

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 4 • Dicembre 2015

RASSEGNE

**Il regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici
e il sistema di cosmetovigilanza**

**Politiche sanitarie, tra razionamento e razionalizzazione:
il ruolo e l'evoluzione del monitoraggio dell'assistenza
farmaceutica a livello regionale**

Aderenza e medicina generale

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 4 • Dicembre 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**
Il regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici e il sistema di cosmetovigilanza
Immacolata Caputo, Lidia Sautebin **5**
Politiche sanitarie, tra razionamento e razionalizzazione: il ruolo e l'evoluzione del monitoraggio dell'assistenza farmaceutica a livello regionale
Milena Vainieri, Bruna Vinci, Laura d'Amato, Francesco Attanasio **20**
Aderenza e medicina generale
Saffi Giustini, Alice Garzitto, Eleonora Bellini, Stefano Tafi **29**
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Use a lungo termine delle terapie cardiovascolari**
 - ▶ **Reazioni avverse e interazioni farmaco-farmaco con i FANS OTC**
 - ▶ **Costo-efficacia delle terapie con anticorpi monoclonali per malattie rare**
Elena Tragni, Manuela Casula **37**
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** **45**

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

Il primo argomento riguarda la cosmetovigilanza, ossia l'insieme delle attività per la raccolta e la gestione delle segnalazioni di effetti indesiderabili attribuibili all'uso di un cosmetico, con lo scopo di facilitare la sorveglianza post-marketing e garantire la tutela della salute dei cittadini. Caputo et al. presentano gli aspetti normativi e organizzativi di questa disciplina che, sebbene ancora giovane, riveste un ruolo importante nella società moderna. Nel secondo contributo, Vainieri et al. affrontano la problematica del contenimento dei costi sanitari, valutando le politiche regionali e presentando l'esempio di un network di regioni, che ha adottato un sistema di indicatori di valutazione dell'assistenza farmaceutica relativi a consumo, efficienza e appropriatezza prescrittiva e aderenza terapeutica.

Nella terza rassegna, Giustini et al. discutono il ruolo e le potenzialità della medicina generale nel migliorare l'aderenza alla prescrizione e la continuità terapeutica, valutando percorsi e metodi che possono essere usati per la gestione ottimale del paziente in terapia cronica, un argomento che, malgrado tutti gli sforzi fatti, risulta ancora poco approfondito dal medico e dal servizio sanitario.

Come di consueto, la rivista ospita le tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il lavoro presentato in questo numero, svolto presso l'Azienda Ospedaliera S.G. Moscati di Avellino, in collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Campania, ha valutato il profilo di sicurezza dei farmaci biologici presenti nel prontuario terapeutico ospedaliero.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

IL REGOLAMENTO (CE) N. 1223/2009 SUI PRODOTTI COSMETICI E IL SISTEMA DI COSMETOVIGILANZA

Regulation (EC) no 1223/2009 on cosmetic products and cosmetovigilance system

Immacolata Caputo, Lidia Sautebin

Dipartimento di Farmacia - Università degli Studi di Napoli Federico II

Keywords

Cosmetic products
Cosmetovigilance
Undesirable effect
Serious undesirable effect
Skin reactions

Abstract

The Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products ("Cosmetics Regulation") has been in force since 11 July 2013, replacing the Cosmetics Directive 76/768/EC. Cosmetics Regulation strengthens the safety of cosmetic products and ensure harmonized market for cosmetic in the European Union (UE). Cosmetics are very popular and their use continues to increase because consumers consider physical appearance important and at the same time these products are considered to be safe. In spite of safety and tolerability of cosmetics on the market, we have become aware that undesirable effects (UE) can occur, involving primarily the skin, although, generally, of mild to moderate severity and seriousness.

Therefore, the Cosmetics Regulation created the basis for a uniform approach in the EU to the management of serious undesirable effects (SUEs) attributable to the use of cosmetics (Article 23). In order to facilitate the implementation of Article 23 of the Regulation, which constitutes an essential part of a cosmetovigilance system, the European Commission, in conjunction with Member States and Industry, established the SUE Reporting guidelines. The guidelines describe the system for notification of SUEs by the Responsible Person (RP) or Distributor (D) to Competent Authority (CA) of Member State where the SUE occurred as well as for transmission of this information to other CA. To this aim notification/transmission forms were drawn up. The guidelines describe as well the system for transmission by CA to other CA and to RP of SUEs reported, through a national form, by health professionals or end users (consumers and cosmetic professionals).

The Italian Ministry of Health is the national Competent Authority for cosmetics. It established to collect, within the Italian territory, not only SUEs but also UEs.

The new cosmetovigilance system, ensuring the cooperation between the Member States of the EU and Industry (RP/D), enhances the protection of consumer health.

I prodotti cosmetici

I cosmetici rappresentano una categoria di prodotti di largo utilizzo nella popolazione ed il loro uso va sempre più aumentando, considerando anche le sempre più numerose tipologie di prodotti presenti sul mercato. Oggigiorno, inoltre, si ha una maggior cura non solo della propria igiene personale ma anche del proprio aspetto e ciò contribuisce, quindi, ad un utilizzo sempre più numeroso dei prodotti cosmetici. Per prodotto cosmetico, infatti, si intende *"qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra ed organi genitali esterni) oppure sui denti o sulle mucose della bocca allo scopo, esclusivamente o prevalentemente, di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli o mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei"* (Regolamento (CE) n. 1223/2009, articolo 2 "Definizioni", comma 1a) [1]. Il citato Regolamento, al Capo I articolo 2, mette in evidenza che *"una sostanza o miscela destinata ad essere ingerita, inalata, iniettata o impiantata nel corpo umano non è considerata prodotto cosmetico."* Il prodotto cosmetico, inoltre, non deve avere

I cosmetici sono prodotti ampiamente utilizzati da ciascuno di noi nell'arco della giornata, destinati ad essere applicati sulle superfici esterne del corpo, sui denti o sulle mucose della bocca allo scopo, esclusivamente o prevalentemente, di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli o mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei. In quanto tali non hanno, quindi, alcuna finalità terapeutica e, di conseguenza, non ne possono vantare.

un rischio intrinseco riconosciuto e accettato come tale in funzione dell'effetto che produce, perché qualsiasi beneficio di tipo cosmetico non giustifica l'accettazione del rischio per la salute (proprio perché solo cosmetico). Come, infatti, indicato dal Regolamento al *consideranda* 9: *"I prodotti cosmetici dovrebbero essere sicuri nelle condizioni normali o ragionevolmente prevedibili di uso. In particolare, i rischi per la salute umana non dovrebbero essere giustificati attraverso un'analisi rischi-benefici."* Un elenco indicativo delle categorie di prodotti cosmetici, riportato al *consideranda* 7 del Regolamento, disponibile anche sul sito del Ministero della Salute, è mostrato in **Tabella 1** [1, 2].

Tabella 1 Elenco indicativo delle categorie di prodotti cosmetici secondo il *consideranda* 7 del Regolamento [1].

ELENCO INDICATIVO DELLE CATEGORIE DI PRODOTTI COSMETICI
Crema, emulsioni, lozioni, gel e oli per la pelle
Maschere di bellezza, fondotinta (liquidi, paste, ciprie), cipria
Talco per il dopo bagno e per l'igiene corporale
Saponi di bellezza, saponi deodoranti, profumi, acque da toeletta ed acqua di Colonia
Preparazioni per bagni e docce (sali, schiume, oli, gel)
Prodotti per la depilazione
Deodoranti e antitranspiranti
Prodotti per la rasatura (creme, schiume, lozioni)
Tinture per capelli, prodotti per l'ondulazione, la stiratura e il fissaggio, prodotti per la messa in piega, prodotti per pulire i capelli (lozioni, polveri, shampoo), prodotti per mantenere i capelli in forma (lozioni, creme, oli), prodotti per l'acconciatura dei capelli (lozioni, lacche, brillantine)
Prodotti per il trucco e lo strucco, prodotti destinati ad essere applicati sulle labbra
Prodotti solari, prodotti autoabbronzanti
Prodotti per l'igiene intima esterna
Prodotti per la cura delle unghie e lacche per le stesse
Prodotti per l'igiene dei denti e della bocca
Prodotti per schiarire la pelle e prodotti antirughe

Disponibile sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=158&area=cosmetici&menu=caratteristiche [2]

I potenziali rischi associati all'utilizzo dei cosmetici

I cosmetici, pur essendo dei prodotti "sicuri", possono determinare l'insorgenza, anche se non frequentemente, di eventi dannosi per l'organismo, che possono manifestarsi soprattutto a livello della cute.

Sebbene, secondo la normativa in vigore [1], i cosmetici debbano essere sottoposti ad una accurata valutazione della sicurezza d'uso prima dell'immissione in commercio, è ormai noto, tuttavia, che possono provocare l'insorgenza di eventi dannosi per l'organismo, come si evince sia dai dati della letteratura scientifica che da quelli dei sistemi di vigilanza [3, 4].

Sicuramente anche il crescente utilizzo dei cosmetici da parte di una popolazione sempre più ampia, che comprende tutte le fasce d'età, nonché il crescente numero di personale professionalmente esposto, ha contribuito a tale incremento [3, 5, 6]. Importante è anche la crescente consapevolezza, da parte non solo degli operatori sanitari ma anche degli utilizzatori, che tali eventi possono accadere.

Fortunatamente gli eventi dannosi associati all'uso dei cosmetici sono generalmente di entità lieve o moderata, anche se alcuni studi hanno descritto reazioni più gravi [7-9]. Tali eventi, inoltre, si manifestano generalmente nella sede di applicazione del cosmetico e interessano, quindi, maggiormente la cute; tuttavia, in alcuni casi l'evento può manifestarsi anche in una zona adiacente al sito di applicazione del cosmetico o provocare reazioni di tipo sistemico [10, 11].

Le cause di possibili effetti associati all'utilizzo di prodotti cosmetici possono riguardare la presenza di determinate sostanze nella formulazione, anche come impurezze, l'alterazione del prodotto (ad es. per cattiva conservazione), l'uso contemporaneo di altri prodotti che interagiscono con il cosmetico, così come l'abuso o l'uso improprio del cosmetico determinato da errori nel tempo o sede di applicazione [12-15]. Eventuali rischi associati all'uso dei cosmetici, inoltre, possono anche dipendere da fattori costituzionali e genetici predisponenti del soggetto stesso (intolleranze o sensibilizzazioni allergiche) o da patologie preesistenti, in presenza delle quali potrebbe essere controindicato l'uso di un determinato prodotto cosmetico [8, 16].

A volte l'insorgenza di un evento dannoso può dipendere da ingredienti legalmente utilizzati e che solo con un attento monitoraggio si rivelano dannosi. In questo caso l'Autorità regolatoria li elimina dalla lista degli ingredienti consentiti o ne limita le concentrazioni d'uso.

Tipologia degli eventi dannosi associati all'utilizzo dei cosmetici

Dal punto di vista clinico la tipologia di eventi che si possono manifestare in seguito all'utilizzo di un prodotto cosmetico possono essere classificati in *reazioni locali* e in *reazioni generalizzate* [10, 11, 17-20].

Le reazioni locali si manifestano sulla cute, è il caso ad esempio della dermatite da contatto (irritativa o allergica), della dermatite occupazionale, della foto-dermatite da contatto, dell'orticaria da contatto, dell'alterazione della pigmentazione, dell'acne cosmetica, dei danni al cuoio capelluto ed alla struttura del capello, dell'alterazione delle unghie. Si possono verificare anche reazioni a livello della mucosa orale o oculare. Le reazioni locali sono le più frequenti e, come già detto, generalmente sono limitate all'area in cui il prodotto cosmetico viene applicato, anche se si possono estendere in una zona adiacente al sito di applicazione [3, 5, 6, 13, 19, 21].

Per reazioni generalizzate si intendono, invece, effetti sistemici dovuti all'assorbimento percutaneo del cosmetico, alla sua inalazione o assunzione orale accidentali (ad esempio da formulazioni spray o prodotti per l'igiene orale, rossetti, etc.) che si possono manifestare come cefalea, vomito e diarrea, rinite, difficoltà nella deglutizione, asma bronchiale e shock anafilattico [10, 11, 17, 18].

Come già detto in precedenza, essendo spesso tali eventi di lieve o moderata entità, a volte i consumatori formulano un'auto-diagnosi e decidono autonomamente di sospendere l'uso del prodotto sospetto senza consultare un dermatologo o almeno il medico di medicina generale o un altro professionista sanitario (ad esempio il farmacista) [22]. Solo quando insorgono reazioni di una certa entità viene richiesto il parere del medico, che, non sempre è un dermatologo, o del farmacista. Tuttavia, come riportato dai dati della letteratura scientifica, si può verificare che il consumatore si rivolga ad uno specialista ma che l'evento non venga correlato all'utilizzo di un cosmetico [23]. Spesso, inoltre, la diagnosi può essere difficoltosa, poiché tali eventi possono variare sia nella loro gravità che nella loro espressione clinica.

Aspetti normativi dei cosmetici: il Regolamento (CE) n. 1223/2009

Il Regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici: aspetti innovativi rispetto alla legislazione precedente

Il Regolamento sui prodotti cosmetici, che ha sostituito dall'11 luglio 2013 la precedente Direttiva 76/768/CE, disciplina la produzione e la vendita dei cosmetici presenti sul mercato dell'Unione Europea, introducendo importanti novità in vari settori ma soprattutto in materia di sicurezza.

