <0,6; per malattia con DAS28 ≤5,1 si definisce "risposta moderata" un decremento di DAS28 tra 0,6 e 1,2; per malattia con DAS28 >5,1 per definire la risposta moderata deve prodursi un decremento di DAS28 >1,2.

I pazienti che nel periodo d'analisi aprile 2010-marzo 2013 avevano avuto uno o più switch di terapia sono stati considerati più volte se presente un follow-up di 6 mesi per tutti i trattamenti seguiti. Per tutti i principi attivi è stato calcolato un decremento medio di DAS28 secondo la formula  $t_{6 \text{ medio}} - t_{0 \text{ medio}}$  e definito il farmaco più efficace. I risultati ottenuti sono stati analizzati con il metodo statistico "t test di Student per dati appaiati" per valutarne la significatività. Per ogni molecola, dimostratasi efficace nella precedente analisi (in termini di maggior decremento di DAS28 dopo sei mesi di trattamento), è stato in seguito analizzato il profilo di costo/efficacia calcolando il costo medio sostenuto per ottenere un decremento unitario di DAS28. I costi sono stati calcolati tenendo conto di costi diretti quali costo del farmaco biologico, costo della somministrazione e delle indagini diagnostiche e di laboratorio allo screening

e al controllo. Il costo del trattamento farmacologico è stato definito sulla base dei prezzi di gara di Area Vasta sostenuti dall'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara e delle posologie riportate nelle schede tecniche per l'indicazione "Artrite reumatoide" per un paziente adulto di 70 kg per un periodo di trattamento pari a 24 settimane. I costi di somministrazione, di indagini diagnostiche e di laboratorio sono stati ricavati dal nomenclatore tariffario della Regione Emilia Romagna [6]. I costi ottenuti per ogni principio attivo, sono stati rapportati al valore medio di decremento dell'indicatore di efficacia DAS28 dalla settimana 0 alla settimana 24.

## Risultati e discussione

Sono state rilevate 118 prescrizioni di terapia biologica nella finestra di tempo considerata, relative a 101 pazienti di cui la maggioranza di sesso femminile (**Tabella 1**). Il rapporto femmine:maschi (F:M) era pari a 5:1, leggermente più alto rispetto alle medie nazionale e internazionale che vedono un rapporto F:M pari a 3:1-4:1. La fascia d'età più rappresentativa era la VII decade, con 31 pazienti su 101, seguita dalla V e la VI decade rispettivamente con 21 e 24 pazienti. Le 118 prescrizioni riguardavano soprattutto etanercept (37; 31,4%), seguito da adalimumab (23; 19,5%), rituximab (20; 16,9%) e tocilizumab (19; 16,1%), in linea con quanto riportato negli ultimi Rapporti Osmed [7,8]. Nel 61% (72) le prescrizioni riguardavano terapie di associazione: il 67% (48) con metotrexato (MTX), le restanti con leflunomide (LEF). La maggioranza delle prescrizioni riguardava pazienti corticosteroidi-dipendenti (92%; 108). Bisogna precisare che a differenza di etanercept, adalimumab, certolizumab e tocilizumab, per i quali l'uso del biologico da scheda tecnica è consigliato anche in monoterapia, tutti gli altri biologici sono autorizzati per l'impiego solo in associazione a MTX. In tutte le prescrizioni di abatacept (6) e rituximab (11) in monoterapia era riportata nell'anamnesi farmacologica intolleranza o comparsa di reazioni avverse (ADR) a MTX o LEF. Per quanto riguarda la diagnosi, nella quasi totalità (116/118) delle prescrizioni il paziente era affetto da AR, i restanti 2 casi da Early AR. Dei pazienti con AR, 66 avevano diagnosi di AR aggressiva, 51 di AR attiva. Nel 51% si trattava del primo biologico (60), nel 32% (38) si trattava di un secondo biologico; nei restanti casi, il terzo, quarto e quinto biologico non rappresentavano mai un terzo anti-TNF alfa, in linea con le Linee Guida EULAR 2010 [9], SIR [10] e RER [11]. Il grado di attività di malattia, in base alla classificazione EULAR [5], era di eleva-

**Tabella 1** Caratteristiche delle prescrizioni oggetto dello studio

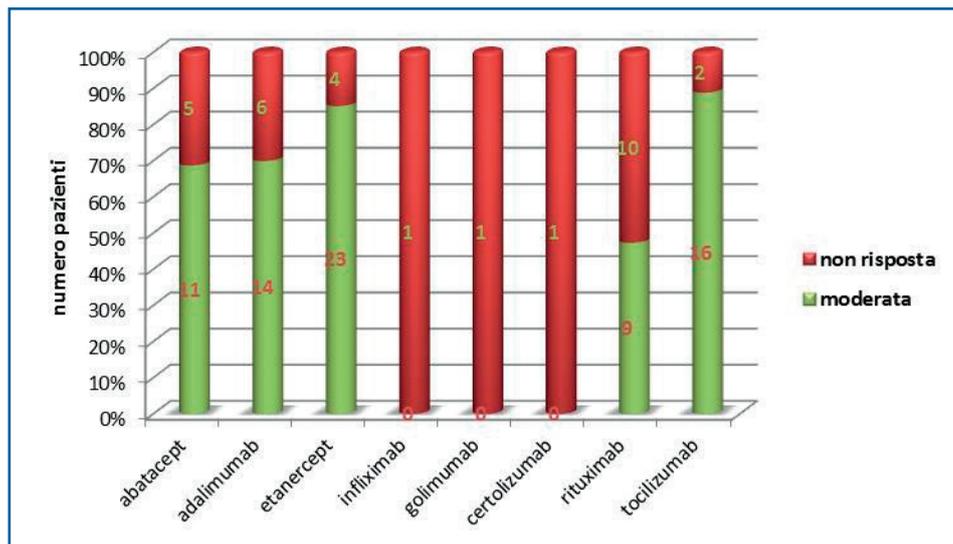
<b>PAZIENTI (N = 101)</b>		
Femmine, N (%)		87 (86,1)
Maschi, N (%)		14 (13,9)
Età (anni), media±DS		56,85±13,08
	Maschi	58,75±11,01
	Femmine	56,31±13,51
<b>PRESCRIZIONI (N = 118)</b>		
Provenienza, N (%)		
	Naïve	101 (85,6)
	Switch	17 (14,4)
Monoterapia, N (%)		46 (39,0)
DMARD in associazione, N (%)		72 (61,0)
	MTX	48 (66,7)
	LEF	24 (33,3)
Farmaco biologico prescritto, N (%)		
	etanercept	37 (31,4)
	adalimumab	23 (19,5)
	infliximab	1 (0,8)
	tocilizumab	19 (16,1)
	certolizumab pegol	1 (0,8)
	golimumab	1 (0,8)
	rituximab	20 (16,9)
	abatacept	16 (13,6)

ta attività ( $DAS28 > 5,1$ ) in più della metà dei casi (56%; 66), di grado moderato ( $3,2 > DAS28 \geq 5,1$ ) nel 43% (51). In una sola prescrizione il biologico era stato somministrato in lieve attività di malattia ( $DAS28 \leq 3,2$ ). In quest'ultimo, nonostante una *low disease activity*, la prescrizione era appropriata in quanto presente un danno strutturale progressivo con evidenza radiologica.

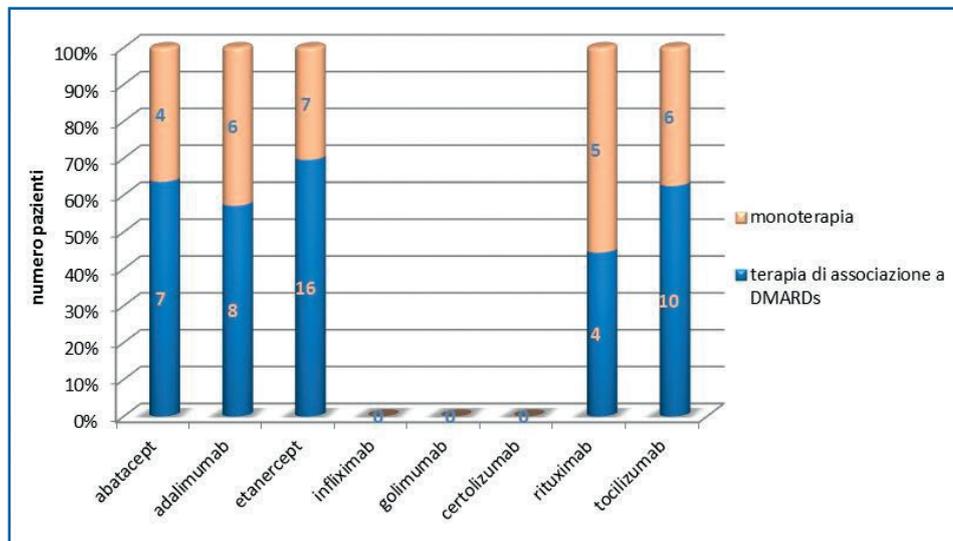
Delle 118 prescrizioni analizzate, 99 erano complete di follow-up a 6 mesi. Sulla base dei criteri EULAR, è stata ottenuta una risposta moderata al trattamento nel 64,6% delle prescrizioni; di queste l'etanercept è stato il farmaco con il maggior numero di risposte moderate (18,2%; 25). Tra le risposte moderate, il 61% (39) era dovuta ad una terapia di associazione biologici+DMARD (**Figura 1 e 2**), a conferma di quanto evidenziato in uno studio da Finckh et al. [12] che avevano osservato come il trattamento con farmaci anti-TNF alfa (infliximab o etanercept) associati ad un DMARD è più efficace della monoterapia con etanercept nel controllare la progressione dell'erosione ( $p=0,045$ ).

Dopo un periodo di trattamento di sei mesi con farmaci biologici, si è registrata, nei pazienti considerati, una riduzione della media dei DAS28 da 5,13 al t0 al 3,39 al t6. Applicando il test t di Student per dati appaiati, come evidenziato dalla **Figura 3**, si può concludere che la differenza tra i valori medi di DAS28 prima e dopo il trattamento è significativa per  $p < 0,001$ .

**Figura 1**  
Prescrizioni suddivise per principio attivo e risposta al trattamento secondo criteri EULAR



**Figura 2**  
Terapie con risposta moderata suddivise per principio attivo e tipo di trattamento

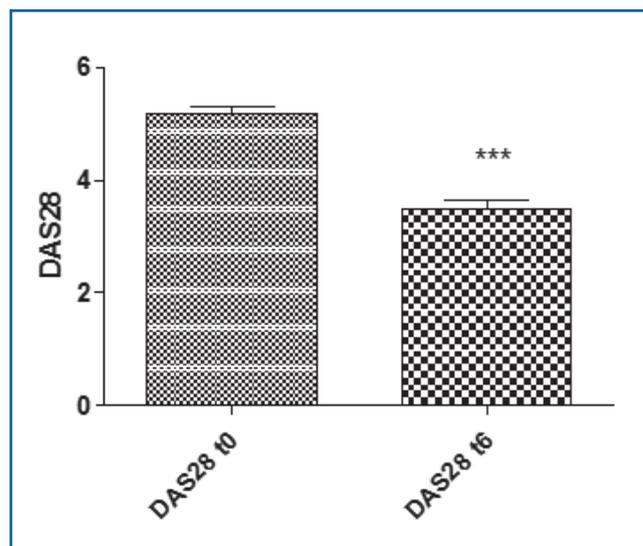


Per quanto riguarda le molecole in dettaglio, la diminuzione media $\pm$ DS di DAS28 più marcata si è avuta con il tocilizumab (-3,00 $\pm$ 1,77) seguito da adalimumab (-1,79 $\pm$ 1,65), abatacept (-1,62 $\pm$ 1,86), etanercept (-1,59 $\pm$ 1,25) e da rituximab (-0,95 $\pm$  1,34). Tutte le altre molecole sono risultate non efficaci, non determinando alcuna riduzione del DAS28 o addirittura un aumento dell'attività di malattia (**Figura 4**). Bisogna però considerare che golimumab, certolizumab e infliximab sono le molecole meno impiegate nella nostra realtà per il trattamento dell'AR, per le quali si sono avute in totale solo 3 prescrizioni.