Il 22 dicembre 2009 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (UE) (L342/59) il Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici [1], che si applica nella sua completezza dall'11 luglio 2013, sostituendo così la precedente legislazione, la Direttiva Europea sui Cosmetici 76/768/CE [24], recepita in Italia con la Legge 713/86 [25]. La scelta di emanare un Regolamento nasce dal fatto che un Regolamento, a differenza di una Direttiva, risulta obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri, armonizzando in tal modo le regole all'interno del mercato europeo e garantendo, contemporaneamente, un elevato livello di tutela della salute (**Box 1**). L'obiettivo del Regolamento sui prodotti cosmetici è quello, in definitiva, di garantire il corretto funzionamento del mercato interno e un elevato livello di tutela della salute (Capo I, *articolo 1*).

Box 1 Definizioni utili.

Regolamento: atto legislativo vincolante. Deve essere applicato in tutti i suoi elementi nell'intera Unione europea. Esso è obbligatorio in tutti i suoi elementi ed è direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'Unione europea

Direttiva: atto legislativo vincolante ed obbligatorio in tutti i suoi elementi, che stabilisce un obiettivo che tutti i Paesi dell'UE devono realizzare. Ciascun Paese può però decidere come procedere, attraverso la trasposizione in una legge nazionale, che può differire da Stato a Stato nei mezzi applicati per raggiungere l'obiettivo fissato.

Un aspetto importante e innovativo del Regolamento (CE) n. 1223/2009 riguarda la particolare attenzione riservata ad alcuni temi, tra cui:

- obbligo di identificare una Persona responsabile (PR) ben precisa per ogni prodotto cosmetico immesso sul mercato;
- individuazione degli obblighi della Persona responsabile e del Distributore (D);
- stabilire il rispetto delle norme di buona fabbricazione, per garantire prodotti cosmetici sicuri sul mercato;
- responsabilità della PR di tenere ad immediata disposizione dell'Autorità competente di ogni Stato membro dell'Unione Europea la documentazione informativa sul prodotto (*Product Information File*);
- obbligo di notifica alla Commissione europea di determinate informazioni riguardanti il prodotto cosmetico da immettere sul mercato, facendo ricorso ad un'interfaccia elettronica (Portale CPNP, *Cosmetic Product Notification Portal* [26]);
- definizione delle norme adeguate per i nanomateriali, il cui uso è in continuo aumento nei prodotti cosmetici;
- definizione di nuove norme in merito alle sostanze classificate come Cancerogene, Mutagene o tossiche per la Riproduzione (CMR) di categorie 1A, 1B e 2;
- definire un sistema di comunicazione tra tutti gli *stakeholder* degli effetti indesiderabili gravi (Cosmetovigilanza).

Il Regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici: contenuti

Il Regolamento (CE) n. 1223/2009 è strutturato in 71 *Consideranda* iniziali, a cui seguono 10 Capi, comprendenti 40 Articoli, e 10 Allegati [1].

I 10 Capi sono articolati come descritto di seguito:

- **CAPO I “Ambito d'applicazione e definizioni”:** *articolo 1* (Ambito d'applicazione e obiettivo) e *articolo 2* (Definizioni);
- **CAPO II “Sicurezza, responsabilità, libera circolazione”:** *articolo 3* (Sicurezza), *articolo 4* (Persona responsabile), *articolo 5* (Obblighi delle persone responsabili), *articolo 6* (Obblighi dei distributori), *articolo 7* (Identificazione nella catena di fornitura), *articolo 8* (Buone pratiche di fabbricazione) e *articolo 9* (Libera circolazione);
- **CAPO III “Valutazione della sicurezza, documentazione informativa sul prodotto, notifica”:** *articolo 10* (Valutazione della sicurezza), *articolo 11* (Documentazione informativa sul prodotto), *articolo 12* (Campionamento e analisi) e *articolo 13* (Notifica);
- **CAPO IV “Restrizioni applicabili a determinate sostanze”:** *articolo 14* (Restrizioni applicabili alle sostanze elencate negli allegati), *articolo 15* (Sostanze classificate come CMR), *articolo 16* (Nanomateriali), *articolo 17* (Tracce di sostanze vietate);
- **CAPO V “Sperimentazione animale”:** *articolo 18* (Sperimentazione animale);
- **CAPO VI “Informazione del consumatore”:** *articolo 19* (Etichettatura), *articolo 20* (Dichiarazioni relative al prodotto), *articolo 21* (Accesso del pubblico alle informazioni);
- **CAPO VII “Sorveglianza del mercato”:** *articolo 22* (Controllo all'interno del mercato), *articolo 23* (Informazioni sugli effetti indesiderabili gravi), *articolo 24* (Informazioni sulle sostanze);
- **CAPO VIII “Non conformità, clausola di salvaguardia”:** *articolo 25* (Non conformità da parte della persona responsabile), *articolo 26* (Non conformità da parte dei distributori), *articolo 27* (Clausola di salvaguardia), *articolo 28* (Buone prassi amministrative);
- **CAPO IX “Cooperazione amministrativa”:** *articolo 29* (Cooperazione tra le autorità competenti), *articolo 30* (Cooperazione per la verifica della documentazione informativa sul prodotto);
- **CAPO X “Misure di attuazione, disposizioni finali”:** *articolo 31* (Modifica degli allegati), *articolo 32* (Procedura di Comitato), *articolo 33* (Glossario delle denominazioni comuni degli ingredienti), *articolo 34* (Autorità competenti, centri antiveneno e organismi analoghi), *articolo 35* (Relazione annuale sulla sperimentazione animale), *articolo 36* (Obiezione formale contro le norme armonizzate), *articolo 37* (Sanzioni), *articolo 38* (Abrogazione), *articolo 39* (Disposizioni transitorie), *articolo 40* (Entrata in vigore e data di applicazione).

Il Regolamento, inoltre, è corredato di 10 Allegati, come di seguito riportato:

- **ALLEGATO I “Relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico”** (*Parte A*-Informazioni sulla sicurezza del prodotto cosmetico; *Parte B*-Valutazione della sicurezza dei prodotti cosmetici);
- **ALLEGATO II “Elenco delle sostanze vietate nei prodotti cosmetici”;**
- **ALLEGATO III “Elenco delle sostanze il cui uso è vietato nei prodotti cosmetici, salvo entro determinati limiti”;**
- **ALLEGATO IV “Elenco dei coloranti che possono essere contenuti nei prodotti cosmetici”;**
- **ALLEGATO V “Elenco dei conservanti autorizzati nei prodotti cosmetici”;**
- **ALLEGATO VI “Elenco dei filtri UV autorizzati nei prodotti cosmetici”;**
- **ALLEGATO VII “Simboli impiegati sull’imballaggio/sul recipiente”;**
- **ALLEGATO VIII “Elenco dei metodi convalidati alternativi alla sperimentazione animale”;**
- **ALLEGATO IX** *Parte A* (Direttiva abrogata e sue modifiche successive); *Parte B* (Elenco dei termini di recepimento nel diritto nazionale e di applicazione);
- **ALLEGATO X “Tavola di concordanza”.**

Il Regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici: la sicurezza dei prodotti cosmetici

Per garantire la sicurezza d’uso dei prodotti cosmetici presenti sul mercato in tutti gli Stati membri dell’UE sono in atto due tipi di attività: la sorveglianza e la vigilanza. Entrambe rivestono un ruolo di primaria importanza nel salvaguardare la salute pubblica.

La sorveglianza

La sicurezza dei cosmetici presenti sul mercato europeo è garantita da due attività: la sorveglianza e la vigilanza.

“La sorveglianza è l’insieme delle attività di controllo svolte dalle Autorità competenti nazionali, che vigilano sul rispetto del Regolamento, attraverso controlli all’interno del mercato al fine di individuare la presenza di cosmetici irregolari, cioè non conformi alla normativa vigente.”

L’attività di sorveglianza, in Europa, è svolta dalle Autorità nazionali in accordo alle disposizioni del Regolamento (CE) n.1223/2009, definite al Capo VII “Sorveglianza del mercato”, *articolo 22* “Controllo all’interno del mercato” [1].

Secondo le disposizioni dell’*articolo 22* gli Stati membri vigilano sul rispetto del Regolamento attraverso controlli all’interno del mercato dei prodotti cosmetici in commercio. Ogni Stato membro, in particolare, esegue i dovuti controlli dei prodotti e degli operatori economici tramite la documentazione informativa del prodotto e, se è il caso, mediante test fisici e di laboratorio sulla base di campioni adeguati. Gli Stati membri, inoltre, vigilano sul rispetto dei principi delle buone pratiche di fabbricazione (vedi *articolo 8*) e conferiscono alle Autorità di vigilanza del mercato le competenze, le risorse e le conoscenze necessarie per consentire a tali autorità di espletare i loro compiti in modo adeguato. Per garantire il controllo dei prodotti cosmetici all’interno del mercato gli Stati membri riesaminano e valutano periodicamente il funzionamento delle loro attività. Tali riesami e valutazioni hanno una periodicità almeno quadriennale e i loro risultati sono comunicati agli altri Stati membri e alla Commissione e sono messi a disposizione del pubblico mediante comunicazione elettronica e, ove opportuno, con altri mezzi [1].

Uno strumento messo a disposizione delle Autorità di sorveglianza degli Stati membri dalla Commissione europea per le attività di sorveglianza e analisi del mercato è il Portale CPNP (*Cosmetics Product Notification Portal*), che è il sistema di notifica *online* dei prodotti cosmetici immessi sul mercato. Tale portale è stato creato per l’implementazione del Regolamento (CE) n. 1223/2009 in merito alle disposizioni dell’*articolo 13* “Notifica” [1, 26].

Uno strumento già in atto prima dell’uscita del Regolamento è, invece, la Piattaforma RAPEX (*Rapid Alert System for non-food consumer products*, cioè Sistema d’allerta rapido per prodotti di consumo non alimentari e non medicinali), istituita con la Direttiva 2001/95/CE, che consiste in uno specifico sistema di scambio d’informazioni, in situazioni d’emergenza, tra gli Stati Membri dell’UE e la Commissione Europea, riguardo a prodotti, tra cui anche i cosmetici, che rappresentano un rischio grave ed immediato per la salute e la sicurezza dei consumatori [27, 28].

Nell'ambito della sorveglianza del mercato, inoltre, con la Direttiva sui cosmetici 76/768/CE [24] e la Direttiva 2001/95/CE relativa alla sicurezza generale dei prodotti [28]), è stata istituita la *Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics* (PEMSAC) cioè Piattaforma delle Autorità addette alla sorveglianza sul mercato europeo dei prodotti cosmetici [29]. Il PEMSAC, tuttora costituito dai rappresentanti di tutti gli Stati membri dell'UE incaricati della vigilanza del mercato, garantisce in tutta l'Europa il coordinamento delle attività, il continuo scambio di informazioni, di esperienze e buone prassi in materia di vigilanza del mercato cosmetico.

In tema di sorveglianza, e sempre a tutela della salute, il Regolamento (CE) n. 1223/2009 si occupa anche del problema della contraffazione, come riportato al *consideranda 15* *"Il settore europeo dei cosmetici è una delle attività industriali vittime della contraffazione, con rischi sempre maggiori per la salute umana. Gli Stati membri dovrebbero prestare particolare attenzione all'applicazione della legislazione comunitaria orizzontale e delle misure riguardanti i prodotti contraffatti nel settore dei prodotti cosmetici, come ad esempio il Regolamento (CE) n. 1383/2003 [30] del Consiglio, del 22 luglio 2003, relativo all'intervento dell'autorità doganale nei confronti di merci sospettate di violare taluni diritti di proprietà intellettuale e alle misure da adottare nei confronti di merci che violano tali diritti, e la Direttiva 2004/48/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004 [31], sul rispetto dei diritti di proprietà intellettuale. I controlli all'interno del mercato rappresentano uno strumento efficiente per l'identificazione dei prodotti che non sono conformi ai requisiti del presente Regolamento"*.

La Cosmetovigilanza

Prima dell'entrata in vigore del Regolamento sui cosmetici, i Paesi dell'Unione europea avevano sistemi per il monitoraggio degli effetti indesiderabili causati dai prodotti cosmetici che potevano differire anche da uno Stato all'altro, a causa di differenze nelle modalità di gestione del sistema [3, 23, 32, 33].

Per ovviare ai diversi livelli di applicazione delle attività di Cosmetovigilanza tra i vari Paesi europei, già l'8 novembre 2006, a Strasburgo, il Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa (CoE) aveva adottato una delibera, la *Resolution ResAP(2006)1* [34], riguardo la realizzazione di un sistema europeo di vigilanza (Cosmetovigilanza), allo scopo di salvaguardare la salute pubblica. In particolare la delibera forniva delle linee guida generali, che raccomandavano l'importanza di conoscere ed analizzare tutti gli eventi indesiderabili a carico dei cosmetici.

Il Regolamento sui cosmetici, nell'*articolo 23*, ha recepito in modo positivo il lavoro già svolto nell'ambito del CoE, e ha creato la base per un approccio uniforme e armonizzato per la creazione di un sistema di Cosmetovigilanza nell'Unione europea basato sulla trasmissione delle informazioni relative alle segnalazioni degli effetti indesiderabili gravi.

LA COSMETOVIGILANZA SECONDO IL REGOLAMENTO (CE) N.1223/2009

L'articolo 23 e gli effetti indesiderabili

Il sistema europeo di Cosmetovigilanza, cioè la raccolta, la valutazione ed il monitoraggio delle comunicazioni spontanee di effetti indesiderabili gravi osservati durante o dopo l'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico, è delineato nell'articolo 23 del Regolamento sui cosmetici.

Con l'entrata in vigore del Regolamento (CE) n. 1223/2009 sono state definite le disposizioni sulla Cosmetovigilanza nell'Unione europea, delineate al Capo VII "Sorveglianza del mercato", *articolo 23* "Informazioni sugli effetti indesiderabili gravi" e caratterizzate da criteri comuni a tutti gli Stati membri.

Il Regolamento definisce all'*articolo 2*, "*Definizioni*" al punto 1 o) e p), cosa si intende per Effetto Indesiderabile (EI) e per Effetto Indesiderabile Grave (EIG) che, come si evince dalla definizione sotto riportata (**Box 2**), è una reazione avversa potenzialmente attribuibile a un prodotto presente sul mercato e conforme alla normativa, mentre, come già detto, la tematica oggetto della sorveglianza sono i rischi attribuibili all'uso di un cosmetico presente sul mercato ma non conforme alla normativa.

La Cosmetovigilanza, quindi, viene definita *come la raccolta, la valutazione ed il monitoraggio delle comunicazioni spontanee di effetti indesiderabili osservati durante o dopo l'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico* [34, 35]. Il suo obiettivo, quindi, è quello di identificare se i prodotti cosmetici e/o gli ingredienti, presenti sul mercato in conformità alla normativa vigente, possono causare effetti

Box 2 Definizioni utili.

Effetto indesiderabile, EI (*undesirable effect, UE*): “una reazione avversa per la salute umana derivante dall’uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico” (*art. 2, comma 1o*).

Effetto indesiderabile grave, EIG (*serious undesirable effect, SUE*): “un effetto indesiderabile che induce incapacità funzionale temporanea o permanente, disabilità, ospedalizzazione, anomalie congenite, rischi mortali immediati o decesso” (*art. 2, comma 1p*).

indesiderabili per la salute dell’utilizzatore finale (consumatore/operatore cosmetico). Nell’*articolo 23* sono delineate, in maniera generale, le disposizioni per la gestione delle segnalazioni degli EIG e, quindi, la comunicazione tra la PR/D e l’Autorità Nazionale Competente (ANC) dello Stato membro nel quale l’EIG si è manifestato e le altre ANC degli Stati membri. È prevista, inoltre, la possibilità di segnalare un EIG all’ANC dello Stato membro nel quale tale effetto si è manifestato anche da parte dell’utilizzatore finale (consumatore/operatore cosmetico) o professionista sanitario.

Notifica da parte della Persona responsabile/Distributore

Al *comma 1* dell’*articolo 23* il Regolamento dice che in caso di effetti indesiderabili gravi la Persona responsabile e i Distributori devono notificare quanto prima all’Autorità competente dello Stato membro nel quale tali EIG sono stati riscontrati [1]:

- tutti gli effetti indesiderabili gravi a lei noti o che si possono ragionevolmente presumere a lei noti;
- il nome del prodotto cosmetico in questione, che ne permetta l’identificazione specifica;
- le eventuali misure correttive da lei adottate.

Al *comma 2* vengono delineate le azioni dell’Autorità competente che ha ricevuto la segnalazione relativa ad un EIG da parte della Persona responsabile, che consistono nella trasmissione di tali informazioni alle Autorità competenti degli altri Stati membri. Se sono i Distributori a notificare un EIG l’Autorità competente dello Stato membro che ha ricevuto tale segnalazione deve trasmettere immediatamente queste informazioni alle Autorità competenti degli altri Stati membri e anche alla Persona responsabile (*comma 3*) [1].

Notifica da parte dell’utilizzatore finale o del professionista sanitario

L’*articolo 23*, inoltre, prevede la possibilità anche per l’utilizzatore finale (consumatore/operatore cosmetico) e il professionista sanitario (medico, dermatologo, farmacista o altro) di segnalare un EIG all’Autorità competente dello Stato membro in cui tali effetti sono stati riscontrati. Tale Autorità trasmette immediatamente queste informazioni alle Autorità competenti degli altri Stati membri e alla Persona Responsabile (*comma 4*) [1]. Il flusso delle segnalazioni degli EIG così delineato nel Regolamento garantisce, quindi, il continuo scambio di informazioni tra tutti gli attori coinvolti nel sistema di Cosmetovigilanza, che si basa sulla cooperazione tra le varie ANC degli Stati membri (*articolo 29*) e la Persona responsabile e/o il Distributore di prodotti cosmetici (*articolo 30*). Le Autorità competenti, infine, possono utilizzare le informazioni sugli EIG notificati nell’ambito della sorveglianza all’interno del mercato, dell’analisi del mercato, della valutazione e delle informazioni per i consumatori (*comma 5*) [1].

Le Linee guida

Per facilitare l’applicazione delle disposizioni sulla Cosmetovigilanza definite nell’*articolo 23* e per garantire un sistema armonizzato per la gestione e comunicazione delle segnalazioni di EIG nell’UE, sono state elaborate le “*SUE Reporting Guidelines*” [36] (“*Linee guida per la comunicazione di EIG*” [35]) ad opera di un sottogruppo del PEMSAC denominato “*Serious Undesirable Effects group*” (*SUE group*). Tali Linee guida descrivono nel dettaglio le modalità di segnalazione degli EIG e le schede ad essa preposte, il metodo di valutazione del nesso di causalità secondo l’Allegato 1, le azioni successive da parte della Persona responsabile e dell’Autorità competente.

Notifica e trasmissione degli EIG

Per rendere attuative le disposizioni normative relative al sistema di Cosmetovigilanza, delineate nell'articolo 23, la Commissione europea, unitamente agli Stati membri e all'Industria ha elaborato e pubblicato le SUE Reporting guidelines.

Le prescrizioni relative alla notifica e trasmissione degli EIG che coinvolgono la Persona responsabile, il Distributore, l'ANC dello Stato membro in cui si è verificato l'EIG e gli altri Stati membri dell'UE sono definite in maniera dettagliata nelle Linee guida [35, 36]. A tale scopo le Linee guida raccomandano di utilizzare, a seconda del caso, una delle tre schede denominate FORM A, FORM B e FORM C. Le schede sono state concepite non solo per la notifica o la trasmissione iniziali, ma anche per l'invio di ulteriori informazioni su ciascun caso, che costituiscono la fase di *follow-up* e le conclusioni finali.

In particolare:

- Il **FORM A** è la scheda di notifica che deve essere utilizzata dalla Persona responsabile o dal Distributore per segnalare un EIG, potenzialmente attribuibile all'utilizzo di un cosmetico, all'ANC dello Stato membro in cui si è verificato l'effetto (**Figura 1**);
- Il **FORM B** è la scheda di trasmissione che fornisce una breve sintesi e una panoramica del caso da parte dell'ANC che, in seguito alla segnalazione di un EIG da parte della PR/D, lo invia in allegato al FORM A per trasmettere l'informazione alle ANC degli altri Stati membri e alla Persona responsabile, se la notifica iniziale proviene dal Distributore (**Figura 2**);

Figura 1 Notifica degli EIG inviati dalla Persona Responsabile/Distributore all'Autorità Nazionale Competente dello Stato membro in cui tali effetti si sono verificati. Modificato dal prg 2.4 delle Linee guida per la segnalazione degli EIG [35].

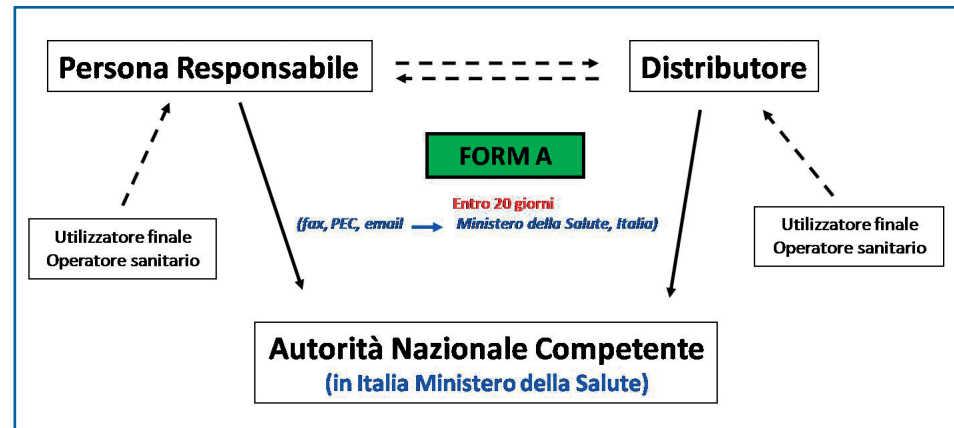
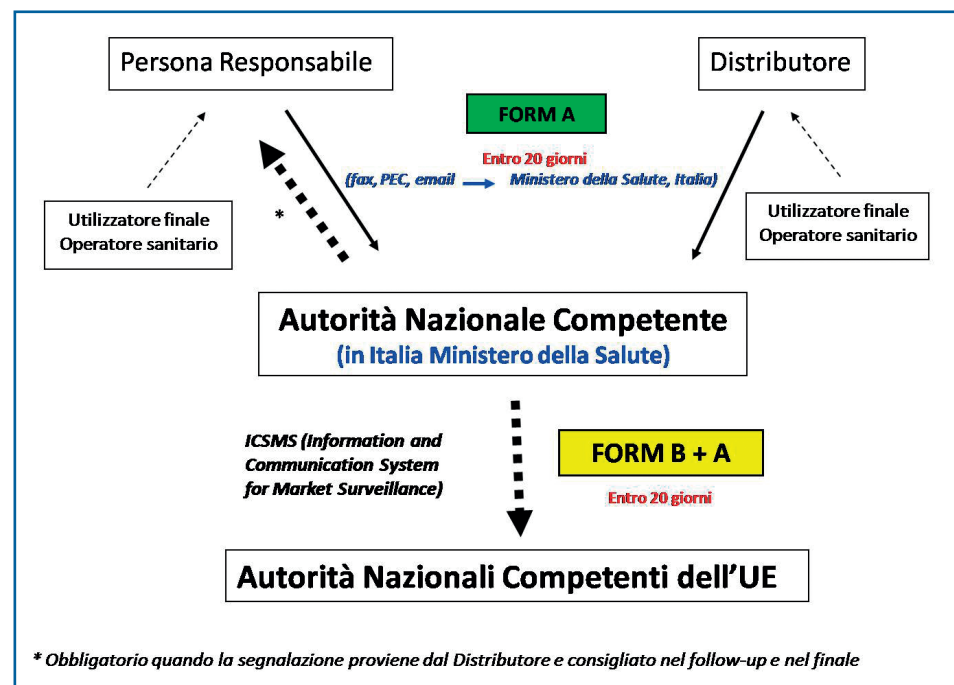
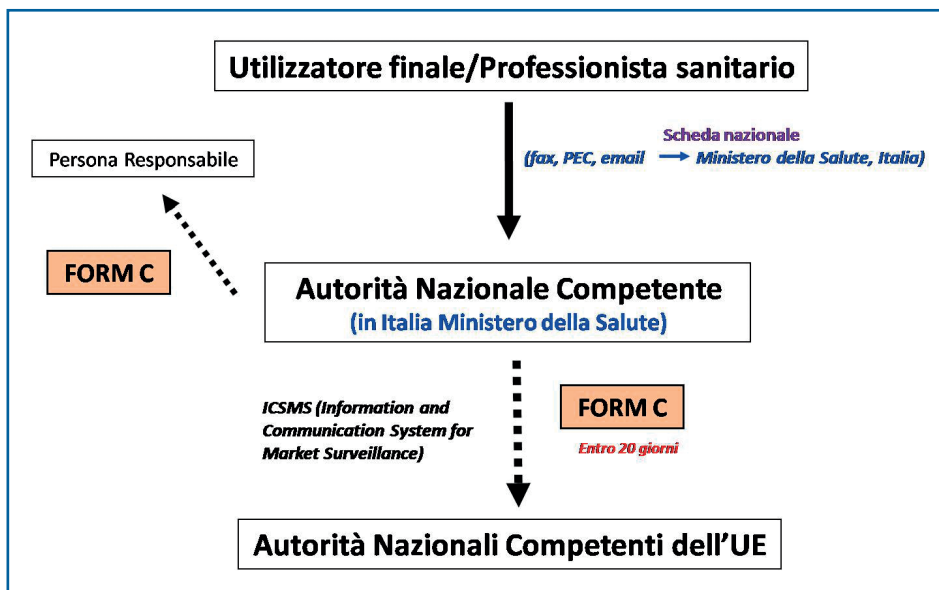


Figura 2 Trasmissione alle Autorità Nazionali Competenti dell'UE degli EIG ricevuti dall'Autorità Nazionale Competente in cui tali effetti si sono verificati da parte della Persona responsabile/Distributore. Modificato dal prg 2.4 delle Linee guida per la segnalazione degli EIG [35].



- Il **FORM C** è la scheda che deve essere utilizzata dalle ANC per trasmettere gli EIG comunicati dai professionisti del settore sanitario o dagli utilizzatori finali (consumatori/operatori cosmetici) agli altri Stati membri e alla PR (**Figura 3**).

Figura 3 Notifica degli EIG inviati dall'utilizzatore finale/professionista sanitario all'Autorità Nazionale Competente dello Stato membro in cui tali effetti si sono verificati. *Modificato dal prg 2.4 delle Linee guida per la segnalazione degli EIG [35].*



Un altro punto importante per la trasmissione e la notifica degli EIG, specificato nelle Linee guida, è l'**interpretazione dei tempi** ("quanto prima" e "immediatamente") riportati nell'*articolo 23 (comma 1, 2, 3, 4)* del Regolamento che sono stati tradotti in *20 giorni* di calendario dalla data in cui la PR o l'ANC viene a conoscenza dell'EIG.