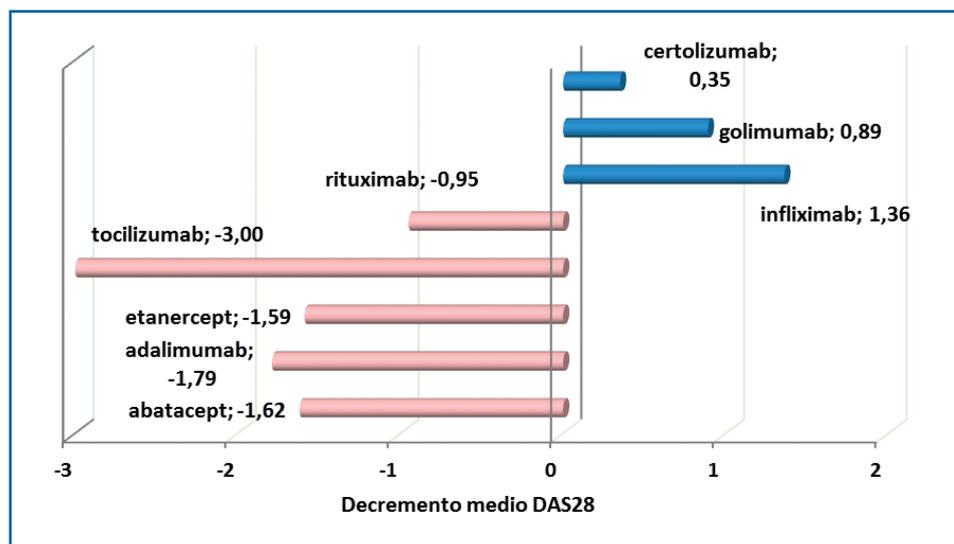
In letteratura non sono presenti studi clinici randomizzati *head to head* tra biologici ma solo revisioni sistematiche con confronto indiretto, che hanno evidenziato un sovrapponibile profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza. La revisione Cochrane del 2011 [13] aveva indagato circa l'efficacia e la sicurezza di etanercept, adalimumab, infliximab, anakinra, abatacept e rituximab e aveva concluso in termini di ACR50 (*American College of Rheumatology criteria*) una pari efficacia tra i vari biologici ad esclusione di anakinra, che in due studi si è dimostrato inferiore ad adalimumab (OR ada 2,20; IC 95% 1,01-4,75) e di etanercept (OR anak 0,34; 0,14-0,81).

Nonostante tutti i limiti dell'analisi, che non ha tenuto conto delle caratteristiche basali dei pazienti, patologie e terapie precedenti e concomitanti, il dato sembra essere in linea con i dati dello studio ADACTA [14], uno studio di 24 settimane, in doppio

**Figura 3**  
DAS28 prima e dopo il trattamento



**Figura 4**  
Decrementi medi DAS28 per principio attivo al follow-up (6 mesi)



cieco, controllato con placebo, in cui 326 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a 8 mg/kg di tocilizumab per infusione endovenosa ogni 4 settimane oppure a 40 mg di adalimumab per via sottocutanea ogni 2 settimane. Il trattamento è durato 24 settimane. I pazienti eleggibili dovevano essere naïve ai farmaci biologici con un punteggio alla scala DAS28 superiore a 5,1, con almeno 6 articolazioni tumefatte e 8 dolenti e una velocità di sedimentazione eritrocitaria superiore a 28 mm/ora o un livello di proteina C-reattiva di almeno 1,0 mg/dL al basale. Riguardo all'endpoint primario (cambiamenti del punteggio DAS28 rispetto al basale), tocilizumab è risultato nettamente superiore con un calo dei punteggi medi di 3,3 punti, contro 1,8 punti con adalimumab ( $p < 0,0001$ ). Maggiori benefici sono stati ottenuti con tocilizumab anche negli endpoint secondari di efficacia: bassa attività di malattia (DAS28  $\leq 3,2$ ): 51,5% tocilizumab, 19,8% adalimumab; remissione (DAS28  $\leq 2,6$ ): 39,9% tocilizumab, 10,5% adalimumab; ACR20: 65,0% tocilizumab, 49,4% adalimumab; ACR50: 47,2% tocilizumab, 27,8% adalimumab; ACR70: 32,5% tocilizumab, 17,9% adalimumab.

Uno degli aspetti che sicuramente incide significativamente sull'effettivo impiego dei farmaci biologici nella pratica clinica quotidiana è certamente quello farmacoeconomico. Il costo annuo per il trattamento di un paziente con un farmaco anti-TNF alfa, che si colloca tra i 7000 e i 13.000 euro a seconda della molecola usata e dello schema di trattamento impostato, è certamente di gran lunga superiore a quello di qualunque terapia di fondo tradizionale normalmente utilizzata in reumatologia [15]. Questo aspetto ha fatto sì che, fin dalla loro introduzione sul mercato, i farmaci biologici siano stati sottoposti ad una regolamentazione precisa al fine anche di limitare una spesa sanitaria che da sempre rappresenta un problema per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. Recentemente sono stati peraltro pubblicati studi internazionali che hanno dimostrato come i farmaci biologici nella terapia dell'artrite reumatoide, a fronte di un costo assoluto iniziale più elevato, grazie alla capacità di prevenire nel tempo la disabilità legata alla malattia, siano in grado di ridurre sulla lunga distanza la spesa sanitaria e socio-economica, con un bilancio quindi positivo [16].

L'accesso alla terapia con farmaci biologici prevede una serie di screening, come esami di laboratorio e indagini diagnostiche, e controlli ogni 3-6 mesi. Sono inoltre importanti da considerare i costi di somministrazione; ovviamente i biologici per via endovenosa implicano un costo superiore, correlato all'assistenza durante l'infusione della terapia, a fronte dei biologici per via sottocutanea che prevedono solo nel primo anno un training del paziente da parte di infermieri professionali per le prime tre somministrazioni della terapia. Nell'analisi di costo efficacia sono stati considerati solo i farmaci biologici per i quali si sono registrati decrementi DAS28 nella precedente analisi di efficacia (etanercept, adalimumab, tocilizumab, abatacept, rituximab). Rapportando, per ogni principio attivo, alla riduzione media di DAS28 ottenuta dopo una terapia di 6 mesi i costi diretti correlati alla terapia farmacologica sostenuti dall'Azienda Ospedaliera nell'arco di sei mesi, quali costo del farmaco calcolato sulla base della posologia indicata in scheda tecnica, costo della somministrazione e costi di esami diagnostici e laboratoristici di screening e di controllo (**Tabella 2**), si è osservato che il tocilizumab, a fronte di un costo superiore a quello di etanercept, adalimumab e rituximab, risulta il farmaco più costo-efficace con un costo di €2225,96 per decremento unitario di DAS28 (**Figura 5**).

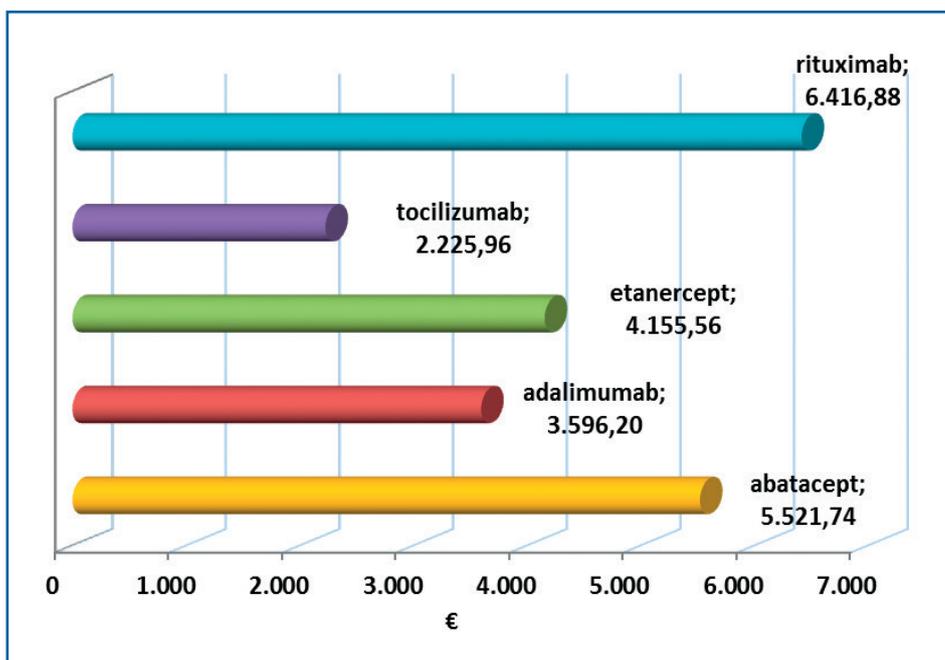
I dati ottenuti sono in linea con quanto evidenziato dall'analisi di simulazione costo-utilità di Capri e Benucci [17], condotta dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, che ha previsto la comparazione di tocilizumab, in combinazione con methotrexate, con i farmaci biologici più frequentemente prescritti nel trattamento dei pazienti con AR di grado moderato/severo con una risposta inadeguata ai DMARD. Tale studio ha dimostrato che tocilizumab in sostituzione a etanercept nella sequenza terapeutica dei farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'AR con le caratteristiche sopra descritte, risulta l'alternativa dominante, con un guadagno di anni di vita pesati per la qualità (QALY) e una riduzione in termini di costi medici. L'analisi di *budget impact* sul SSN ha permesso di stimare che, nei pazienti con AR di grado moderato-severo, l'utilizzo di tocilizumab come prima scelta nell'ambito del trattamento con farmaci biologici porta a una riduzione dei costi di gestione della

**Tabella 2** Costi diretti totali aziendali medi per principio attivo

Principio attivo	Posologia	Costo aziendale terapia 6 mesi pz 70 kg	Costo screening iniziale (esami diagnostici e di laboratorio)	Costo monitoraggio trimestrale (2 volte in 6 mesi)	Costo monitoraggio lipidico (una sola volta in 24 settimane)	Costo somministrazione terapia (6 mesi)	Costi totali 6 mesi
Etanercept	25 mg/due volte a settimana o 50 mg/settimana	€ 6319,90	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6607,35
Adalimumab	40 mg ogni due settimane.	€ 6149,75	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6437,20
Infliximab	3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane.	€ 5115,84	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 117,00	€ 5482,04
Certolizumab pegol	2 iniezioni da 200 mg (in un giorno) alle settimane 0, 2 e 4, seguita da una dose di mantenimento di 200 mg ogni 2 settimane.	€ 6010,93	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6298,38
Golimumab	50 mg una volta al mese.	€ 6422,99	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6710,44
Tocilizumab	8 mg/kg ogni 4 settimane.	€ 6288,28	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 140,40	€ 6677,88
Abatacept	500 mg (<60 kg) o 750 mg (da >=60 kg a >=100 kg) o 1000 mg (>100 kg) alle settimane 2 e 4 dopo la prima infusione, e successivamente ogni 4 settimane.	€ 8532,22	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 163,80	€ 8945,22
Rituximab	un ciclo di due infusioni endovenose da 1.000 mg ciascuna al giorno 0 e dopo 2 settimane.	€ 5800,04	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 46,80	€ 6096,04

Tra gli esami di laboratorio non sono stati considerati i costi di screening HCV e HBV consigliati solo in caso di positività allo screening di accesso; tra i costi di terapia non sono stati considerati i DMARD in associazione

**Figura 5**  
Costi per decremento unitario di DAS28 per un trattamento di 6 mesi



patologia variabile dall'8,6% al 3,1% nei cinque anni di orizzonte temporale dell'analisi. Un'altra valutazione economica sempre contestualizzata nella realtà italiana [18], condotta con lo scopo di esaminare il profilo di costo-utilità di tocilizumab in combinazione con MTX nel trattamento dei pazienti con AR di grado moderato/severo con una risposta inadeguata ai tradizionali DMARD, ha stimato che in media i costi sanitari della terapia standard sono superiori ai costi della sequenza con tocilizumab (€ 149.400 vs € 147.400 rispettivamente). Pertanto, la sostituzione dei farmaci anti-TNF alfa con tocilizumab sembrerebbe ridurre i costi sanitari complessivi nell'arco della vita del paziente. I pazienti trattati con tocilizumab guadagnerebbero inoltre anche in termini di QALY rispetto ai pazienti in terapia standard (rispettivamente 9,838 QALY vs 9,542 QALY).