Valutazione del nesso di causalità

Nelle Linee guida, inoltre, al punto 2.2 è riportata la procedura standardizzata per la valutazione del nesso di causalità definita come "un'analisi della relazione causale, caso per caso, effettuata al fine di determinare la probabilità che un EIG sia imputabile ad un prodotto ben identificato usato da un utilizzatore finale". Il metodo di valutazione del nesso di causalità, descritto nell'Allegato 1 delle Linee guida, prevede la valutazione di criteri cronologici (sequenza temporale tra uso del cosmetico e il manifestarsi del presunto EIG) e semiologici (sintomatologia, esami addizionali e/o riesposizione al prodotto cosmetico), che combinati in una tabella decisionale (**Figura 4**) o in un albero decisionale (**Figura 5**), producono cinque livelli di causalità: molto probabile, probabile, non chiaramente attribuibile, improbabile ed escluso [35]. Per poter eseguire la valutazione del nesso di causalità è importante avere il maggior numero di informazioni sull'EIG e sul prodotto cosmetico sospetto; ciò sottolinea ancora una volta l'importanza dello scambio di informazioni tra Persona responsabile, Distributore, Autorità competente nonché utilizzatore finale.

Azioni successive da parte della Persona responsabile

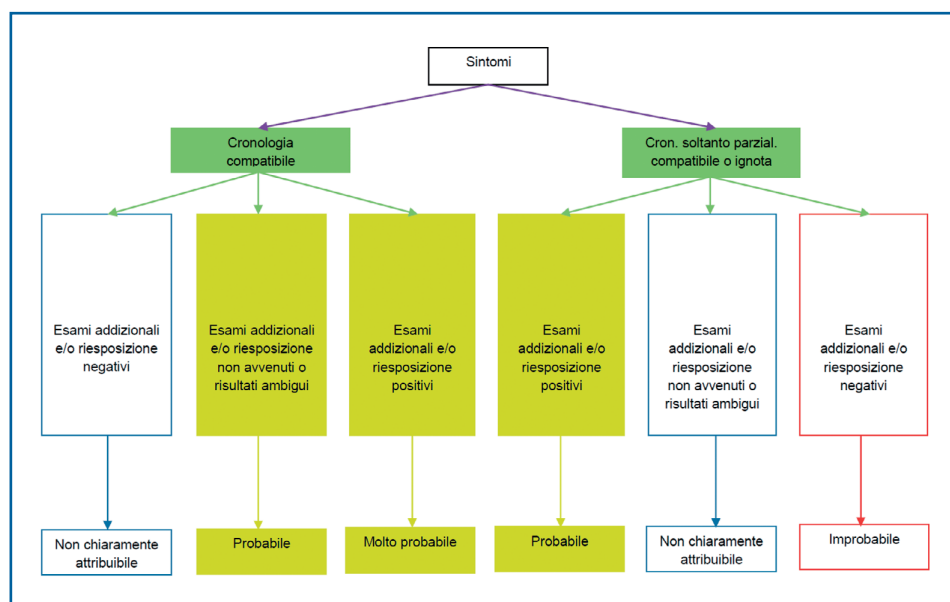
Allo scopo di tutelare la salute e la sicurezza del consumatore, nel paragrafo 4.1 delle Linee guida sono riportate le azioni successive al ricevimento delle segnalazioni di EIG da parte della Persona responsabile:

- analisi dei dati (natura, livello di intensità e/o frequenza) per valutare se più comunicazioni di EIG simili associati alla stesso prodotto possano identificare un problema per la salute umana;
- indicazione nella relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico di tutti i dati disponibili sugli effetti indesiderabili gravi e non, connessi al prodotto cosmetico, inclusi i dati statistici, come previsto dall'Allegato 1 del Regolamento;
- informazioni al pubblico, fornite su richiesta, ma non pubblicate, riguardo a tutti i dati disponibili sugli effetti indesiderabili gravi e non del prodotto cosmetico,

Figura 4 Tabella decisionale per la valutazione del nesso di causalità. Dall'Allegato 1, Linee guida per la segnalazione degli EIG [35].

Sintomi	INDICATIVO del legame con l'uso del prodotto cosmetico			INDICATIVO SOLTANTO IN PARTE O NON INDICATIVO del legame con l'uso del prodotto cosmetico		
	R e/o EA +	R e/o EA ?	R e/o EA -	R e/o EA +	R e/o EA ?	R e/o EA -
Sequenza temporale tra l'esposizione e il manifestarsi dei sintomi						
Compatibile	Molto probabile	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile
Solo parzialmente compatibile o ignoto	Probabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile	Non chiaramente attribuibile	Improbabile	Improbabile
Incompatibile	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso	Escluso

Figura 5 Albero decisionale per la valutazione del nesso di causalità. Dall'Allegato 1, Linee guida per la segnalazione degli EIG [35].



inclusi dati statistici;

- azioni correttive proporzionali alla natura e/o alla frequenza dell'effetto indesiderabile grave fra cui possono figurare:
 - una modifica delle istruzioni per l'uso
 - una modifica dell'etichettatura
 - una modifica delle avvertenze
 - una modifica della formulazione
 - il richiamo o ritiro del prodotto
 - qualsiasi intervento necessario volto a proteggere la salute dell'utilizzatore finale.

Azioni successive da parte delle Autorità competenti

In seguito alle notifiche di EIG, le Autorità competenti possono intraprendere azioni nell'ambito della sorveglianza interna del mercato, dell'analisi e della valutazione del

mercato, nonché dell'informazione all'utilizzatore finale nel contesto degli *articoli 25, 26 e 27* [1]. Nel paragrafo 4.2 delle Linee guida sono riportate le azioni successive da parte delle Autorità competenti tra cui:

- valutazione della tendenza o rilevazione di segnali che può determinare l'invio di una richiesta specifica nel paese in questione, basata sui principi attuali di valutazione del rischio descritti dall'*International Risk Governance Council* [37];
- informazioni all'utilizzatore finale attraverso la pubblicazione di bollettini periodici sui propri siti *web* con dati sulla sicurezza dei cosmetici presenti sul mercato (*post-marketing*), tenendo conto del livello di comprensione dei lettori; qualora vengano resi pubblici tramite tale mezzo dati su EIG, compresi i risultati di valutazioni del nesso di causalità e analisi statistiche, le Persone responsabili delle società in questione dovranno essere anticipatamente e debitamente informate, se verrà reso pubblico il nome commerciale del prodotto.

La cosmetovigilanza secondo il regolamento (CE) n. 1223/2009: lo scenario italiano

L'Autorità competente: il Ministero della salute

Il Ministero della Salute è stato designato quale Autorità competente in materia di cosmetici dalla Legge europea del 6 agosto 2013 n. 97, *articolo 16* "Attuazione del Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 novembre 2009, sui prodotti cosmetici" (*comma 2*) [38]. Secondo tale articolo (*comma 1*) il Ministero della Salute provvede agli adempimenti previsti dal Regolamento (CE) n. 1223/2009 ed è l'autorità centrale dello Stato alla quale spettano i compiti di indirizzo generale e coordinamento in materia di cosmetici. In Italia, quindi, il Ministero della Salute è l'Autorità competente che si occupa delle attività di Cosmetovigilanza, che includono la raccolta e gestione delle segnalazioni di effetti indesiderabili attribuibili all'uso di un cosmetico con lo scopo di facilitare la sorveglianza post-marketing e garantire la tutela della salute dei cittadini. In particolare il Ministero raccoglie, nell'ambito del proprio territorio, sia gli EI che gli EIG, al fine di avere una ampia visione del fenomeno. Il Ministero della Salute, ha intrapreso delle iniziative allo scopo di adempiere alle nuove disposizioni normative come la predisposizione della scheda nazionale di segnalazione, destinata agli utilizzatori finali dei cosmetici (consumatori/operatori cosmetici) e ai professionisti sanitari, e delle relative Linee guida per la corretta compilazione.

Nella sezione "Cosmetici" del portale del Ministero della Salute è possibile reperire informazioni relative ai cosmetici, alla Cosmetovigilanza e alla Segnalazione degli effetti indesiderabili. La pagina web del portale del Ministero della Salute dedicata ai **cosmetici** è suddivisa in 6 finestre [39]:

1. Caratteristiche generali
2. Presentazione al pubblico
3. Vigilanza
4. Sperimentazione sugli animali
5. Commercializzazione
6. Censimento fabbricanti di nano-cosmetici

In particolare, la sezione Vigilanza è composta da altre 4 finestre:

1. Sicurezza dei cosmetici
2. Cosmetovigilanza
3. Sorveglianza
4. Segnalazione di effetti indesiderabili

La sezione "Cosmetovigilanza" contiene le definizioni di "Cosmetovigilanza", "effetti indesiderabili" e "effetti indesiderabili gravi" [40]. Nella pagina, inoltre, è possibile trovare i link relativi alle Linee guida, elaborate dal *SUE group*, sia in italiano [35] che in inglese [36], nonché l'Allegato 1 delle suddette Linee guida per la valutazione del nesso di causalità.

La sezione "Segnalazione di effetti indesiderabili", che descrive in maniera dettagliata l'iter della segnalazione secondo l'*articolo 23*, è articolata in 3 finestre [41]:

1. "Gli effetti indesiderabili",
2. "Segnalazione da parte di aziende e distributori",
3. "Segnalazione da parte di utilizzatori finali e professionisti sanitari".

In quest'ultima sezione è anche possibile reperire la scheda di segnalazione nazionale e le relative Linee guida.

La scheda nazionale e le relative Linee guida

In Italia, l'Autorità competente in materia di cosmetici è il Ministero della Salute che si occupa, quindi, anche delle attività di Cosmetovigilanza.

In accordo alle disposizioni del Regolamento, il Ministero della Salute ha messo a disposizione, sul portale, la *Scheda di segnalazione nazionale per la segnalazione da parte dei consumatori/operatori cosmetici o dei professionisti sanitari di EI/EIG potenzialmente attribuibili all'utilizzo di prodotti cosmetici (Figura 6) e le relative Linee guida per la compilazione*. In tal modo si è creato uno strumento utile ed efficace a supporto delle attività di Cosmetovigilanza [41].

Nel compilare tale scheda è importante, come sottolineato nelle relative Linee guida, riempire i campi in maniera precisa e dettagliata in modo da poter permettere la validazione e valutazione della scheda.

Nello specifico la Scheda di segnalazione nazionale per i cosmetici (**Figura 6**) è composta da 7 sezioni che riguardano:

- 1) Il segnalatore che compila la scheda;
- 2) L'utilizzatore del prodotto;
- 3) Il prodotto cosmetico;
- 4) La descrizione dell'effetto indesiderabile grave (EIG) o non grave (EI);
- 5) La gravità: l'effetto indesiderabile ha provocato come conseguenza...;
- 6) L'esito dell'effetto indesiderabile;
- 7) Le informazione aggiuntive.

Nella scheda, inoltre, è presente una sezione riservata ad eventuali commenti aggiuntivi, la data di compilazione della scheda, la firma del segnalatore e il numero di allegati (ad es. certificati medici), se presenti, che possono essere inviati al Ministero in aggiunta alla scheda.

Le Linee guida per la compilazione della scheda nazionale, sono un breve documento esplicativo che aiutano il segnalatore a compilare correttamente la scheda e ad evitare fraintendimenti nell'interpretazione dei dati richiesti. Le Linee guida, attraverso un linguaggio semplice e colloquiale e un'impostazione snella e diretta, evidenziano i campi obbligatori da compilare e quelli comunque importanti per la valutazione della segnalazione.

Il Ministero della Salute, quindi, svolge attività di raccolta e gestione delle segnalazioni sia di EIG che di EI, al fine di acquisire nuove informazioni sulla qualità e sicurezza dei cosmetici disponibili sul mercato e di adottare tempestivamente misure correttive o preventive a tutela della salute pubblica.

Conclusioni

Come ampiamente descritto, quindi, il Regolamento (CE) n.1223/2009 sui prodotti cosmetici e le relative Linee guida hanno permesso la creazione di un sistema armonizzato in materia di cosmetici a livello comunitario, abolendo le differenze nei sistemi dei singoli Stati membri. Tale normativa, infatti, rafforzando da un lato elementi già esistenti nella precedente legislazione, come il controllo all'interno del mercato, e introducendo dall'altro importanti novità, come le procedure di notifica, un sistema di Cosmetovigilanza comunitario, la definizione di un format per la valutazione della sicurezza dei cosmetici e relative Linee guida, mira a garantire un uguale ed elevato livello di tutela della salute pubblica in tutta l'Europa. Gli strumenti messi a disposizione dal Regolamento, inoltre, anche attraverso il continuo scambio di informazioni tra gli Stati membri e la Persona responsabile e il Distributore, permetteranno di monitorare l'insorgenza dei potenziali rischi associati ai cosmetici disponibili sul mercato. Di conseguenza sia le Autorità nazionali competenti che la Persona responsabile e il Distributore potranno mettere in atto misure successive atte a tutelare la salute umana garantendo che i cosmetici presenti sul mercato siano sempre più sicuri. Un altro passo importante da compiere per ovviare al rischio di *under-reporting* dovrà essere quello di far accrescere nei cittadini, consumatori, operatori di settore e professionisti sanitari la consapevolezza dell'importanza della segnalazione come strumento che consente di rilevare potenziali segnali di allarme relativi ai prodotti cosmetici presenti sul mercato e di ridurre, quindi, la probabilità che si verifichino effetti indesiderabili.