## Conclusioni

Il rispetto dei budget e la capacità di scegliere il percorso migliore in base al criterio di costo/beneficio si ripercuote necessariamente sull'attività di scelta dello specialista nel momento dell'accesso alle terapie. Per rispettare parametri quali economicità e appropriatezza diventa strategica la stesura di linee guida per l'utilizzo appropriato delle terapie, affinché contengano raccomandazioni con la funzione di indirizzare e standardizzare i comportamenti clinici permettendo di valutare le modalità di assistenza erogata. Il rischio e la paura dei clinici nella creazione di linee guida è quella di ingessare la pratica clinica, rendendola rigida e non permettendo invece di essere sempre aggiornata e rispondente alle nuove e migliori conoscenze scientifiche. Questa criticità è però infondata, visto che le linee guida sono elaborate da panel di lavoro multidisciplinari e che sono aggiornate costantemente sulla base delle nuove evidenze scientifiche e del confronto aperto sulla pratica clinica per rendere uniforme il processo di cura sul territorio.

Pur con i limiti di un'indagine che ha trascurato i costi relativi a ospedalizzazioni, riabilitazione ecc, sicuramente importanti nella definizione del costo complessivo della malattia, rapportando per ogni principio attivo la riduzione media di DAS28, ottenuta dopo una terapia di 6 mesi, con il totale dei costi di acquisizione e somministrazione del farmaco e dei costi di indagini diagnostiche e di laboratorio di screening e controllo sostenuti dall'Azienda Ospedaliera per praticare tale terapia secondo le posologie indicate in scheda tecnica, si è osservato che il tocilizumab risulta il farmaco più costo efficace. Tuttavia è stata fatta questa scelta, prediligendo la semplificazione dell'analisi, dato che solo i costi differenziali sono in grado di influenzare l'impatto sul budget, obiettivo della nostra analisi farmacoeconomica. Si può concludere quindi che tocilizumab, utilizzato in combinazione con MTX, rappresenta una scelta economicamente efficiente nel trattamento dei pazienti con AR di grado moderato/severo con una risposta inadeguata ai DMARDs tradizionali in Italia. Per questi farmaci impiegati nella terapia dell'AR è noto il buon rapporto costo/efficacia, ossia che i costi assistenziali per paziente alla lunga si riducono poiché minori sono le giornate di lavoro perse dal paziente stesso e dai familiari, le visite specialistiche, i ricoveri, gli interventi chirurgici, gli assegni di invalidità.

## Bibliografia

- [1] Rapporto Censis 2008; Un percorso ad ostacoli , primo rapporto sociale sull'artrite reumatoide, voluto dall'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR).
- [2] Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, et al. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Cl. Exp. Rheumatol* 2002; 20:505-515.
- [3] Gualano MR, Cadeddu C, Nicolotti N, et al. Panoramica sui farmaci biologici disponibili per il trattamento dell'Artrite Reumatoide. *IJPH2012*; 7.
- [4] Hoebert JM, Mantel-Teenwisse K, van Dijk L, et al. Do rheumatoid arthritis patients have equal access to treatment with new medicines? Tumour necrosis factor-alpha inhibitors use in four European countries *Health Policy* 2012; 104: 76-83.
- [5] van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:34-40.
- [6] Nomenclatore Tariffario Regione Emilia Romagna: [http://www.saluter.it/documentazione/nomenclatore-tariffario-rer/nomenclatore\\_tariffario\\_rer\\_marzo2013.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/nomenclatore-tariffario-rer/nomenclatore_tariffario_rer_marzo2013.pdf/view)
- [7] Rapporto Osmed- L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale anno 2011.
- [8] Rapporto Osmed- L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale anno 2012.

- [9] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964-75.
- [10] Caporali F, Conti S, Alivernini F, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:S7-14.
- [11] Gruppo multidisciplinare sui farmaci biologici in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, marzo 2010.
- [12] Finckh A, Simard JF, Duryea J, et al. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:54-9 6.
- [13] Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews update 2011.
- [14] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381:1541-50.
- [15] Hoebert JM, Mantel-Teenwisse K, van Dijk L et al. Do rheumatoid arthritis patients have equal access to treatment with new medicines? Tumour necrosis factor-alpha inhibitors use in four European countries *Health Policy* 2012; 104: 76-83
- [16] Farmaci biologici in reumatologia. <http://www.alomar.it/info/farmacibiologiciFavalli.pdf>
- [17] Capri S, Benucci M. Valutazione economica del tocilizumab. Analisi economica del regime di combinazione con tocilizumab nel trattamento dell'artrite reumatoide di grado moderato/severo in Italia. *IJPH* 2010; 7.
- [18] Iannazzo S, Zaniolo O, D'Arpino A. Un modello di Budget Impact per la valutazione economica di tocilizumab come prima linea biologica nei pazienti con artrite reumatoide di grado moderato o severo. *IJPH* 2010; 7.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

## Metanalisi degli effetti dei farmaci antipertensivi sull'incidenza di eventi

Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A  
**Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses**

*J Hypertens 2015; 33:1321-41*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Una metanalisi recentemente pubblicata ha riportato gli effetti sugli eventi cardiovascolari delle cinque principali classi di farmaci antipertensivi rispetto a placebo. Tuttavia, le possibili differenze sull'efficacia delle diverse terapie possono essere stimate correttamente solo con confronti *head-to-head* tra le differenti classi di farmaci. È stata perciò condotta una metanalisi su tutti i trial randomizzati controllati nei quali almeno due farmaci antipertensivi, appartenenti a una diversa classe farmacologica, sono stati confrontati tra loro, esclusivamente in coorti di pazienti ipertesi o in cui almeno il 40% dei pazienti inclusi era iperteso.

#### Metodi

La ricerca è stata effettuata in PubMed e nel Cochrane Collaboration Library database, considerando il periodo tra il 1966 e la fine di agosto 2014. I trial dovevano essere randomizzati e aver arruolato soggetti con ipertensione (pressione sistolica  $\geq 140$  o pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg, o in terapia antipertensiva) o almeno il 40% di soggetti ipertesi escludendo trial condotti su infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca, ictus acuto e pazienti in dialisi; il protocollo doveva prevedere la rilevazione di almeno un tipo di evento cardiovascolare come end point primario o secondario; dovevano esserci valori pressori disponibili durante il follow-up e questo doveva durare almeno 6 mesi durante i quali dovevano essere stati rilevati almeno 5 eventi. Sono stati esclusi tutti i trial che confrontavano un farmaco attivo con il placebo e inclusi solo quelli in cui erano specificamente confrontati almeno due farmaci, appartenenti a differenti classi di agenti antipertensivi (diuretici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina [ARB]). Sono stati considerati sette eventi predeterminati: ictus (fatale e non fatale), eventi di malattia coronarica (CHD) (morte coronarica e infarto miocardico non fatale), ospedalizzazioni per insufficien-

za cardiaca, eventi cardiovascolari maggiori come end point composito di ictus e CHD; eventi cardiovascolari maggiori come end point composito di ictus, CHD e insufficienza cardiaca, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause. I rischi relativi (RR) e i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC) per ogni trial, calcolati con il metodo Mantel-Haenszel, sono stati pesati per il numero dei pazienti e della durata del follow-up, e combinati utilizzando un modello a effetti casuali. È stato scelto di utilizzare questo modello per rifiutare l'ipotesi che i pazienti dei singoli trial fossero campionati da popolazione in cui l'intervento aveva lo stesso effetto quantitativo. Tuttavia, è stata stimata anche la porzione di incoerenza tra gli studi non spiegata dal caso attraverso le statistiche  $I^2$  e Chi-quadrato, e ogni volta che  $p$  era maggiore di 0,1 è stato utilizzato il modello a effetti fissi come analisi di sensibilità. L'eterogeneità è stata considerata bassa quando  $I^2$  era fra 0 e 25%, intermedia fra il 25 e il 75%, e alta sopra il 75%.

#### Risultati

La ricerca ha identificato 50 trial per 58 comparazioni di due farmaci, per un totale di 247.006 pazienti seguiti per una media di 4,17 anni (1.029.768 anni-paziente).

#### Diuretici vs altre classi di farmaci

Nel confronto fra diuretici e beta-bloccanti, non si sono evidenziate differenze significative nel rischio di qualsiasi evento. L'eterogeneità era da bassa a moderata per tutti gli eventi. L'uso di un modello a effetti fissi ha modificato solo in minima parte i valori di RR ma, nel caso di evento composito di ictus, CHD e insufficienza cardiaca, il modello a effetti fissi ha modificato un RR non significativo (RR 0,86; IC 95% 0,73-1,02) in uno significativo (RR 0,88; 0,78-0,99).

Nel confronto fra diuretici e terapie a base di calcio-antagonisti, gli RR non hanno mostrato differenze significative nel rischio di qualsiasi evento eccetto per l'insufficienza cardiaca, con un rischio significativamente più basso del 22% nel gruppo in trattamento con diuretico. Lo studio ALLHAT ha influenzato fortemente il dato, ma limitatamente alla stima di morte cardiovascolare.

Nel confronto fra diuretici e trattamenti a base di ACE-inibitori non sono emerse differenze significative nel rischio di qualsiasi evento fra i due gruppi di trattamento.

#### Beta-bloccanti vs altre classi di farmaci

Mentre nel confronto fra beta-bloccanti e diuretici con il modello a effetti casuali le differenze evidenziate nel rischio di qualsiasi evento non erano significative, nel confronto con calcio-antagonisti il rischio di ictus era significativamente più elevato (25%) con i beta-bloccanti.

Tutti gli altri eventi non erano significativamente differenti tra i due trattamenti. L'eterogeneità era minima per l'ictus e l'utilizzo del modello a effetti fissi ha confermato la stima di RR 1,25 (1,11-1,40). L'utilizzo del modello a effetti fissi per valutare l'RR dell'end point composito di ictus e di CHD ha mostrato un rischio significativamente più elevato per i beta-bloccanti (RR 1,11; 1,04-1,19), mentre il modello a effetti casuali ha mostrato un rischio non significativo (RR 1,11; 0,97-1,26). Diverse metanalisi, ciascuna comprendente solo due trial, che hanno confrontato il trattamento a base di beta-bloccanti sia vs ACE-inibitori che vs ARB, rimangono di incerta interpretazione. Il confronto fra beta-bloccanti e ACE-inibitori non ha rivelato alcuna differenza significativa, mentre il confronto con ARB ha rivelato un rischio di ictus significativamente più elevato (35%) nei pazienti in trattamento con beta-bloccanti. Il confronto fra beta-bloccanti e il gruppo combinato di agenti ad azione RAS ha confermato una differenza significativa limitata per l'ictus (RR 1,32; 1,13-1,54), sia con l'uso del modello a effetti fissi che con quello a effetti casuali. La combinazione di tutti i trial in cui i beta-bloccanti sono stati confrontati con terapie a base di qualsiasi altra classe di farmaci ha confermato un rischio di ictus significativamente più alto (23%) con i beta-bloccanti rispetto agli altri agenti considerati insieme.

#### Calcio-antagonisti vs altre classi di farmaci

I trattamenti a base di calcio-antagonisti e ACE-inibitori erano associati a rischi non significativamente diversi per tutti gli eventi studiati, ad eccezione di ictus ed insufficienza cardiaca. Un rischio minore di ictus con calcio-antagonisti non ha raggiunto la significatività statistica quando è stato utilizzato il modello a effetti casuali, ma è diventato significativo con il modello a effetti fissi (RR 0,90; 0,82-0,99). Al contrario, il rischio di insufficienza cardiaca è stato del 21% più frequente con calcio-antagonisti, evidenza confermata dall'applicazione di un modello a effetti fissi. L'eterogeneità fra i trial era moderata per gli eventi CHD e compositi, bassa per ictus, insufficienza cardiaca e morte. Comparando calcio-antagonisti con ARB era possibile anche rilevare un'incidenza significativamente più alta di insufficienza cardiaca (27%). Tuttavia, il rischio più basso di CHD con calcio-antagonisti rispetto ad ARB ha raggiunto la significatività statistica quando è stato utilizzato un modello a effetti fissi (RR 0,87; 0,76-0,99). Il confronto fra calcio-antagonisti e bloccanti RAS ha confermato un rischio significativamente più elevato di insufficienza cardiaca con calcio-antagonisti, ma anche un rischio minore di ictus, che ha raggiunto la significatività statistica sia con i modelli a effetti fissi che a effetti casuali (RR 0,90; 0,82-0,98).

Una grande metanalisi combinata che confrontava il trattamento a base di calcio-antagonisti con qualsiasi altra terapia ha mostrato un'incidenza significativamente minore (12%) di ictus e un'incidenza significativamente maggiore (19%) di insufficienza cardiaca con il tratta-

mento a base di calcio-antagonisti. Anche il rischio di mortalità per tutte le cause era leggermente (3%), ma significativamente inferiore, con i calcio-antagonisti. Non si sono evidenziate differenze significative per gli altri eventi.

#### ACE-inibitori vs altre classi di farmaci

Il confronto fra il trattamento a base di ACE-inibitori e ARB ha mostrato come le due terapie abbiano lo stesso effetto su tutti gli eventi. Tuttavia, 17.118 dei 17.728 pazienti provenivano dallo studio ONTARGET, quindi la metanalisi ha rispecchiato sostanzialmente i risultati di un solo trial. Una metanalisi dei trial che confrontavano trattamenti a base di ACE-inibitori con qualsiasi altro farmaco antipertensivo ha mostrato che i due tipi di trattamento non erano associati a differenze nel rischio di qualunque evento, eccetto per ictus e CHD. Infatti, il trattamento con ACE-inibitori era associato ad un leggero, ma significativo, aumento del rischio di ictus (RR 1,08; 1,01-1,14) e a una modesta, ma significativa, riduzione del rischio di CHD (RR 0,91; 0,83-0,99).

#### Bloccanti dei recettori dell'angiotensina vs altre classi di farmaci

Il confronto fra terapia a base di ARB con tutte le altre classi di farmaci non ha mostrato una variazione significativamente differente nel rapporto di rischio per tutti gli eventi, eccetto che per gli eventi CHD, per i quali si è evidenziato un rischio del 10% più alto con ARB, che ha raggiunto la significatività statistica con l'utilizzo del modello a effetti fissi (RR 1,10; 1,01-1,19).

#### **Discussione**

Come illustrato in questo studio, il risultato ampiamente predominante delle comparazioni disponibili fra molteplici terapie è che non vi sono differenze significative fra classi di farmaci per la maggior parte degli eventi, e questo nonostante la maggior parte dei confronti siano stati effettuati su un gran numero di pazienti ed eventi, quindi con una notevole potenza statistica. Tuttavia, come presentato nei risultati, ci sono alcune differenze consistenti che non possono essere trascurate. Di conseguenza, il quadro che emerge da un'indagine critica e completa di tutte le evidenze disponibili non può supportare uno specifico paradigma di trattamento. Indubbiamente, ci sono classi di composti, come i calcio-antagonisti, che appaiono più efficaci nella prevenzione dell'ictus; altre classi, come gli ACE-inibitori, che appaiono più efficaci contro il rischio di CHD; e altre classi che appaiono sicuramente più efficaci nella prevenzione dell'insorgenza di scompenso cardiaco, come i bloccanti RAS e, in particolare, i diuretici. Questo potrebbe rappresentare una guida alla scelta del farmaco quando un evento specifico è l'obiettivo prevalente di un trattamento, ma nella comune pratica antipertensiva il trattamento è indirizzato alla prevenzione di un evento cardiovascolare di cui non è possibile prevedere il tipo o la localizzazione.

In conclusione, l'obiettivo principale del trattamento an-

tipertensivo è la riduzione della pressione arteriosa, e l'efficacia del trattamento in termini di controllo pressorio è un target che può essere raggiunto con un'attenta indagine del singolo paziente, essendo l'effetto sulla pressione e la tollerabilità individuale diversi per i vari agenti. Le sottili differenze negli effetti delle varie classi di farmaci sugli eventi diversi possono suggerire qualche scelta quando, nel continuum di malattia cardiovascolare, è più probabile che si verifichi un tipo di evento, oppure, nei casi frequenti in cui viene utilizzata una terapia combinata, possono suggerire quale combinazione di agenti scegliere che abbiano efficacia complementare sui diversi eventi cardiovascolari.

## Basi genomiche delle reazioni avverse ai farmaci: sviluppi recenti e focus sul ruolo delle differenze etniche

Ling Chan S, Jin S, Loh M, Brunham LR  
**Progress in understanding the genomic basis for adverse drug reactions: a comprehensive review and focus on the role of ethnicity**  
*Pharmacogenomics, pubblicato on line il 15 maggio 2015*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) sono una delle cause maggiori ed evitabili di morbilità e mortalità. La variabilità genomica trasmessa alla progenie attraverso la linea geminale contribuisce alle differenze interindividuali nella risposta ai farmaci e nel rischio di ADR. Comprendere le basi genomiche di questi eventi è uno dei principali obiettivi della farmacogenomica. Inizialmente, essa si è basata principalmente su studi di associazione, concentrandosi su singoli geni con ruoli noti in farmacocinetica o in farmacodinamica. Con i miglioramenti nella tecnologia di genotipizzazione e nelle indagini genetiche delle malattie comuni, gli studi di associazione *genome-wide* (*genome-wide association studies*, GWAS) sono stati sempre più utilizzati per fornire una visione più completa del quadro genomico della risposta ai farmaci.

L'obiettivo del presente lavoro è di condurre una revisione sistematica dei GWAS di ADR, pubblicati a partire dal 2010, per identificare i trend e le tematiche emergenti. È stata effettuata una revisione completa della letteratura per identificare gli studi GWAS che hanno esaminato i fenotipi delle/di ADR dal 2010 ad oggi, utilizzando sia il catalogo GWAS del *National Human Genome Research Institute* degli Stati Uniti, sia PubMed. Sono state identificate 560 pubblicazioni e, dopo revisione manuale, sono stati selezionati 55 articoli di ricerca che descrivono uno GWAS di un fenotipo di ADR.

#### Dimensioni campionarie dei GWAS di ADR

A differenza dei GWAS su malattie comuni, che generalmente richiedono migliaia di casi e di controlli, i GWAS sulla risposta ai farmaci sono stati in grado di rilevare i loci significativamente associati con ADR utilizzando campioni di piccole dimensioni, spesso solo dozzine di casi e centinaia di controlli. Sulla base dei 38 studi, risultanti dalla revisione effettuata, che riportavano variazioni con  $p \text{ value} < 5 \times 10^{-7}$ , la dimensione media del campione delle coorti era di 829 individui (range 47-5609) con un numero mediano di 117 individui (range 14-1675).

La dimensione campionaria più piccola con cui si è potuta riscontrare un'associazione significativa con l'allele HLA-B\*58:01 ( $p=5,39 \times 10^{-12}$  e *odds ratio* (OR) pari a

63) si è avuta in uno studio sulla sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) associate all'uso di allopurinolo, che ha incluso 14 casi e 991 controlli sani e non trattati.

Queste osservazioni suggeriscono che i GWAS di ADR continuano a essere caratterizzati da campioni di dimensioni notevolmente inferiori rispetto a quelle normalmente utilizzate per studi sulle malattie comuni. In effetti, la dimensione media del campione per i GWAS su ADR (inclusi quelli con o senza *lead* SNP,  $p < 5 \times 10^{-7}$ ) è di 457 individui rispetto a 2389 nei GWAS su malattie comuni (sulla base di GWAS non farmacogenomici nel catalogo GWAS, Mann-Whitney U  $p = 6,1 \times 10^{-15}$ ).

### Replicazione indipendente

Poiché esiste la possibilità di rilevazione di falsi positivi negli studi di associazione genetica, in particolare quando si utilizzano campioni di piccole dimensioni, è essenziale la replicazione dei risultati ottenuti in coorti indipendenti. Un approccio comune è quello di usare un disegno di studio a due fasi, in cui i loci identificati inizialmente vengono successivamente testati in una seconda coorte indipendente. Questo aspetto è difficoltoso in farmacogenomica a causa della bassa incidenza di molti fenotipi delle ADR, della loro classificazione clinica molto spesso non standardizzata.

Infatti, 13 dei 38 studi (34%) non includevano replicazione indipendente dei dati. In alcuni casi, i *lead* SNP scoperti mediante GWAS sono stati convalidati utilizzando successivamente campioni di replicazione più piccoli. In particolare, alcuni studi recenti hanno incluso la replicazione in un secondo GWAS o sono stati replicati da altri gruppi di ricerca utilizzando pazienti appartenenti allo stesso gruppo etnico della popolazione *iniziale* o in coorti di etnie diverse, fornendo così solide evidenze per la robustezza e la generalizzabilità di questi risultati. Una strategia per aumentare ulteriormente il numero di pazienti disponibili per lo studio è quella di combinare popolazioni sane non trattate con coorti in terapia farmacologica. Questo approccio è stato utilizzato con successo negli studi su agranulocitosi indotta da clozapina, SJS/TEN farmaco-indotta e reazioni di ipersensibilità da carbamazepina (CBZ), e può aumentare la potenza statistica per rilevare un'associazione in presenza di un numero limitato di casi di ADR e di controlli in terapia farmacologica. Inoltre esso risulta essere il più utile nei casi in cui la prevalenza dell'ADR è bassa, e la percentuale dei controlli sani che avrebbero sviluppato ADR se avessero assunto farmaci, risulta proporzionalmente piccola.

### Le ADR sono generalmente fenomeni immunologici?

Molte ADR rappresentano fenomeni immunologici dovuti a una interazione tra principi attivi e molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) nell'ospite. Di conseguenza, molte delle associazioni rilevate nei primi GWAS di ADR erano con alleli HLA nella regione MHC del cromosoma

6. Un esempio eclatante è l'associazione tra ipersensibilità indotta da abacavir e HLA-B\*57:01, rilevata nel 2002 da due gruppi di ricerca indipendenti.