Modulo per la segnalazione di effetti indesiderabili potenzialmente attribuibili all'utilizzo di un prodotto cosmetico da parte dell'utilizzatore finale (consumatore o professionista che utilizza i cosmetici) o da parte di un professionista sanitario (medico, farmacista, o altro) al Ministero della Salute
(come indicato dall'articolo 23 del Regolamento (EC) No 1223/2009 sui prodotti cosmetici)

INVIARE AL MINISTERO DELLA SALUTE

Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma; Fax 06 59943776; EMAIL: cosmetovigilance.italy@sanita.it; PEC: dgfdm@postacert.sanita.it

1) SEGNALATORE CHE COMPILA LA SCHEDA ☐ Consumatore ☐ Professionista sanitario, specificare la qualifica ☐ Professionista che utilizza il prodotto cosmetico (specificare il tipo di attività: estetista, parrucchiere, altro) ☐ altro (specificare, ad esempio: genitore,) *Contatti del segnalatore Nome e cognome* Indirizzo Numero telefono o email* *dato obbligatorio per poter contattare il segnalatore	
2) UTILIZZATORE DEL PRODOTTO ☐ Consumatore ☐ Professionista che utilizza il prodotto cosmetico (specificare il tipo di attività: estetista, parrucchiere, altro) Iniziali ☐ ☐ Età (al momento dell'effetto indesiderabile) Data di nascita:/...../..... Sesso: ☐ femmina ☐ maschio Malattie allergiche ☐ no ☐ sì, specificare	
3) PRODOTTO COSMETICO Nome per esteso del prodotto cosmetico come indicato in etichetta Azienda/Persona responsabile Categoria di prodotto (ad esempio: crema corpo/crema viso/shampoo/deodorante/.....) Numero di lotto del prodotto cosmetico: (Il numero di lotto si deve leggere dal contenitore o dalla scatola del cosmetico) Prodotto per uso professionale? ☐ no ☐ sì Utilizzo del prodotto - Data del primo impiego/...../..... - Data dell'ultimo impiego/...../..... - Frequenza d'uso: n° volte giorno/sett/mese/anno - Il prodotto era già stato utilizzato in passato? ☐ no ☐ sì, specificare quando Uso improprio ☐ no ☐ sì, specificare se ☐ per sede di applicazione ☐ per tempo di applicazione	
4) DESCRIZIONE DELL'EFFETTO INDESIDERABILE GRAVE (EIG) O NON GRAVE (EI) DATA DI INSORGENZA:/...../..... Nazione in cui si è verificato l'effetto: Descrizione dell'effetto ☐ eritema ☐ edema ☐ desquamazione ☐ papula ☐ vescica/bolla ☐ pustola ☐ pomfo ☐ crosta ☐ ragade ☐ prurito ☐ rossore ☐ altro specificare Altra sintomatologia: Localizzazione In quale parte del corpo si è manifestato l'effetto indesiderabile grave (EIG) o non grave (EI)? ☐ cute, (aree interessate): ☐ cuoio capelluto ☐ capelli ☐ occhi ☐ denti ☐ viso ☐ unghie ☐ labbra ☐ bocca ☐ altro, specificare: ☐ l'effetto si è manifestato nella zona di applicazione del prodotto ☐ l'effetto NON si è manifestato nella zona di applicazione del prodotto, ma in altre zone (specificare):	
5) GRAVITÀ: L'EFFETTO INDESIDERABILE HA PROVOCATO COME CONSEGUENZA: ☐ Incapacità funzionale ☐ temporanea, per quanto tempo? ☐ permanente ☐ Disabilità ☐ Ospedalizzazione, per quanto tempo? ☐ Anomalie congenite ☐ Rischio per la vita immediato ☐ Morte ☐ Accesso al pronto soccorso o alla guardia medica ☐ Altro: - L'informazione riportata nella segnalazione è stata confermata da un medico? ☐ no ☐ sì	
6) ESITO DELL'EFFETTO INDESIDERABILE ☐ Risoluzione, se si specificare dopo quanto tempo: ☐ Miglioramento ☐ Risoluzione con conseguenze (postumi) ☐ E' ancora in corso - Sono stati prescritti farmaci per il trattamento dell'effetto indesiderabile? ☐ no ☐ sì, quali e a che dosi? - Sono stati eseguiti analisi o test allergologici? ☐ no ☐ sì, quali?	
7) INFORMAZIONI AGGIUNTIVE ☐ Uso concomitante di altri prodotti (farmaci, alimenti, integratori, fitoterapici, altri cosmetici etc.) Commenti: Data di compilazione/...../..... Firma: Allegati n°	

Figura 6 Scheda di segnalazione nazionale. Disponibile sul sito del Ministero della Salute www.salute.gov.it [41].

Bibliografia

- [1] Regolamento (CE) n.1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009. Disponibile al sito <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009R1223:it:pdf>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [2] Elenco indicativo delle categorie di prodotti cosmetici. Disponibile al sito http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=158&area=cosmetici&menu=caratteristiche. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [3] Sportiello L, Cammarota S, de Portu S, Sautebin L. Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. *Pharmacol Res* 2009; 59:101-106.
- [4] Berne B, Bostrom A, Grahnen AF, Tammela M. Adverse effects of cosmetics and toiletries reported to the Swedish Medical Products Agency 1989-1994. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 359-362.
- [5] Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Chomiczewska-Skora D. Occupational contact dermatitis to acrylates in a manicurist. *Occup Med (Oxf)* 2013; 63:380-382.
- [6] Vanden Broecke K, Bruze M, Persson L et al. Contact urticaria syndrome caused by direct hair dyes in a hairdresser. *Contact Dermatitis* 2014; 71: 124-126.
- [7] Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM et al. Use of permanent hair dyes and bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91:75-79.
- [8] Søstved H, Agner T, Andersen KE and Menné T. 55 cases of allergic reactions to hair dye: a descriptive, consumer complaint-based study. *Contact Dermatitis* 2002; 47:299-303.
- [9] Darbre PD. Underarm Cosmetics and Breast Cancer. *J Appl Toxicol* 2003; 23:89-95.
- [10] Goldberg BJ, Herman FF, Hirata I. Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of p-phenylenediamine in a hair dye. *Annals of Allergy* 1987; 58:205-208.
- [11] Ito K, Fujimura N, Uchida T, Ikezawa Z, Aihara M. Contact dermatitis with systemic reactions caused by cetearyl isononanoate. *Contact Dermatitis* 2013; 69:315-316.
- [12] Scheman A. Adverse reactions to cosmetics ingredients. *Dermatol Clin* 2000; 18:685-698.
- [13] Duarte I and Campos Lage AC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Contact Dermatitis* 2007; 56:211-213.
- [14] Sautebin L. Understanding the adverse effects of cosmetics: a pilot project in cosmetovigilance. *Drug Saf* 2008; 31:433-436.
- [15] Uter W, Yazari K, Kratz EM et al. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: II. Preservatives. *Contact Dermatitis* 2014; 70:219-226.
- [16] Blondeel A. Intolerance reactions to cosmetics. *J Pharm Belg* 1993; 48:308-312.
- [17] Nagata N, Kawajiri T, Hayashi T et al. Interstitial pneumonitis and fibrosis associated with the inhalation of hair spray. *Respiration* 1997; 64:310-312.
- [18] Millqvist E, Bengtsson U, Löwhagen O. Provocations with perfume in the eyes induce airway symptoms in patients with sensory hyperreactivity. *Allergy* 1999; 54:495-499.
- [19] Mehta SS, Reddy BS. Cosmetic dermatitis - current perspectives. *Int J Dermatol* 2003; 42:533-542.
- [20] Pigatto P, Zerboni R. Dermatiti da contatto da cosmetici e farmaci topici. *Selecta medica*. 2004.
- [21] Lowe NJ. Cutaneous phototoxicity reactions. *Br J Dermatol* 1986; 115:86-92.
- [22] Di Giovanni C, Arcoraci V, Gambardella L, Sautebin L. Cosmetovigilance survey: Are cosmetics considered safe by consumers? *Pharmacol Res* 2006; 53:16-21.
- [23] Lindberg M, Tammela M, Bostrom A et al. Are adverse skin reactions to cosmetics underestimated in the clinical assessment of contact dermatitis? A prospective study among 1075 patients attending Swedish patch test clinics. *Acta Derm Venereol* 2004; 84:291-295.
- [24] Direttiva Europea sui Cosmetici 76/768/CE. Disponibile al sito <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31976L0768:it:pdf>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [25] Legge 11 ottobre 1986, n. 713. Norme per l'attuazione delle direttive della Comunità economica europea sulla produzione e la vendita dei cosmetici. Disponibile al sito <http://www.normattiva.it/urires/N2LS?urn:nir:stato:legge:1986-10-11;713!vig=2015-02>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [26] Il Portale CPNP (*Cosmetic Products Notification Portal*). Disponibile al sito <https://webgate.ec.europa.eu/cas/login?service=https%3A%2F%2Fwebgate%2Eec%2Eeu%2Fcpnp%2Fsecurity%2F%3Fevent%3Dsecurity%2FvalidateTicket>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [27] Il Sistema RAPEX (*Rapid Alert System for non-food consumer products*). Disponibile al sito http://ec.europa.eu/consumers/safety/rapex/index_en.htm. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [28] Direttiva 2001/95/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 3 dicembre 2001 relativa alla sicurezza generale dei prodotti. Disponibile al sito <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:011:0004:0017:it:pdf>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [29] Il PEMSAC (*Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics*). Disponibile al sito http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/marketsurveillance/index_en.htm. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [30] Regolamento (CE) n. 1383/2003 del Consiglio del 22 luglio 2003. Disponibile al sito <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:196:0007:0014:IT:PDF>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [31] Direttiva 2004/48/CE Del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sul rispetto dei diritti di proprietà intellettuale. Disponibile al sito [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0048R\(01\)&from=IT](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0048R(01)&from=IT). Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [32] Sautebin L. A cosmetovigilance survey in Europe. *Pharmacol Res* 2007; 55:455-460.
- [33] Tissier MH and Lepagnol F. Cosmetovigilance: a French pharmacovigilance system for cosmetics developed by the French health products safety agency. A proposal for the future. *Therapie* 2002; 57:273-282.
- [34] Risoluzione ResAP(2006)1E. Disponibile al sito <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1061283&Site=CM>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [35] Linee guida per la comunicazione di EIG. Disponibile al sito http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3846_listaFile_itemName_3_file.pdf. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [36] SUE Reporting Guidelines. Disponibile al sito http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/sue_reporting_guidelines_en.pdf. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [37] Risk Governance Council. Risk Governance, Towards an Integrative Approach (Governance del rischio, verso un approccio integrato), Ginevra, International Risk Governance Council (IRGC), gennaio 2006. Disponibile al sito <http://www.irgc.org>. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [38] Legge europea del 6 agosto 2013 n.97, articolo 16 "Attuazione del Regolamento (CE) n.1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 novembre 2009, sui prodotti cosmetici". Disponibile al sito http://www.lavoro.gov.it/Strumenti/normativa/Documents/2013/20130806_L_97.pdf. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.

- [39] Sezione “Cosmetici” sul portale del Ministero della Salute. Disponibile al sito http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=cosmetici. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [40] Sezione “Cosmetovigilanza” sul portale del Ministero della Salute. Disponibile al sito http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=149&area=cosmetici&menu=vigilanza. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.
- [41] Sezione “Segnalazione di effetti indesiderabili”, Scheda nazionale e relative Linee guida sul portale del Ministero della Salute. Disponibile al sito http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3846&area=cosmetici&menu=vigilanza. Ultimo accesso il 21 ottobre 2015.

POLITICHE SANITARIE, TRA RAZIONAMENTO E RAZIONALIZZAZIONE: IL RUOLO E L'EVOLUZIONE DEL MONITORAGGIO DELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA A LIVELLO REGIONALE

Health care policies between rationing and rationalization: the role and evolution of the monitoring system for pharmaceutical assistance at regional level

Milena Vainieri, Bruna Vinci, Laura d'Amato, Francesco Attanasio

Laboratorio Management e Sanità, Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa

Keywords

Performance assessment
Pharmaceutical assistance
Health care policies
Regional health care system
Monitoring

Abstract

The economic crisis has led a number of OECD countries to adopt reforms that modify institutional and political scenarios, in particular regarding the welfare system, through the reorganization of public services and spending review processes. In Italy, the health sector, after the pension system, has absorbed most of the financial budget. Therefore, the health sector was object of several reforms and reorganization measures to come out of the crisis. The answer of the European countries to this crisis has been different with regards to the health sector. On the one hand, measures of costs containment have aimed toward more efficiency through a rationalization of expenditures; on the other hand, the different levels of governance - central, regional and local - had to choose which services (or levels of services) they wanted to disinvest from. What happened to the pharmaceutical services? Since 2001, Italian Regions and local health authorities have been implementing strategies to contain pharmaceutical expenditures. The attention to this level of assistance is still high and new strategies are being adopted. On the one hand we are observing an improvement in the monitoring systems for pharmaceutical assistance, which are increasingly oriented towards measuring dimensions such as efficiency, appropriateness and compliance. On the other hand, new forms of relationships between public health services and pharmaceutical industries are emerging, such as the Managed Entry Agreements (MEA) and the risk-sharing model. The article focuses on the role and the evolution of the monitoring system of performance as regards pharmaceutical assistance at the regional level.

Introduzione

La crisi economica ha portato ad un ripensamento degli equilibri politico-istituzionali complessivi attraverso riforme dei modelli di welfare ed anche manovre di spending review. La risposta dei Paesi europei è stata diversa. L'assistenza farmaceutica ha giocato un ruolo centrale nelle manovre di contenimento della spesa.

La crisi economica che ha coinvolto numerosi paesi Ocse ha portato ad un ripensamento degli equilibri politico-istituzionali complessivi (si pensi al dibattito Grexit sull'uscita della Grecia dall'UE e del ruolo e dei poteri del parlamento europeo); a riforme dei modelli di welfare (si pensi ad esempio alle riforme italiane sul sistema previdenziale) e a manovre di *spending review* e riorganizzazione dei servizi pubblici. Il settore sanitario, dopo quello previdenziale, è quello che assorbe maggiori risorse economiche pubbliche pertanto è stato uno dei settori pubblici più coinvolti in questo periodo di crisi economica. La risposta dei Paesi europei alla crisi è stata diversa. A fronte della necessità di governo e messa a posto dei bilanci pubblici, molti Paesi hanno deciso di ridurre i tassi di crescita della spesa sanitaria, alcuni hanno apportato tagli alla spesa sanitaria mentre altri hanno deciso di rafforzare la spesa nel settore sanitario pubblico come risposta ad un periodo di austerità [1-3]. In molti casi la mancanza di risorse per coprire i costi sanitari ha portato ad un aumento della compartecipazione dei cittadini alla spesa oppure, nei sistemi a fiscalità generale come il nostro, ad un aumento delle aliquote fiscali (es. Irpef ed Irap). Accanto a queste manovre, in Italia come in altri

Paesi, si è riaperto il dibattito sul ruolo del privato e delle assicurazioni. Infatti, a fronte di politiche di razionamento della spesa e di compartecipazione sempre più estese, è aumentata la domanda di copertura complementare [4].

Altre azioni intraprese da alcuni Paesi (Grecia, Islanda, Irlanda ed Estonia) per contenere la spesa pubblica hanno riguardato il personale ed i livelli stipendiali [5]. Anche in Italia fra le leve utilizzate dal livello centrale per controllare che le Regioni contengano la spesa sanitaria vi è il blocco del turnover del personale l'introduzione di forme di compartecipazione alla spesa e, il ricorso a forme di monitoraggio della spesa [6], il mancato rinnovo dei contratti ed anche, per le figure apicali, la riduzione dello stipendio [7, 8]. In particolare l'assistenza farmaceutica è stata nell'occhio del mirino sia a livello centrale che regionale per il contenimento dei costi attraverso azioni volte a controllare sia il versante della domanda che dell'offerta. Questo è dovuto al fatto che la spesa farmaceutica è quella più facilmente comprimibile in tempi brevi e permette, sia alle Regioni che al livello centrale, di fare cassa velocemente. Infatti riuscire ad ottenere un reale contenimento dei costi (o meglio della spesa) attraverso la riorganizzazione dei servizi può risultare controverso o quantomeno richiedere più tempo. In questo contributo, dopo aver sintetizzato le principali politiche intraprese dai vari livelli di governo del sistema sanitario per contenere la spesa farmaceutica, proponiamo alcuni elementi di riflessione sul tema del monitoraggio dell'assistenza farmaceutica a livello regionale.

L'evoluzione della spesa farmaceutica e delle forme di controllo

Si assiste ad un evidente contenimento dei costi relativi all'assistenza farmaceutica convenzionata ed un parallelo e progressivo rallentamento della crescita della spesa sanitaria dal 2008 in poi, anno dell'inizio degli effetti della crisi economica. Tale contrazione è frutto di una pluralità di azioni che possono essere ricondotte ai tre livelli di governo: centrale, regionale ed aziendale.

Nell'ultimo rapporto dell'osservatorio farmaci dell'Università Bocconi [9] si legge che "L'assistenza farmaceutica ha dato un contributo importante alla tenuta dei conti in sanità"; in effetti come mostra la **Figura 1**, si assiste ad un evidente contenimento dei costi relativi all'assistenza farmaceutica convenzionata ed un parallelo e progressivo rallentamento della crescita della spesa sanitaria dal 2008 in poi, anno dell'inizio degli effetti della crisi economica. Tale contrazione è frutto di una pluralità di azioni che possono essere ricondotte ai tre livelli di governo, come sintetizzato nella **Figura 2**: centrale, regionale ed aziendale.

A livello centrale il Ministero e l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) forniscono direttive su:

- 1) il tetto di spesa (pari al 13,3% del totale della spesa sanitaria);
- 2) l'attribuzione della titolarità all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci (AIC);
- 3) i procedimenti di ripiano degli sfondamenti tramite *pay-back* ed indicazioni sui consumi a livello regionale, complessivi e per specifiche categorie [10, 11].

A queste misure si aggiungono altre strategie di governo della spesa per i farmaci innovativi ad alto costo come i registri di monitoraggio AIFA. I farmaci a registro sono, quasi sempre, correlati ad accordi condizionati basati su outcome (*payment by result* e *risk sharing*) o su semplici accordi finanziari (*cost sharing*).

Figura 1 Andamento della spesa sanitaria e della spesa farmaceutica convenzionata, trend anni 2000-2014.

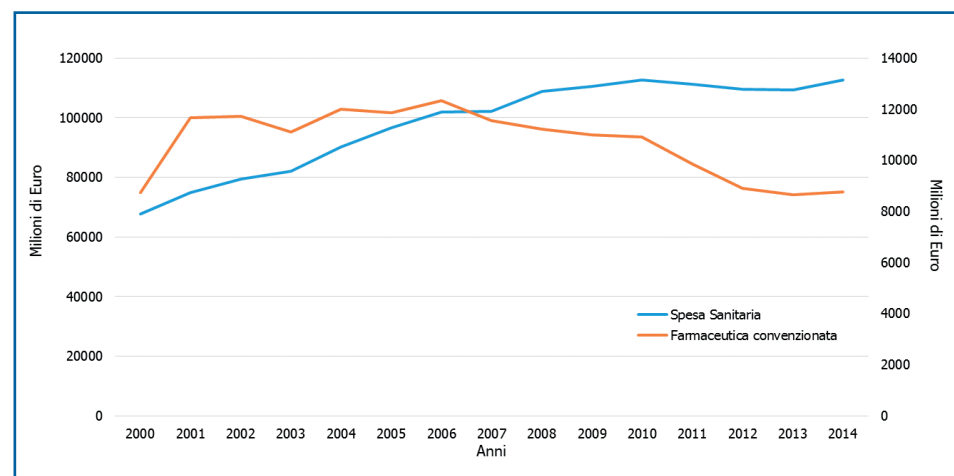
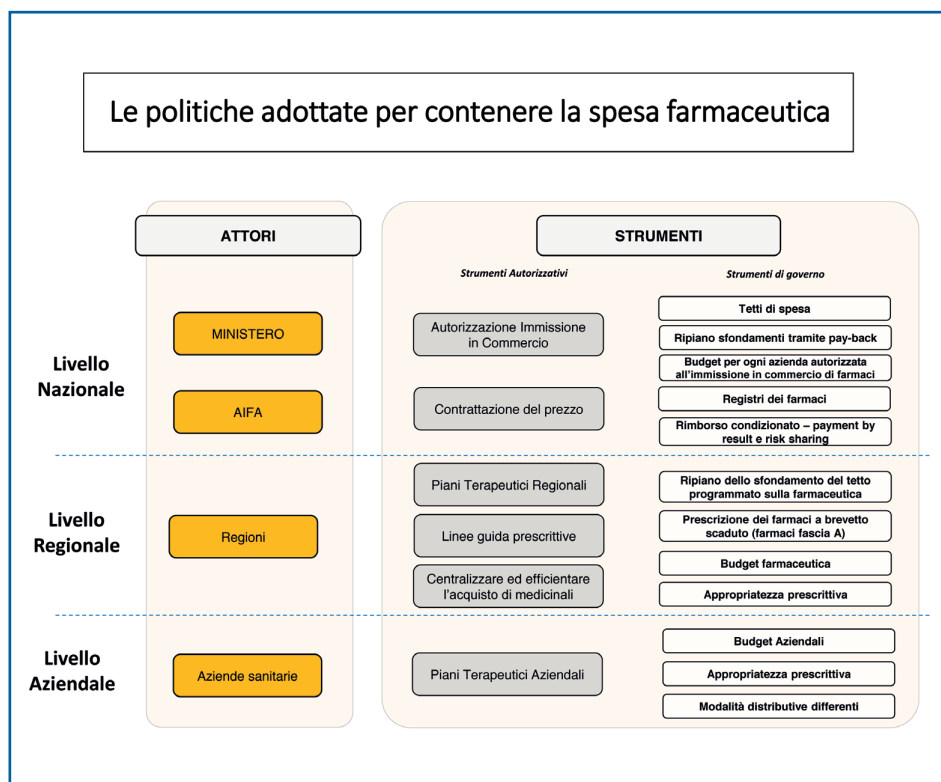


Figura 2 Le politiche adottate per il contenimento della spesa farmaceutica.



Nello specifico i registri di monitoraggio dei farmaci, anche se non legati ad accordo condizionato, sono anche uno strumento di garanzia per l'appropriatezza prescrittiva assieme alle note AIFA ed ai Piani Terapeutici. Per poter prescrivere i farmaci iscritti a registro AIFA, il clinico deve seguire una griglia di eleggibilità ricavata dallo studio registrato del farmaco stesso. A fronte di queste innovazioni vi è il rischio che il disallineamento temporale fra la proattività delle case farmaceutiche verso nuovi sistemi di rendicontazione e responsabilizzazione nei risultati dei nuovi (o innovativi) farmaci e la non sempre rapida capacità dei sistemi informativi aziendali metta in dubbio la reale opportunità di poter cogliere i benefici delle nuove soluzioni.

A livello regionale al fine di contenere la spesa sanitaria le Regioni monitorano la spesa e l'uso dei farmaci attraverso: forme di compartecipazione alla spesa con il doppio intento di aumentare i ricavi e di contenere la domanda inappropriata; propongono revisioni ed aggiornamenti dei Prontuari Terapeutici Regionali; monitoraggio della performance; sviluppo di linee guida di indirizzo dell'attività prescrittiva (es. in Emilia Romagna sono state inserite indicazioni specifiche nel Prontuario Terapeutico Regionale; in Toscana sono stati individuati e assegnati gli obiettivi alle Aziende Sanitarie; in Umbria sono state emanate delle Linee di indirizzo della Rete Oncologica Regionale). Inoltre da gennaio 2013 nella nuova piattaforma web, AIFA delega le Regioni nella scelta dei centri prescrittori abilitati all'accesso al registro AIFA e quindi alla prescrizione di farmaci ad alto costo. In particolare, si trova riscontro di ciò nell'elevato numero di provvedimenti emanati dalle Regioni nel 2013 sull'individuazione dei centri autorizzativi [11]. A livello aziendale, le azioni intraprese come risposta alla situazione di crisi sono state molteplici: introduzione di indicatori all'interno dei budget di unità operativa e negli accordi integrativi con i medici di medicina generale; attivazione di canali distributivi differenti (ad esempio attivazione o estensione della distribuzione diretta e per nome e per conto). In particolare, negli ultimi anni, emerge come in realtà le principali misure inserite a livello regionale ed aziendale e negli accordi con i medici di medicina generale riguardano principalmente misure di spesa [12].

Il monitoraggio della performance dell'assistenza farmaceutica è stata una delle leve più adottate a vari livelli di governo. In questa direzione sono presenti diversi rapporti che presentano i dati di performance sull'assistenza farmaceutica [11].

Monitoraggio dell'assistenza farmaceutica

Attualmente un consistente gruppo di Regioni ha adottato un sistema di indicatori di valutazione dell'assistenza farmaceutica che analizza diversi aspetti:

- i) il consumo;
- ii) l'efficienza prescrittiva;
- iii) l'appropriatezza prescrittiva;
- iv) l'aderenza terapeutica.

In questo articolo ci concentriamo sul monitoraggio effettuato dal governo regionale. In particolare presentiamo alcuni indicatori tratti dal sistema di valutazione della performance delle aziende sanitarie della Scuola Sant'Anna di Pisa sviluppato per la Regione Toscana e per un network di Regioni che ad oggi annovera 15 partecipanti¹ [13, 14]. Questa esperienza si distingue rispetto agli altri osservatori sui farmaci per diversi motivi, alcuni dei quali sono riconducibili ai vantaggi del sistema di valutazione di cui fanno parte [15]: la selezione ed il calcolo degli indicatori è effettuato a livello regionale; gli indicatori rientrano in un sistema più ampio che analizza la performance di diversi livelli di assistenza e una buona parte di questi è anche valutata (per cui è possibile capire l'orientamento e la direzione che le regioni intendono dare); la valutazione è condivisa da parte delle regioni ed espressa in 5 fasce a cui sono associati dei colori (verde scuro=performance ottima; verde=performance buona; giallo=performance media; arancione=performance scarsa; rossa=performance molto scarsa) rendendola facilmente comprensibile anche dai non-specialisti. In particolare nel sistema sono presenti indicatori di monitoraggio dell'assistenza farmaceutica che riguardano quattro aspetti:

1. il consumo, ovvero quanto di un determinato farmaco viene consumato sul territorio;
2. l'efficienza prescrittiva ovvero l'efficiente allocazione delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale nell'area farmaceutica;
3. l'appropriatezza prescrittiva, che è la misura di quanto una scelta terapeutica sia adeguata rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario, ricordando che il concetto di appropriatezza fa riferimento principalmente al momento decisionale dell'atto medico che si compie nella prescrizione;
4. l'aderenza terapeutica², che assieme all'appropriatezza prescrittiva è un aspetto di grande rilevanza sia per l'efficacia che per la sicurezza dei trattamenti farmacologici.

Di seguito si riportano alcuni esempi.