Successivamente, lo screening per HLA-B\*57:01 nei pazienti HIV positivi ha dimostrato di ridurre il rischio di ipersensibilità indotta da abacavir, e il test per HLA-B\*57:01 è ora eseguito di routine in molte giurisdizioni prima di iniziare la somministrazione di questo farmaco. Un altro dei primi esempi di ADR immuno-mediata è l'associazione tra HLA-B\*15:02 e SJS/TEN indotta da CBZ. Questa associazione è stata la prima ad essere segnalata con un OR di 2,504 nell'etnia cinese Han a Taiwan. L'associazione è stata successivamente validata in altre popolazioni asiatiche, tra cui quella thailandese e malese.

In contrasto con questi primi risultati, si nota che solo 10 dei 38 loci (26%) associati ad ADR nei GWAS pubblicati dal 2010 sono riconducibili ad alleli HLA. Tra questi HLA-B\*13:01 associato alla sindrome di ipersensibilità indotta da dapsona, LA-A\*31:01 associato alle reazioni di ipersensibilità indotte da CBZ e HLA-DQA1-HLA-DRB1 associati alla pancreatite indotta da tiopurina.

In particolare, tutte queste ADR rappresentano fenotipi di ipersensibilità al farmaco. Questi risultati suggeriscono che può essere possibile prevedere a priori quali ADR hanno più probabilità di avere associazioni con molecole HLA in base alla natura del fenotipo clinico. Una caratteristica rilevante di questi loci HLA associati ad ADR è l'alto OR che essi conferiscono. In effetti, l'OR mediano per loci HLA associati a reazioni avverse è 5,3, rispetto a 2,9 per i loci non-HLA ADR (*Mann Whitney Exact*  $p = 0,03$ ). L'effetto altamente penetrante di questi loci HLA suggerisce che tali ipersensibilità al farmaco siano a carattere monogenico, rispetto alla natura poligenica delle ADR non immuno-mediate.

In contrasto con gli studi sopra descritti, negli studi su ADR non immuno-mediate sono tipicamente riportate associazioni con loci fuori dalla regione codificante per le proteine MHC. Questi risultati suggeriscono che, diversamente dalla tendenza osservata nei primi GWAS di ADR, la maggior parte delle reazioni avverse, per le quali è stata identificata la base genomica, non è un fenomeno immunologico.

### La maggior parte dei marker di ADR si trovano in regioni del genoma non codificanti

Un tema importante che emerge dai GWAS sulle patologie comuni è che la stragrande maggioranza (>90%) delle varianti associate alla malattia si trovano nelle regioni non codificanti del genoma, suggerendo l'esistenza di meccanismi regolatori epigenetici legati alla malattia e ponendo sfide importanti per l'indagine dei meccanismi biologici alla base di queste associazioni cliniche. Tuttavia, non è ancora chiaro se la stessa osservazione sia valida nei GWAS di ADR.

L'immediata fiducia negli studi di farmacogenomica che si concentrano su varianti funzionali note, può aver influenzato in maniera non corretta l'analisi dei loci far-

macrogenomici facendo prediligere varianti codificanti e funzionali. Nella revisione dei GWAS di ADR effettuati dal 2010, si nota che solo 9 delle 51 (18%) varianti genomiche individuate sono codificanti (incluse 8 varianti non sinonime e una variante sinonima), mentre 42 (82%) sono varianti non codificanti. Questi dati indicano che, se visto dalla prospettiva relativamente imparziale dei GWAS, il panorama genetico delle ADR è simile a quello delle malattie comuni per quanto riguarda la probabilità di trovare un'associazione con SNP in una regione codificante vs non codificante del genoma.

Tradurre i risultati dei GWAS in un contesto biologico con conseguenze sulla pratica clinica richiederà la capacità di comprendere i meccanismi attraverso i quali le varianti rilevate nei GWAS influenzano la risposta ai farmaci e la conferma della causalità delle associazioni descritte (nesso di causalità diretto o presenza di varianti in *linkage disequilibrium* con quella coinvolta funzionalmente). Una ipotesi intuitiva è che queste varianti non codificanti possano influenzare l'espressione del gene attraverso meccanismi regolatori. Il recente progresso nella mappatura delle regioni regolatorie del genoma ha ampliato la comprensione del ruolo del DNA non codificante nella patogenesi delle malattie. Per i GWAS delle malattie comuni, il 36,3% degli SNP non codificanti si localizza in siti di ipersensibilità alla DNasi, regioni del genoma ritenute importanti nel legame dei fattori di trascrizione e nella regolazione dei geni.

È stato scoperto che il 46,2% degli SNP di ADR da GWAS si localizza in siti di ipersensibilità alla DNasi (*chi-quadro*  $p=0,3$  vs GWASNP di malattia comune). Questo suggerisce che, come nel caso di GWAS-SNP associati a malattie comuni, è probabile che una parte sostanziale degli SNP non codificanti associati ad ADR eserciti effetti attraverso un meccanismo di regolazione.

### Conclusioni

L'applicazione degli studi di associazione *genome-wide* al campo della farmacogenomica ha determinato un rapido avanzamento nella comprensione della base genomica di specifiche ADR. In particolare, sono stati scoperti negli ultimi anni molti più loci non-HLA per ADR. Mentre molti di questi loci hanno una significatività statistica robusta per quanto riguarda la loro associazione con un fenotipo di ADR, la maggior parte sono situati in regioni del genoma non codificanti, e il loro significato biologico deve essere ancora determinato. Saranno essenziali approcci per comprendere i meccanismi molecolari alla base di queste associazioni, individuando le varianti causali e distinguendo gli effetti reali da falsi positivi, per sfruttare appieno il valore di questi risultati anche in termini di traslazione clinica.

## Terapie di auto-prescrizione e ruolo del farmacista

Rutter P

### Role of community pharmacists in patients' self-care and self-medication

*Integrated Pharmacy Research and Practice* 2015; 4:57-65

### RIASSUNTO

#### Cos'è la self-care?

Fondamentalmente, il concetto di "self-care" affida agli individui la responsabilità della propria salute e del proprio benessere. Molti autori hanno descritto gli elementi costitutivi di questo approccio e, mentre non esiste una definizione universalmente riconosciuta, è chiaro che la self-care è vista come un concetto ampio che comprende le attività per stabilire e mantenere la salute attraverso la prevenzione di malattie. La self-care è stata descritta come un *continuum*, a partire da scelte individuali di benessere (ad esempio, fare esercizio fisico) fino alla gestione attiva della propria salute (ad esempio, l'auto-medicazione). L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la self-care come "la capacità degli individui, delle famiglie e delle comunità di promuovere la salute, prevenire le malattie e mantenere la salute stessa gestendo la malattia e la disabilità, con o senza il supporto di un fornitore di assistenza sanitaria".

#### Cos'è la self-medication?

La "self-medication" o automedicazione è solo un elemento della self-care e può essere definito come la selezione e l'uso di farmaci da parte di individui per il trattamento di una malattia auto-riconosciuta o dei suoi sintomi. I farmaci di auto-medicazione sono comunemente noti come farmaci "over-the-counter" (OTC) o farmaci senza obbligo di prescrizione (SOP).

Per la maggior parte dei farmaci acquistati senza ricetta medica, il consumatore utilizza le informazioni del prodotto presenti sulla confezione per prendere una decisione informata. Per facilitare questo processo, il consumatore può chiedere aiuto presso il punto di acquisto. Se i farmaci sono acquistati nelle farmacie, il personale è in una posizione di forza per facilitare la self-care e il processo decisionale da parte dei consumatori, poiché nella maggior parte delle farmacie la transazione avviene attraverso un assistente qualificato o il farmacista. Pochi dati in letteratura hanno dimostrato che le decisioni di acquisto da parte del consumatore sono influenzate da questa "facilitazione". Due ricerche hanno entrambe mostrato che una parte dei consumatori (25% e 43%, rispettivamente) modifica la decisione di acquisto dopo un colloquio col personale della farmacia. Inoltre, una piccola percentuale di consumatori non acquista nulla (13% e 8%, rispettivamente) o viene inviata dal medico (1% e 4%, rispettivamente). Questi studi evidenziano

come il team di esperti presente in farmacia è in grado di plasmare positivamente le decisioni di aiutare le scelte tra possibili alternative.

### **Contributo del farmacista di comunità**

I farmacisti di comunità sono in una posizione privilegiata per fornire sostegno e consulenza al pubblico rispetto ad altri operatori sanitari. La combinazione di posizione e accessibilità fa sì che la maggior parte dei consumatori abbia accesso immediato a una farmacia dove è disponibile consulenza da parte di personale sanitario. Ai farmacisti di comunità è concesso un elevato livello di fiducia da parte del pubblico nella capacità di erogare consigli sui farmaci senza prescrizione. Anche se c'è una tendenza generale a liberalizzare i mercati dei prodotti senza obbligo di prescrizione, le farmacie in molti Paesi sono ancora i principali fornitori di farmaci senza ricetta medica. I farmacisti sono quindi in grado di facilitare la *self-care* e l'automedicazione, valore che deve essere implementato e sfruttato.

### Gestire le patologie di minore rilevanza - riclassificazione dei farmaci

Le politiche di assistenza sanitaria hanno attualmente un forte focus sulla *self-care* e diverse strategie sono state messe in atto per incoraggiare i consumatori (e i farmacisti) ad avere un ruolo più attivo. Il principale approccio a lungo termine, che incide direttamente sulla farmacia, è la riclassificazione dei farmaci soggetti a prescrizione medica. In molti Paesi (ad esempio, Australia, Nuova Zelanda, Francia, Svezia, Canada, Regno Unito) i quadri normativi supportano la riclassificazione creando una successione del livello di disponibilità del farmaco, per cui alcuni farmaci possono essere acquistati solo in farmacia. Questi di solito devono essere venduti o dal farmacista o sotto la loro supervisione. Altri Paesi utilizzano un sistema a due categorie (prescrizione/non prescrizione), come negli USA. Negli ultimi 30 anni questo approccio ha visto una vasta gamma di agenti terapeutici messi a disposizione dei consumatori, tra cui la contraccezione ormonale d'emergenza (che nel 2015 sarà disponibile anche all'interno dell'Unione europea), gli inibitori della pompa protonica, i triptani e i beta2-agonisti.

Fino ad oggi, la maggior parte delle riclassificazioni hanno coinvolto farmaci che vengono utilizzati per il trattamento di problemi acuti. Tuttavia, recenti riclassificazioni hanno deviato nell'area di medicinali per la gestione delle condizioni di lungo termine. Statine, orlistat e tamsulosina sono infatti ora disponibili in alcuni mercati. Questi farmaci possono preannunciare l'inizio di una nuova era nella disponibilità di medicine senza ricetta medica, per cui i farmacisti saranno in grado di gestire anche la cura delle condizioni croniche.

### Farmacisti come barriere alla self-care

La farmacia è pronta ad essere considerata da responsabili politici, consumatori e altri operatori sanitari come

un'alternativa credibile per la fornitura di servizi focalizzati al paziente? E' necessario prima sapere quanto la farmacia sia disposta a investire in tale cambiamento. Molti Paesi hanno prodotto piani di azione perché la farmacia diventino più orientate al paziente, ma la traduzione di questi in pratica si sta dimostrando lenta e problematica. Ad esempio, 10 anni dopo l'introduzione del *Medicines Use Review* nel Regno Unito (monitoraggio sull'uso dei farmaci, un servizio che le farmacie inglesi erogano dietro compenso dal 2005), solo il 75% circa del totale delle valutazioni potenzialmente disponibili è stato effettuato. Se si guarda alla fornitura di nuovi servizi, non è chiaro il motivo per cui non siano più universalmente adottati. Tuttavia, in genere solamente il 2,5% della popolazione si dimostra "innovatore" e il 13,5% "early adopter". Da questa premessa si può ipotizzare che la maggior parte dei farmacisti non sarà aperta al cambiamento, anche in presenza delle giuste condizioni. Le ricerche sull'introduzione di nuovi servizi cognitivi riportano spesso barriere prevedibili al cambiamento, comprese questioni come il tempo, il finanziamento e un supporto limitato. Uno studio ha preso in considerazione la "cultura della farmacia" per spiegare questa riluttanza a cambiare. Gli autori sostengono che la mancanza di fiducia del farmacista nelle proprie abilità cliniche e la paura di assumersi responsabilità stanno soffocando la capacità della professione ad affrontare queste nuove sfide. Questo punto di vista sembra essere fondato su evidenze ragionevoli. Molti studi che hanno indagato l'estensione del ruolo del farmacista o la fornitura di nuovi servizi riferiscono costantemente la necessità di formazione dichiarata dal farmacista e la riluttanza a prendere decisioni autonome. La letteratura sembra perciò suggerire che i farmacisti stessi siano un grave ostacolo per l'adozione di comportamenti che facilitino la *self-care* e l'automedicazione.