L'indicatore più comune relativo ai consumi è quello della spesa pro-capite (**Figura 3**), in questo ambito è possibile consultare il set di indicatori utilizzati dalla Regione

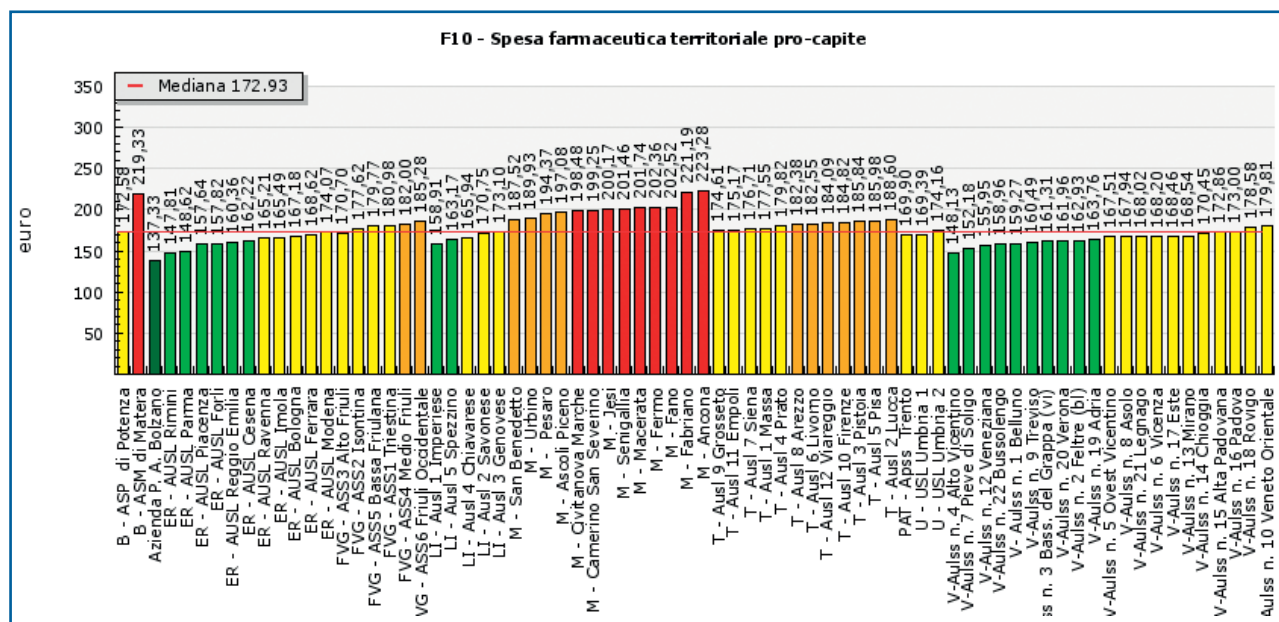


Figura 3 Spesa farmaceutica territoriale pro-capite, anno 2013 [14].

¹Ad oggi le regioni che partecipano al network di confronto sono 15: Toscana, Liguria, Umbria, Emilia Romagna, Veneto, Marche, Basilicata, Friuli Venezia Giulia, PA Bolzano, PA Trento ed in via sperimentale Lombardia, Lazio, Calabria, Sardegna e Puglia.

²Per aderenza alla terapia si intende l'allineamento del paziente alle raccomandazioni del medico riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia.

Toscana su alcuni farmaci di largo consumo, che impattano in modo significativo sulla spesa, e per i quali è più facile un utilizzo inappropriato [16]. Oltre ad individuare indicatori e monitorarli nel tempo, nel rapporto a pagina 237 si legge che “la Regione ha adottato linee di indirizzo, redatte dalla Commissione Terapeutica Regionale in collaborazione con gli specialisti del settore, sull'utilizzo appropriato di alcune categorie di farmaci. Ad oggi sono state pubblicate linee di indirizzo sulla terapia farmacologia dell'ipertensione, sulla terapia farmacologia dell'ipercolesterolemia, sulla terapia farmacologia con Inibitori di Pompa Protonica e sulla terapia farmacologia negli anziani (i criteri di Beers)”.

Un altro indicatore molto frequente è la percentuale di farmaci a brevetto scaduto (Figura 4). Questo indicatore, che rientra nella categoria dell'efficienza, monitora le categorie di farmaci che fanno registrare i maggiori consumi e che impattano in modo significativo sulla spesa. La selezione delle categorie farmacologiche oggetto di valutazione e la determinazione degli obiettivi specifici sono aggiornate negli anni. L'indicatore monitora, in particolare, l'utilizzo di molecole non coperte da brevetto - che hanno un costo inferiore rispetto a quelle con la copertura brevettuale - perché spesso non vi sono evidenze che dimostrino che i farmaci ancora coperti da brevetto abbiano benefici terapeutici superiori, a fronte di un prezzo più elevato. Pertanto l'utilizzo dei farmaci equivalenti consente di liberare risorse da investire in farmaci realmente innovativi. Ad esempio la percentuale di molecole a brevetto scaduto o presenti nelle liste di trasparenza mostra il diverso spazio di intervento ancora possibile nelle aziende del Network nel 2013.

Per quanto riguarda l'appropriatezza, in particolare l'appropriatezza clinica, la Regione Toscana ha introdotto nel suo sistema di valutazione l'analisi dei soggetti che effettuano politerapia (Figura 5). Con l'espressione “polypharmacy” (o “politerapia”) si intende l'assunzione, da parte di un medesimo paziente, di più farmaci contemporaneamente. Il fenomeno coinvolge prevalentemente gli anziani e presenta potenziali rischi di inappropriata: può infatti tradursi non solo in costi eccessivi ma anche in interazioni farmaceutiche dannose. L'indicatore valuta il consumo dei pazienti anziani, con più di 75 anni, che assumono più di 5 classi farmaceutiche contemporaneamente.

Un altro indicatore di appropriatezza, facilmente calcolabile, è il consumo di antibiotici (Figura 6). L'Italia è il quinto Paese europeo per incidenza della spesa pubblica e privata per farmaci antimicrobici (6,7%, esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), dopo Francia (11,0%), Belgio (10,3%), Austria (10,0%) e Germania (8,5%). Nel 2013 i farmaci antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano,

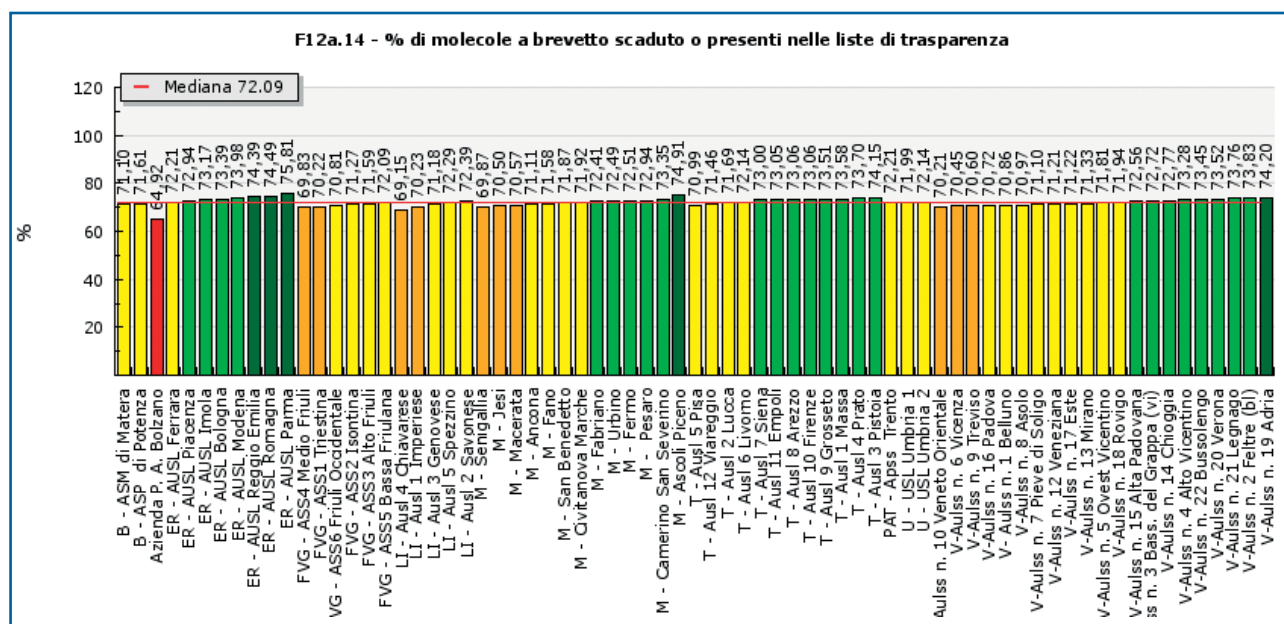


Figura 4 La percentuale di molecole a brevetto scaduto o presenti nelle liste di trasparenza, anno 2013 [14].

Figura 5 Polypharmacy, anno 2014 [15].

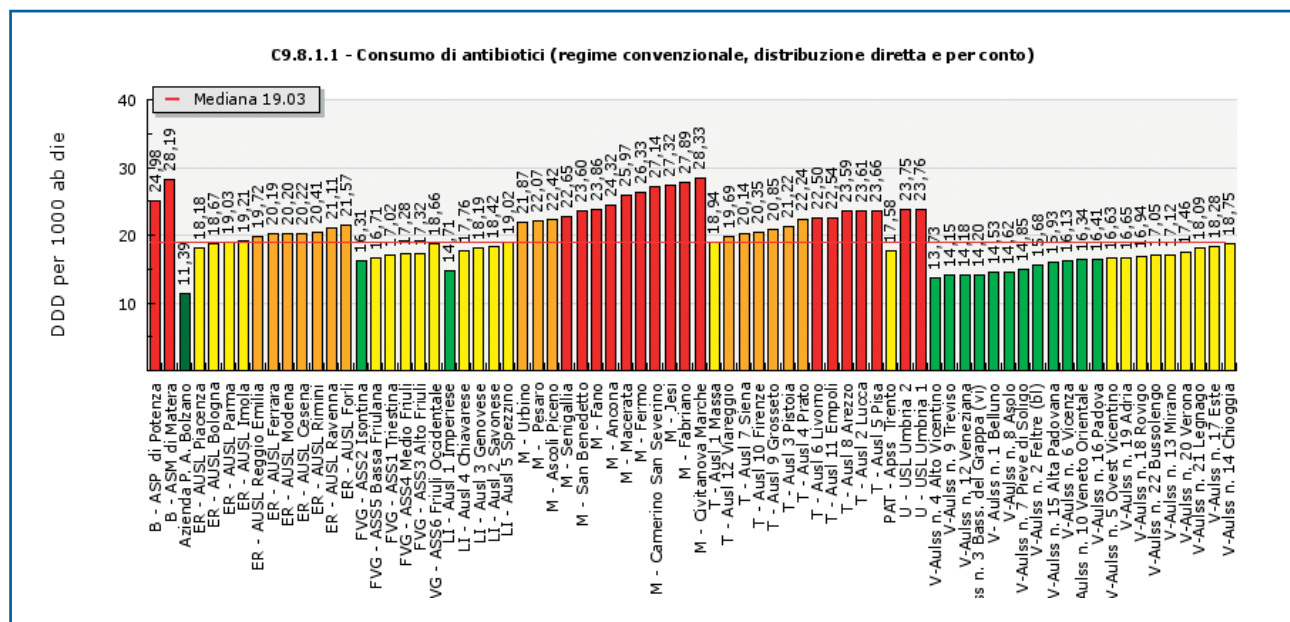
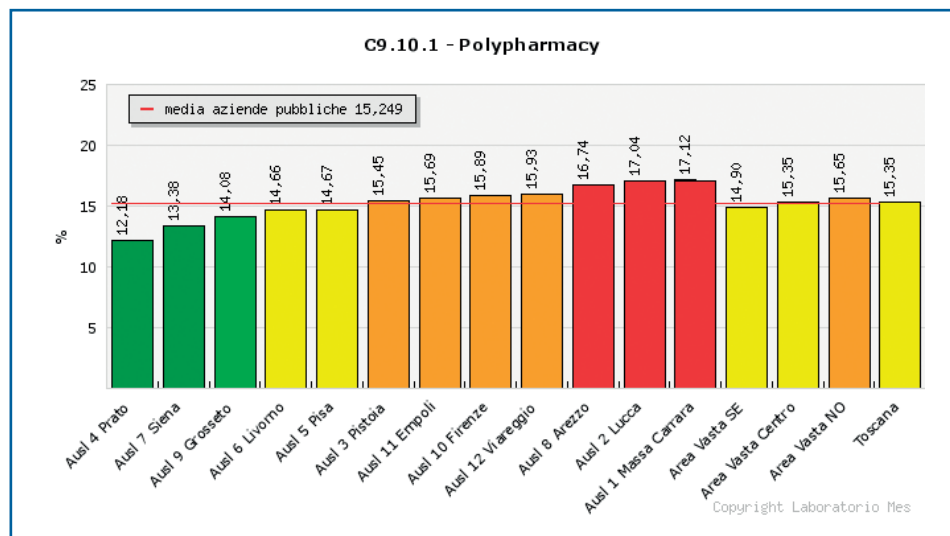


Figura 6 Il consumo di antibiotici, anno 2013 [14].

a livello nazionale, la quinta categoria in termini di spesa farmaceutica complessiva (2.693 milioni di euro) e la undicesima in termini di consumi (38 DDD ogni 1.000 abitanti die). La spesa per farmaci antimicrobici generali per uso sistemico è cresciuta del +1,8% rispetto all'anno precedente, così come i consumi (+3,4%). L'eccessivo utilizzo di questi farmaci è la principale causa della diffusione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza. L'analisi dell'uso degli antibiotici può essere fatta anche in ambito ospedaliero³ (**Figura 7**). L'importanza di analizzare il consumo degli antibiotici nei reparti è evidenziata anche dai dati del rapporto Osmed sui farmaci antimicrobici per uso sistemico acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: nel 2014 vi è stato un

³Nella spesa farmaceutica ospedaliera rientrano i farmaci erogati durante il regime di ricovero, di DH, ambulatorio terapeutico, mentre nella spesa farmaceutica territoriale rientrano tutti i farmaci erogati dalle farmacie ospedaliere territoriali, o distribuiti per loro conto, ed i farmaci prescritti dai medici di famiglia e dagli specialisti ed erogati dalle farmacie in regime di convenzione (quest'ultima viene infatti chiamata spesa farmaceutica convenzionata).