### Incapacità dei farmacisti nel facilitare la self-care

Indipendentemente dal grado di controllo sull'accessibilità dei farmaci in diversi Paesi, i farmacisti possono ora gestire e trattare un maggior numero di condizioni rispetto al passato. Ciò solleva la questione se i farmacisti siano in grado di vendere questi farmaci in modo appropriato. Le prime ricerche sull'interazioni farmacista-consumatore non hanno affrontato questo punto, ma si sono per lo più concentrate sulla valutazione delle domande poste dal paziente e dei consigli ricevuti. I dati illustrano la natura di base della performance - i tipi di domande poste, la frequenza della consulenza e la percezione dei consumatori. I risultati sono stati sostanzialmente critici sulle prestazioni del farmacista. Nello stesso tempo, indagini di un'organizzazione di consumatori del Regno Unito ha rilevato scarse performance da parte dei farmacisti. Queste ed altre ricerche (soprattutto nei Paesi sviluppati) hanno cercato di determinare gli esiti, piuttosto che la meccanica delle interazioni. I risultati comunque sollevano interrogativi sulle capacità del farmacista. Uno studio ha evidenziato come in un terzo delle interazioni

farmacista-consumatore siano state date raccomandazioni senza valutare i sintomi del paziente e in un altro terzo dei casi le raccomandazioni fossero di scarsa qualità, e comportassero potenzialmente un rischio. Un altro studio ha osservato che il risultato atteso è stato raggiunto solo nella metà dei casi. Anche altri autori riportano scarso rendimento, con troppe poche domande soddisfatte dal farmacista. Sono state confrontate le prestazioni del farmacista con quelle di medici e infermieri relativamente a uno spettro di condizioni dermatologiche; la performance dei farmacisti era più scarsa di quella dei medici e solo il 40% dei primi è stato in grado di identificare correttamente tutte le lesioni.

L'utilizzo di protocolli/linee guida mnemoniche sembra essere quasi universalmente presente in farmacia, e le prestazioni con questi "aiuti decisionali" sembrano avere un impatto sul miglioramento delle prestazioni. Una revisione recente ha concluso che "in ultima analisi, l'uso di questi strumenti può aiutare chi eroga il farmaco ad ottenere informazioni dai pazienti in circostanze di immediata necessità, e migliorare la qualità delle cure". Questi strumenti potrebbero permettere di uniformare le informazioni acquisite dal paziente; la questione più importante, però, è come i farmacisti utilizzano queste informazioni. Recenti risultati hanno dimostrato che i farmacisti di comunità mostrano scarso ragionamento clinico a causa di un'eccessiva dipendenza da protocolli di anamnesi fissi. Ad aggravare questo quadro, vi è il personale che partecipa all'interazione. La maggior parte delle consultazioni sono esclusivamente gestite da personale non farmacista, con risultati peggiori rispetto ai farmacisti. Sarebbe logico, quindi, coinvolgere il farmacista più frequentemente nelle consultazioni. Questo solleva interrogativi sul livello di importanza attribuita a differenti compiti all'interno della farmacia e all'uso appropriato del personale. I dati degli ultimi 20 anni indicano che i farmacisti spendono ancora la maggior parte del loro tempo in attività non focalizzate al paziente. Indubbiamente questo è dettato, in gran parte, dai volumi di prescrizione, ma suggerisce anche una certa riluttanza a "uscire dal magazzino".

### Conclusioni

La farmacia ha una lunga storia nell'agevolazione della *self-care*, ma ora più che mai i farmacisti e il loro staff hanno la grande opportunità di espandere il loro contributo. Eppure esistono ancora notevoli ostacoli se la farmacia di comunità vuole massimizzare il suo potenziale. Dall'interno della professione, ci si devono porre domande circa le capacità dei farmacisti e la loro disponibilità ad accettare il cambiamento. Da parte di altri operatori sanitari, il problema è la riluttanza a permettere alla farmacia di assumere maggiori responsabilità. Sono necessari nuovi percorsi sanitari che forniscano una transizione più facile attraverso il continuum della *self-care* tenendo insieme consumatore, farmacista, e servizi medici primari.

## Ritardo delle comunicazioni alla FDA relative a ADR gravi e inattese da parte delle aziende farmaceutiche

Ma P, Marinovic I, Karaca-Mandic P  
**Drug manufacturers' delayed disclosure of serious and unexpected adverse events to the us food and drug administration**  
*JAMA InternMed, pubblicato on line il 27 luglio 2015*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Studi precedenti hanno evidenziato che le segnalazioni da parte delle aziende farmaceutiche alla FDA di eventi avversi da farmaco (ADE) gravi sono aumentate costantemente nel corso degli ultimi dieci anni. Non è invece ancora nota la *compliance* delle aziende con le norme che regolano la segnalazione di ADE gravi e inattesi alla FDA entro 15 giorni di calendario, anche se alcuni media hanno segnalato esempi aneddotici di ritardi. Poiché l'FDA utilizza le informazioni ricavate dalle segnalazioni per aggiornare le avvertenze sui farmaci, ritardi nella comunicazione possono avere importanti conseguenze per la salute pubblica, in particolare se le aziende ritardano selettivamente la segnalazione in base alla rilevanza degli *outcome* nei pazienti. Sono state studiate le caratteristiche dei pazienti e degli eventi connessi alla segnalazione ritardata alla FDA da parte delle aziende di quei casi considerati per legge "*expedited*".

#### Metodi

Sono stati ricavati tutti i report del FAERS (database di farmacovigilanza dell'FDA) relativi al periodo 1 gennaio 2004 - 30 giugno 2014. Sono state escluse le segnalazioni dirette (provenienti da pazienti/operatori sanitari; circa il 5%), in cui le aziende farmaceutiche non erano coinvolte. Il campione finale ha incluso solo le prime segnalazioni di ADE, caratterizzati dalla FDA come "*expedited*", escludendo quindi tutti i successivi follow-up. La variabile end point era categoriale e così suddivisa: ≤15 giorni, da 16 a 90 giorni, da 91 a 180 giorni, o >180 giorni, e calcolata come numero di giorni di calendario tra la data in cui l'azienda è venuta a conoscenza dell'ADE e la data in cui l'FDA ha ricevuto la relativa segnalazione dall'azienda. È stato utilizzato un modello multivariato per esaminare l'associazione tra la variabile esito e se l'ADE ha causato il decesso, aggiustando per numero di principi attivi che il paziente assumeva, fonte del report all'azienda (consumatori, medico, farmacista, avvocato o altro), se il rapporto era stato sottomesso per via elettronica ed età, sesso e peso del paziente.

#### Risultati

Lo studio ha coinvolto 1.613.079 prime segnalazioni di ADE. Le stime di Kaplan-Meier mostrano che il 9,9% delle segnalazioni (N=160.383, di cui 40.464 fatali)

non sono state ricevute dalla FDA entro la scadenza prevista dei 15 giorni. All'analisi multivariata, l'esito fatale dell'ADE era associato con la segnalazione ritardata. Un tasso aggiustato più ampio di eventi senza decesso è stato segnalato alla FDA entro la soglia dei 15 giorni: 88,25% (IC 95% 86,49%-90,02%) per gli eventi fatali vs 90,71% (89,48%-91,94%) per gli eventi non fatali, con una differenza di -2,46% (da -4,46% a -0,46%). I tassi aggiustati per le segnalazioni pervenute all'FDA tra i 16 e i 90 giorni erano 6,42% (5,38%-7,46%) per gli eventi con esito fatale e 5,19% (4,72%-5,65%) per gli eventi senza decesso, con una differenza di 1,23% (0,18%-2,27%). Analogamente, i tassi aggiustati per il periodo 91-180 giorni sono stati più elevati per le segnalazioni con la morte del paziente (2,53% [0,04%-5,01%]) e 1,98% [da -0,14% a 4,11%] per gli eventi non fatali, con una differenza di 0,55% [0,02%-1,08%]).

### Discussione

Questa analisi ha dimostrato che le aziende farmaceutiche tendono a ritardare la segnalazione di eventi avversi gravi alla FDA. Sorprendentemente, gli ADE con la morte del paziente avevano più probabilità di essere inviate in ritardo. È possibile che l'azienda facesse trascorrere tempo addizionale per verificare i casi fatali, ma questa discrezionalità esula dal campo di applicazione dell'attuale regime normativo. I risultati sono probabilmente una sottostima dell'*under-reporting* complessivo o del *mis-reporting*, data l'evidenza aneddotica di lettere di avvertimento dell'FDA alle aziende sull'errata classificazione di ADE gravi come non gravi. Se un rafforzamento dei controlli può diminuire le violazioni, una semplice alternativa sarebbe quella di raccomandare l'invio diretto all'FDA delle segnalazioni senza passare per l'azienda, come già si fa nei Paesi Europei. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi sottostanti la segnalazione ritardata e la politica di regolamentazione ottimale verso comunicazione obbligatoria di eventi avversi.



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2013-2014

## IL CASO CLOPIDOGREL IN SICILIA: COME VANIFICARE IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA ITALIANO

### The case of clopidogrel in Sicily: how to nullify the Italian Pharmacovigilance System

Michele Cugno, Enrico Magni

ASGENIA srl, Roma

#### Keywords

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

#### 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 an indirect distribution (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 from 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 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-01 to 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 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.

#### Introduzione

Con il termine “farmaco equivalente” si intende un medicinale avente la stessa composizione quali-quantitativa, la stessa forma farmaceutica, lo stesso dosaggio, le stesse indicazioni terapeutiche e che soprattutto sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata [1].

Corrispondenza: Michele Cugno. E-mail: michele.cugno@hotmail.it

In Italia, nel periodo che va da marzo 2014 a febbraio 2015, si è assistito ad un incremento delle segnalazioni di reazioni avverse riguardanti farmaci equivalenti. Tali segnalazioni hanno in particolar modo coinvolto farmaci come clopidogrel, antiaggregante piastrinico utilizzato nella prevenzione degli accidenti cardiovascolari, quetiapina, olanzapina o clozapina, farmaci antipsicotici utilizzati nel trattamento di disturbi a carico del sistema nervoso centrale, oppure altri farmaci ad esempio ad attività antitumorale (capecitabina). Le segnalazioni provengono con maggior frequenza da tutto il territorio della regione Sicilia. In tali segnalazioni vengono riportate reazioni allergiche da moderate a gravi come rash, angioedema o reazioni ematologiche crociate quali trombocitopenia e neutropenia, così come ulcere gastriche e duodenali, gastrite, vomito, nausea, costipazione e flatulenza, le quali nel loro insieme risultano essere molto spesso responsabili di ospedalizzazioni o prolungamenti delle stesse. Molto raramente, ad esempio in seguito all'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione, è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenica (PTT), caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata o a problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre. Queste reazioni sono ben documentate in letteratura e ciononostante tali farmaci vengono quotidianamente utilizzati nella pratica clinica. La maggior parte dei farmaci in questione sono soggetti a distribuzione per conto (DPC), la quale rappresenta una modalità di dispensazione di alcune categorie di medicinali (in particolar modo quelli contenuti nel prontuario della distribuzione territoriale ospedaliera, PHT) ad assistiti per la somministrazione al proprio domicilio. Questa distribuzione può avvenire anche attraverso specifici accordi con le farmacie territoriali, pubbliche e private [2].

Più nel dettaglio l'accordo per la DPC presso le farmacie private della regione Sicilia prevede che esse, in caso di ricette relative a prescrizioni di farmaci a brevetto scaduto inclusi nel PHT, debbano consegnare il principio attivo aggiudicato dall'azienda sanitaria provinciale (ASP) e che la sua sostituzione non sia possibile [3], se non nel caso in cui il medico prescrittore la ritenga necessaria; la sostituzione del farmaco a brevetto scaduto aggiudicato in gara, da parte del medico prescrittore, può essere effettuata solo dopo la compilazione di una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa al farmaco con la quale viene di fatto attestata la necessità [4]. Ciò comporta che il responsabile della farmacovigilanza provveda a inserire la scheda nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e a fornire una attestazione, al fine di autorizzare la farmacia alla sostituzione.

Lo scopo di questo progetto è stato di verificare l'impatto del Decreto Assessoriale (DA) n. 3/14 del 8/01/2014 e relative modifiche, diventato operativo a partire dall'1 marzo 2014, sulle segnalazioni di eventi avversi da farmaci equivalenti, sottoposti a DPC, in Sicilia.

## Metodi

Nell'analisi sono state prese in considerazione le schede di segnalazione presenti nella RNF relative ad alcuni farmaci equivalenti che sono inclusi nel PHT. È stato considerato il periodo temporale compreso tra l'1 marzo 2014 (inizio di operatività del DA) e il 28 febbraio 2015 (complessivamente 12 mesi). Sono stati esclusi i principi attivi per i quali non erano presenti, nell'intervallo di tempo considerato, segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti dalla regione Sicilia.

Inoltre sono state escluse dall'analisi le segnalazioni che riportavano solo il principio attivo senza specificare il nome del produttore; questa scelta è dipesa dell'evidenza che l'incremento delle segnalazioni ha riguardato i report in cui il farmaco sospetto era rappresentato da una specialità medicinale ben definita piuttosto che da un principio attivo.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse maggiormente rilevanti inserite nella RNF dai responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie della Regione nel periodo preso in esame hanno coinvolto nello specifico 8 principi attivi (clopidogrel, leflunomide, olanzapina, quetiapina, clozapina, capecitabina, risperidone e donepezil).

Successivamente sono stati analizzati i dati ricavati durante il periodo di stage presso la struttura ospitante ASGENIA Srl a socio unico (sottoposta a direzione e coordinamento di ASSOGENERICI), compreso tra l'1 luglio 2014 e il 28 febbraio 2015, a sua

volta suddiviso in due sotto-periodi (1 luglio - 31 agosto 2014 [2 mesi] e 1 settembre 2014 - 28 febbraio 2015 [6 mesi]).

## Risultati e Discussione

Nel periodo che va dall'1 marzo 2014 all'11 giugno 2014 (3,3 mesi; precedente al periodo di stage), sono state inserite nella RNF 192 segnalazioni relative a farmaci equivalenti, a fronte di 12 segnalazioni nel corrispondente periodo dell'anno precedente (2013) (**Tabella 1**). Rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente si evidenzia quindi un aumento di 16 volte del numero delle segnalazioni per farmaci equivalenti. Accanto alle 192 segnalazioni per specialità medicinali equivalenti, sono state inserite 19 segnalazioni per i corrispondenti farmaci *brand* (**Tabella 2**). Nell'analogo periodo del 2013 erano state inserite 2 segnalazioni esclusivamente riguardanti Xeloda, la versione *brand* della capecitabina.

Si può notare quindi che nel periodo considerato, rispetto all'analogo periodo dell'anno precedente, le segnalazioni per le specialità *brand* di riferimento, in particolare la capecitabina, hanno avuto un modesto incremento (**Tabella 2**), mentre sono aumentate notevolmente quelle per i rispettivi equivalenti (**Tabella 1**).

Il numero maggiore di ADR ha riguardato clopidogrel (n=95), seguito da quetiapina (n=27), leflunomide (n=26), olanzapina (n=17) e clozapina (n=16).

E' interessante confrontare a questo punto le segnalazioni siciliane effettuate nel periodo 1 marzo - 11 giugno 2014 relative agli 8 farmaci equivalenti riportati in **Tabella 1**, con quelle degli stessi farmaci riportate a livello nazionale (**Tabella 3**).

**Tabella 1** Segnalazioni provenienti dalla Sicilia di farmaci equivalenti inclusi nel PHT

PRINCIPIO ATTIVO (specialità medicinali)	PERIODO	PERIODO
	01/03/13 - 11/06/13	01/03/14 - 11/06/14
Clopidogrel	2	95
Leflunomide	0	26
Olanzapina	3	17
Quetiapina	4	27
Clozapina	0	13
Capecitabina	0	2
Risperidone	0	10
Donepezil	3	2
<b>TOTALE</b>	<b>12</b>	<b>192</b>

**Tabella 2** Segnalazioni provenienti dalla Sicilia di farmaci *brand* contenenti i principi attivi elencati

FARMACI BRAND	PERIODO	PERIODO
	01/03/13 - 11/06/13	01/03/14 - 11/06/14
Clopidogrel (PLAVIX)	0	1
Quetiapina (SEROQUEL)	0	1
Capecitabina (XELODA)	2	16
Risperidone (RISPERDAL)	0	1
<b>TOTALE</b>	<b>2</b>	<b>19</b>

**Tabella 3** Confronto tra le segnalazioni provenienti dalla Sicilia con quelle di tutte le altre regioni italiane relative ai farmaci riportati in Tabella 1, nel periodo 01/03/14 - 11/06/14

PRINCIPI ATTIVI (specialità medicinali)	SICILIA	ALTRE REGIONI	TOTALE ITALIA	SICILIA/ITALIA %
Clopidogrel	95	75	170	55,9
Leflunomide	26	27	53	49,1
Olanzapina	17	38	55	30,9
Quetiapina	27	43	70	38,6
Clozapina	13	10	23	56,5
Capecitabina	2	12	14	14,3
Risperidone	10	5	15	66,7
Donepezil	2	17	19	10,5
<b>TOTALE</b>	<b>192</b>	<b>227</b>	<b>419</b>	<b>45,8</b>

Analizzando la **Tabella 3** si evidenzia che le segnalazioni provenienti dalla regione Sicilia rappresentano il 45,8% di quelle nazionali. Per confrontare meglio i dati, è interessante analizzare il tasso di segnalazione per milioni di abitanti sia in Sicilia che nel resto d'Italia. Infatti, considerando 5.087.280 milioni di abitanti in Sicilia, il tasso è di  $3,8 \times 10^{-5}$  segnalazioni/milione di abitanti, mentre nel resto di Italia (55.707.332 abitanti) il tasso è di  $0,4 \times 10^{-5}$  segnalazioni/milione di abitanti, cioè di un ordine di grandezza inferiore.

Poiché è improbabile che solo in Sicilia esista un problema di sicurezza con farmaci generici quali clopidogrel, olanzapina, leflunomide o quetiapina, si potrebbe avanzare l'ipotesi che le disposizioni contenute nel DA abbiano generato un bias importante nella RNF.

A questo punto risulta utile considerare i dati raccolti durante l'attività di farmacovigilanza relativi al periodo di stage. Tali dati, come descritto nei metodi, sono stati suddivisi in due differenti periodi, il primo che va dall'1 luglio al 31 agosto 2014 (2 mesi) ed il secondo che va dall'1 settembre 2014 al 28 febbraio 2015 (6 mesi).

Tale differenziazione è legata ad una modifica del Decreto Assessoriale n. 3/14 del 8.01.2014, pubblicata a settembre 2014 (ottenuta a seguito di un ricorso della ditta produttrice di PLAVIX, clopidogrel), per la quale i testi "in caso di documentata insostituibilità" e "con attestazione di invio dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa" sono stati sostituiti con "ai sensi di quanto previsto dal D.L. n. 95/12 art. 15, c. 11 bis", ed è stata aggiunta dopo il testo "la farmacia erogherà il farmaco prescritto in regime di farmaceutica convenzionata" la frase "richiedendo all'utente il pagamento della differenza tra il costo del farmaco erogato e quello di acquisto del corrispondente equivalente acquistato dall' ASP per l'erogazione in regime di DPC" [5]. La modifica al DA ha di fatto eliminato l'obbligo della sostituzione del farmaco generico vincolato alla segnalazione di una sospetta reazione avversa, introducendo solo il pagamento della differenza del prezzo esistente, da parte del paziente, con il medicinale *brand* di riferimento.

Le numerosità delle segnalazioni di sospette reazioni avverse maggiormente rilevanti (ossia quelle in cui sono riportati i criteri minimi per considerare una segnalazione valida: paziente identificabile; segnalatore identificabile; farmaco sospetto; reazione avversa) pervenute nei due sotto-periodi esaminati e riguardanti gli 8 farmaci presi precedentemente in considerazione e commercializzati dalla aziende produttrici di generici partner di ASGENIA, possono essere riassunte nella **Tabella 4** e nella **Tabella 5**. Nella **Tabella 4** si vede come le segnalazioni provenienti dalla regione Sicilia effettuate nel primo periodo di interesse rappresentino il 67,7% di quelle nazionali. La quasi totalità delle segnalazioni in Sicilia riguardano il farmaco clopidogrel (si possono contare infatti ben 40 segnalazioni su un totale di 42). Nel secondo periodo di interesse, successivo alla modifica del DA, si assiste ad un forte decremento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse poiché in 6 mesi sono state registrate un totale di 136 segnalazioni nazionali in contrapposizione alle 63 rilevate in un periodo di soli due mesi (**Tabella 5**). Di queste 136 segnalazioni, 68 provengono dalla Sicilia, di cui 59 sono relative al solo farmaco clopidogrel. Le rimanenti 68 provengono da tutte le altre regioni italiane; di conseguenza la Sicilia da sola ha contribuito complessivamente per

**Tabella 4** Confronto delle segnalazioni provenienti dalla Sicilia con quelle di tutte le altre regioni italiane relative ai farmaci riportati in Tabella 1, nel periodo 01/07/14 - 31/08/14

PRINCIPI ATTIVI (specialità medicinali)	SICILIA	ALTRE REGIONI	TOTALE ITALIA	SICILIA/ITALIA %
Clopidogrel	40	10	50	80
Leflunomide	0	0	0	0
Olanzapina	0	1	1	0
Quetiapina	0	1	1	0
Clozapina	0	0	0	0
Capecitabina	0	8	8	0
Risperidone	2	0	2	100
Donepezil	0	1	1	0
<b>TOTALE</b>	<b>42</b>	<b>21</b>	<b>63</b>	<b>67,7</b>

**Tabella 5** Confronto delle segnalazioni provenienti dalla Sicilia con quelle di tutte le altre regioni italiane relative ai farmaci riportati in Tabella 1, nel periodo 01/09/14 - 28/02/15

PRINCIPI ATTIVI (specialità medicinali)	SICILIA	ALTRE REGIONI	TOTALE ITALIA	SICILIA/ITALIA %
Clopidogrel	59	20	79	74,7
Leflunomide	0	7	7	0
Olanzapina	2	3	5	40
Quetiapina	0	10	10	0
Clozapina	0	0	0	0
Capecitabina	1	17	18	5,5
Risperidone	4	6	10	40
Donepezil	2	5	7	28,6
<b>TOTALE</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>136</b>	<b>50</b>

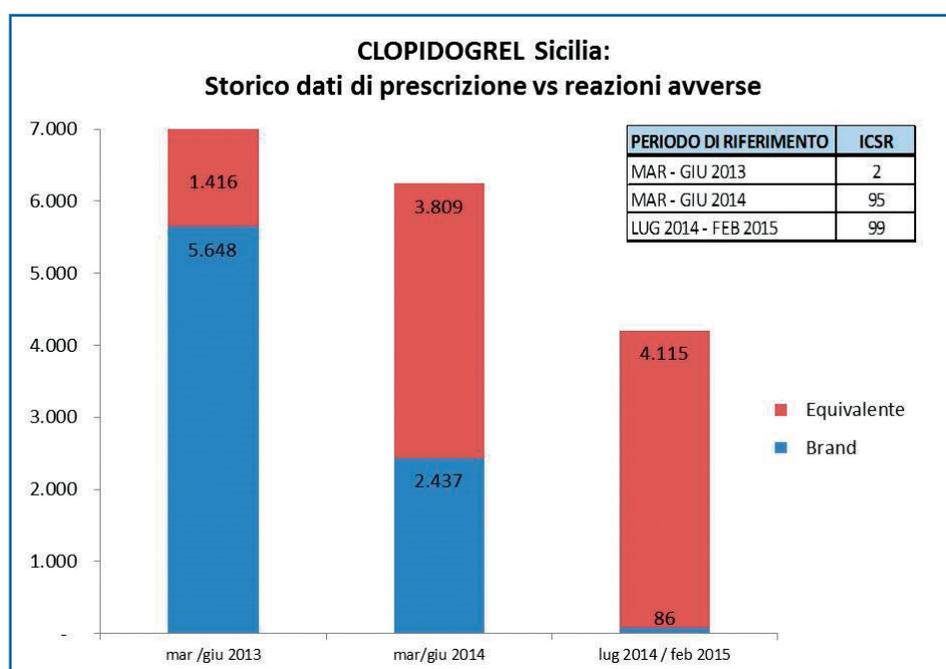
il 50% delle segnalazioni nazionali. Il decremento è evidente anche tra le segnalazioni della Sicilia (in Sicilia: 24,0/mese nei primi 2 mesi vs 11,3/mese nei successivi 6 mesi, con un delta di circa -53%; tutte le altre regioni italiane: 10,5/mese vs 6,8/mese, con un delta di -58%).

Come detto in precedenza, queste anomalie sono molto più evidenti e rilevanti per il farmaco clopidogrel. Calcolando e raffrontando i dati mensili prima e dopo la modifica del DA in Sicilia (20,0/mese vs 9,8/mese; delta -51%) contro i dati mensili prima e dopo la modifica del DA in Italia (25,0/mese vs 13,2/mese; delta -47%) si potrebbe dire che il farmaco con i suoi numeri ha influenzato moltissimo il trend di tutti i generici considerati.

Risulta estremamente interessante considerare anche i dati di prescrizione e di consumo di tale farmaco, contrapponendoli alle segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti dalla regione Sicilia e dal resto d'Italia, come viene mostrato nelle **Figure 1 e 2**, che riportano i numeri di unità minime frazionabili dispensate (es. compresse) del farmaco clopidogrel generico e del *brand* di riferimento PLAVIX negli intervalli di tempo studiati (indicati in ascissa), e le corrispettive segnalazioni di sospette reazioni avverse (*individual case safety report*, ICSR).

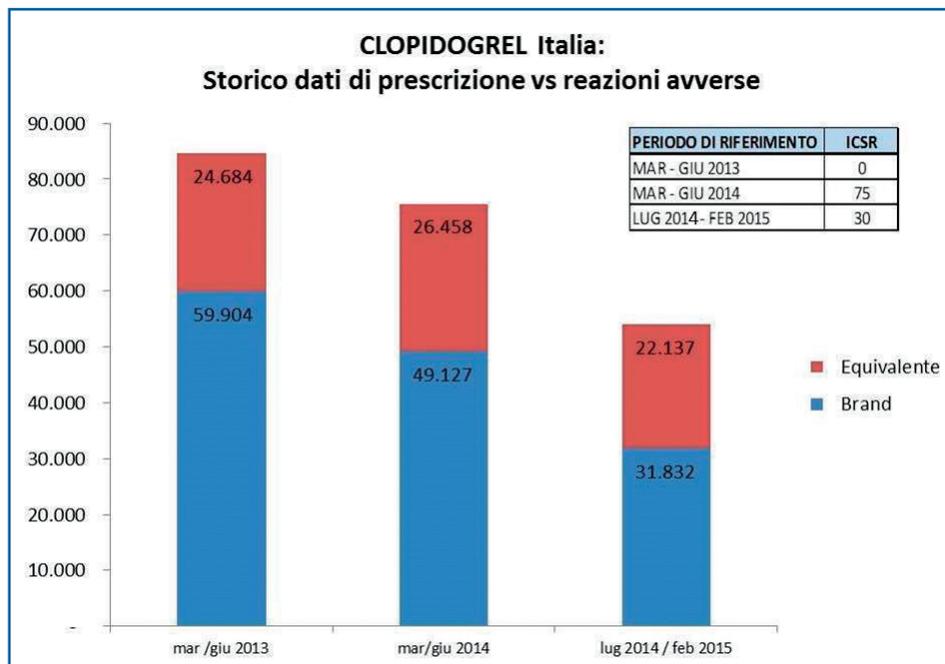
Si può osservare come in Sicilia, nel periodo che va dall'1 marzo 2013 all'11 giugno 2013, le prescrizioni e il consumo del *brand* siano molto più cospicui rispetto al generico, infatti vengono registrate 5648 unità minime frazionabili di PLAVIX dispensate contro 1416 di clopidogrel generico (circa 20% del totale). Risulta interessante notare

**Figura 1**  
Dati di prescrizioni di clopidogrel e di segnalazione di sospette reazioni avverse dal farmaco (riquadro in alto a destra) in Sicilia



**Figura 2**

Dati di prescrizioni di clopidogrel e di segnalazione di sospette reazioni avverse dal farmaco (riquadro in alto a destra) in tutte le altre regioni italiane



come in tale periodo nella regione Sicilia non viene registrata alcuna segnalazione di reazione avversa per il farmaco *brand* mentre sono riportate 2 segnalazioni per il farmaco generico. La situazione invece cambia drasticamente l'anno successivo, nel periodo che va dall'1 marzo all'11 giugno 2014. Tale periodo, come detto infatti è successivo all'aggiudicazione della gara regionale da parte del clopidogrel generico e coincidente con l'entrata in vigore del Decreto Assessoriale. Si assiste ad un consistente incremento della prescrizione e del consumo del farmaco generico che supera quello del corrispettivo brand (3808 unità minime frazionabili di generico dispensate contro le 2437 del brand, circa 61% del totale). Durante questo periodo di soli 3,3 mesi si assiste anche a uno smisurato aumento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, che passano dalle 2 dell'anno precedente a ben 95. Il consumo del generico nel 2014 è quindi 2,7 volte maggiore rispetto al 2013, mentre le segnalazioni nel 2014 aumentano di 47,5 volte rispetto a quelle del 2013, dato che non può essere certamente ascritto solo all'incremento dei consumi del generico.

La situazione è invece differente da luglio 2014 a febbraio 2015, periodo che comprende la modifica del DA n. 3/14. Infatti in tale periodo aumenta ulteriormente il divario tra generico e brand a favore del primo (4115 unità minime frazionabili dispensate vs 86, *circa il 98% del totale*) ma al contempo non aumentano le segnalazioni, anzi diminuiscono: si passa infatti da 95 segnalazioni in 3,3 mesi (*28,8/mese*) a 99 segnalazioni in un periodo di 6 mesi (*16,5/mese*).

Nella **Figura 2** possiamo analizzare invece cosa accade nelle altre regioni d'Italia, in cui la situazione è leggermente differente.

Nel complesso, nelle altre regioni d'Italia si può notare come il consumo del *brand* sia in tutti i periodi di interesse sempre maggiore rispetto a quello del clopidogrel generico, che è rispettivamente il 29%, 35% e 41% del totale, denotando comunque un trend verso l'aumento. Più nel dettaglio, analizzando il periodo che va dall'1 marzo all'11 giugno 2014, si evidenzia un leggero incremento delle prescrizioni di clopidogrel generico, che passa dalle 24.684 unità minime frazionabili dispensate nel 2013 alle 26.458 dispensate nel 2014. In tale periodo di 3,3 mesi sono registrate 75 segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da tutte le altre regioni d'Italia, con una media di 22,7 segnalazioni/mese, valore decisamente inferiore al 28,8/mese dalla Sicilia. È interessante notare inoltre come in questo periodo (coincidente con l'entrata in vigore del DA n. 3/14) su un totale di 30.267 unità minime frazionabili dispensate e consumate in tutta Italia, la Sicilia ha contribuito solo per il 12,6% mentre invece da sola ha contribuito al 55,9% di tutte le segnalazioni italiane riguardanti tale farmaco.

Infine nel periodo che va dall'1 luglio 2014 al 28 febbraio 2015 nelle altre regioni d'Italia si assiste ad un modesto decremento assoluto del consumo di clopidogrel generico (anche se aumenta in percentuale rispetto al consumo totale), e ad un contemporaneo calo delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, le quali arrivano ad un totale di 30 relativamente ad un periodo di 6 mesi (5,0/mese).

## Conclusioni

L'analisi delle segnalazioni di ADR inserite dalla regione Sicilia nella RNF dimostra che, a seguito delle recenti disposizioni regionali relative alla DPC dei farmaci a brevetto scaduto, probabilmente si è generato un bias. Questo effetto distorsivo dovrà essere tenuto presente, sia a livello regionale che nazionale, qualora si volesse/dovesse prendere in esame la safety dei farmaci a brevetto scaduto considerati in questa analisi. Il bias evidenziato potrebbe *portare a pensare, nel caso si valutasse il dato italiano senza contestualizzare l'analisi ai diversi trend regionali e agli interventi regolatori locali, che ci sia un problema legato all'affidabilità dei farmaci generici* (in particolar modo per il clopidogrel, con gravi danni economici e di immagine per l'azienda produttrice), i quali purtroppo sono ancora soggetti ad un grande scetticismo da parte della popolazione ma, ben più grave, anche da parte di numerosi medici prescrittori.

In definitiva, è risultato dunque inopportuno legare la sostituibilità del farmaco generico con la compilazione di una scheda di segnalazione di reazione avversa, invece di correlarla ad altri fattori, come ad esempio il pagamento della differenza di prezzo tra il farmaco aggiudicato in gara e il *brand* di riferimento, come d'altronde accade già in numerose regioni d'Italia.

Tutto questo ha portato inevitabilmente ad indebolire il fine ultimo del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza (poiché molto spesso le segnalazioni potrebbero non risultare del tutto attendibili), che deve essere principalmente quello di valutare continuamente le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci, assicurare che il rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio sia sempre favorevole per la popolazione e tutelare la sicurezza del paziente.

## Bibliografia

- [1] DL 323 del 20/06/96 convertito in Legge 425 del 8/08/96.
- [2] Decreto del Ministero della Salute del 31 Luglio 2007.
- [3] 31-1-2014 - GAZZETTA UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIANA - PARTE I n. 5 PAG.62.
- [4] Decreto Assessoriale (DA) n. 3/14 del 8.01.2014.
- [5] D.A. n.1359/2014: Modifica D.A. 8 Gennaio 2014 di approvazione dell'Accordo per la Distribuzione per Conto dei farmaci inclusi nel PHT.