Figura 7 Il consumo di antibiotici nei reparti, anno 2014 [15].

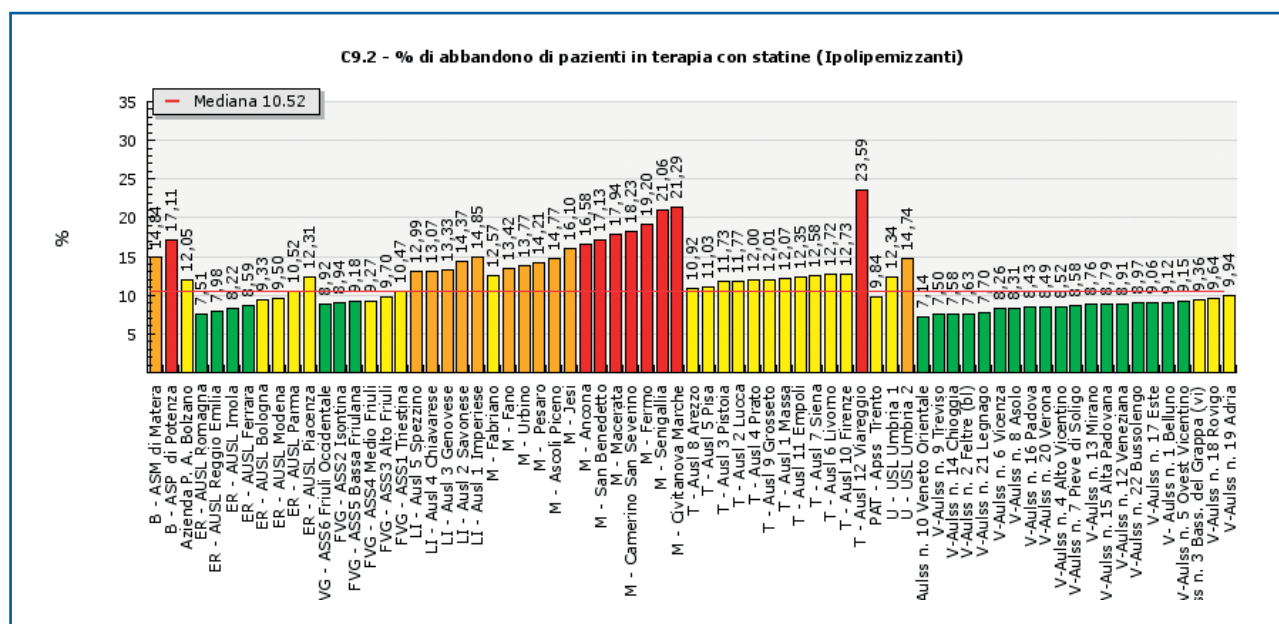
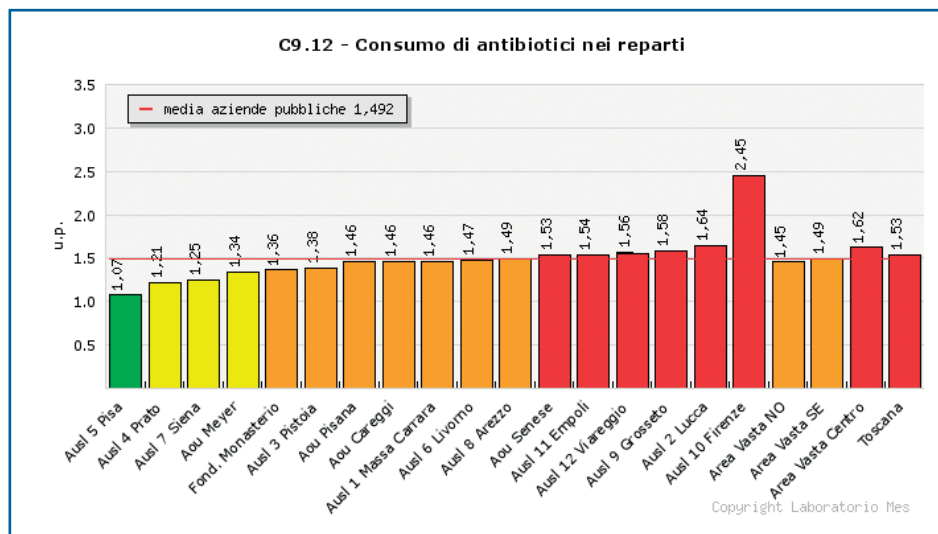


Figura 8 La percentuale di abbandono di terapia con statine, anno 2013 [14].

aumento rispetto al 2013 sia della spesa (+1,5%), che dei consumi (+5,7%) [11]. Un indicatore che monitora l'aderenza alla terapia riguarda ad esempio la percentuale di abbandono dei pazienti in terapia con statine. Questa risulta efficace se protratta nel tempo e se c'è compliance da parte del paziente (**Figura 8**). L'indicatore misura quanti utenti hanno acquistato meno di 3 confezioni di statine in un anno, rivelando un utilizzo potenzialmente inappropriato di questi farmaci. Come proxy di aderenza è stato utilizzato quindi l'acquisto dei farmaci. L'interesse ad analizzare questo indicatore è collegato anche al fatto che le statine sono tra i farmaci che incidono maggiormente sulla spesa farmaceutica.

Conclusioni e spunti per il futuro

Le soluzioni individuate dai vari livelli di governo hanno mirato a razionalizzare la spesa attraverso modalità di distribuzione dei farmaci, maggior ricorso ai farmaci con brevetto scaduto, negoziazione dei prezzi con le case farmaceutiche. Di fatto il monito-

Sebbene vi sia stata un'evoluzione dei sistemi di monitoraggio, i nuovi scenari derivanti sia dalle nuove esigenze e sia da nuovi strumenti di governo (es. MEA), evidenziano che vi è ancora strada da fare nella misurazione e nell'aggiornamento dei sistemi informativi per poter governare i vari aspetti dell'assistenza farmaceutica in modo efficace e tempestivo.

raggio spinto della (mera) spesa farmaceutica dal livello centrale al livello locale porta con sé la minaccia del rischio di un vero e proprio razionamento dei farmaci. Dopo aver attuato tutte le forme di razionalizzazione messe in campo dal livello centrale e regionale, l'unico modo per contenere ulteriormente la spesa è l'azione sulla riduzione delle prescrizioni (potenzialmente inappropriate ma col tempo vi è il rischio di una riduzione incondizionata e quindi di un razionamento). Negli ultimi anni si è assistito ad un fermento di idee e soluzioni alternative citate nella prima parte dell'articolo: da strumenti normativi (prontuari) si è passati ad un diverso ruolo delle case farmaceutiche, sempre più tese a presentarsi come partner orientate al risultato e non più come meri produttori, e delle farmacie orientate anch'esse a diventare braccia operative del servizio sanitario nazionale attraverso quella che viene chiamata la farmacia dei servizi [17]. In questa evoluzione dei ruoli dei diversi attori che ruotano attorno all'assistenza farmaceutica, spazi per il futuro possono riguardare il coinvolgimento (in modo diretto) dei pazienti, come suggerito dall'Unione Europea [18]. Un limite dei nuovi scenari nell'evoluzione dei ruoli è legato alla velocità con cui vengono elaborate le innovazioni (ad esempio la proattività delle case farmaceutiche verso nuovi sistemi di rendicontazione e responsabilizzazione nei risultati dei farmaci nuovi o innovativi) e la non sempre rapida capacità dei sistemi informativi aziendali e regionali di adattarsi per cogliere immediatamente i benefici delle nuove soluzioni.

Nuove prospettive sul fronte del governo dell'assistenza farmaceutica sembrano provenire dall'esperienza di più regioni nell'evoluzione del monitoraggio non più orientato solamente alla componente economica ma anche alla misurazione di aspetti relativi all'aderenza al trattamento ed all'appropriatezza clinica. La possibilità di misurare a confronto con altre realtà la performance (nelle sue varie dimensioni) sull'assistenza farmaceutica, utilizzando modalità di calcolo semplici, su banche dati esistenti permette di fornire le informazioni chiave per poter discutere con i professionisti in modo snello e tempestivo le questioni critiche. Indicatori rischio aggiustati, che tracciano il percorso del paziente (e che spesso richiedono l'individuazione della popolazione cronica) sono sicuramente utili ed informativi ma spesso difficilmente replicabili dai sistemi informativi regionali ed aziendali in modo rapido e sistematico. Quanta più difficoltà le regioni e le aziende trovano nel calcolare l'indicatore tanto più difficile sarà il controllo del fenomeno osservato. La sfida dei prossimi anni è l'implementazione di flussi ospedalieri dettagliati ed integrati a quelli territoriali con il superamento di un monitoraggio della spesa ospedaliera a indirizzo quasi esclusivo interno della struttura o al più dell'azienda verso un monitoraggio interaziendale. Ciò permetterebbe un salto di paradigma importante: da una gestione prevalentemente interna ad una integrata e di sistema. Di conseguenza si avrebbe l'opportunità di sviluppare indicatori di performance farmaceutica capaci di evidenziare in maniera trasversale l'uso appropriato ed efficiente del farmaco ed il suo impatto diretto ed indiretto sui livelli di ospedalizzazione della popolazione.

Di fatto i rapporti che analizzano i dati sull'andamento della spesa e dei consumi dell'assistenza farmaceutica evidenziano tendenze differenti: la spesa farmaceutica ospedaliera aumenta in maniera allarmante mentre quella territoriale, generalmente contenuta nei limiti imposti dalla legge, decresce nella sua componente convenzionata. Accanto a questo fenomeno, certamente dovuto all'introduzione di un numero sempre più considerevole di farmaci innovativi a livello ospedaliero, vi è anche la constatazione che le regioni hanno acquisito una reale maturità nel gestire la spesa territoriale. Sul versante ospedaliero le Regioni si muovono in un contesto reso difficile da vari fattori; l'eccessivo numero di farmaci commercializzati in tempi ravvicinati, tale da non permettere una approfondita riflessione sulla gestione delle nuove terapie, e i numerosi accordi negoziali (*Managed Entry Agreement*, MEA) a cui i nuovi farmaci sono quasi sempre correlati. In ultimo, come evoluzione dei sistemi di monitoraggio, in generale sui vari livelli di assistenza e nello specifico per l'assistenza farmaceutica ospedaliera, un'altra sfida è il passaggio dall'uso di dati amministrativi all'uso di dati clinici attraverso il record linkage delle informazioni, ad esempio dalle cartelle cliniche informatizzate. Questo permetterebbe alle singole regioni di creare un confronto tra le strutture erogatrici, basato sugli esiti in relazione alla spesa sostenuta.

Bibliografia

- [1] Stuckler D, Basu S, Suhrcke M, et al. The public health effect of economic crises and alternative policy responses in Europe: an empirical analysis. *Lancet* 2009; 374:315-323.
- [2] Cylus J, Mladovsky P, McKee M. Is There a Statistical Relationship between Economic Crises and Changes in Government Health Expenditure Growth? An Analysis of Twenty-Four European Countries. *Health Serv Res* 2012; 47:2204-2224.
- [3] Mladovsky P, Srivastava D, Cylus J, et al. Health Policy In The Financial Crisis. *Eurohealth* 2012; 18: 3-6.
- [4] AAVV. Meridiano Sanità. Le coordinate della salute. The European House 2012 - Ambrosetti S.p.a.
- [5] OECD, Health at a Glance, 2013: OECD Indicators. Disponibile al sito <http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013.pdf>. Ultimo accesso il 9 novembre 2015.
- [6] Ministero Economia e Finanze. Il monitoraggio della spesa sanitaria. Rapporto n. 1, 2014.
- [7] Parlamento Italiano (Legge n. 133/2008). Conversione del decreto-legge 25 giugno 2008, n. 112 - Disposizioni urgenti per lo sviluppo economico, la semplificazione, la competitività, la stabilizzazione della finanza pubblica e la perequazione Tributaria. G.U. n. 195 del 21 agosto 2008.
- [8] Del Favero AL, Carignani V (a cura di). Il Management strategico delle Aziende Sanitarie: primo rapporto sul trattamento economico in alcune Regioni italiane. Federsanità ANCI 2011.
- [9] Jommi C, Otto M, Armeni P, Costa F. Osservatorio Farmaci Report n. 35, 2015. Cergas Bocconi.
- [10] AIFA (2012) Indicatori di Programmazione e Controllo dell'assistenza farmaceutica convenzionata. Aggiornamento ai sensi del comma 7b, art. 11, decreto legge 30 maggio 2010, convertito con modificazioni dalla legge del 30 luglio 2010, n. 122.
- [11] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015.
- [12] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2013. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2014.
- [13] Barsanti S, Bonciani M, Salvadori P. Gli accordi attuativi aziendali per i medici convenzionati. Il caso della Regione Toscana. *Politichesane* 2013; 14.
- [14] Nuti S, Bonini A. Il sistema di valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali: Basilicata, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Marche, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Toscana, Umbria, Veneto. REPORT 2013. Pacini Editore 2014.
- [15] Nuti S, Vainieri M. Il sistema di valutazione della performance della sanità toscana - REPORT 2014. Pacini Editore 2015.
- [16] Nuti S, Seghieri C, Vainieri M. Assessing the effectiveness of a performance evaluation system in the public health care sector: some novel evidence from the Tuscany Region experience. *J Manag Gov* 2013; 17:59-69
- [17] Turchetti G. Quale è il cammino della farmacia del futuro? La farmacia dei servizi. Opportunità e soluzioni nell'integrazione all'assistenza sanitaria. *Tecniche Nuove* 2011.
- [18] Il Consiglio Dell'unione Europea. Risoluzione del Consiglio del 2 dicembre 2003 sulle sfide in materia di prodotti farmaceutici e sanità pubblica - incentrarsi sui pazienti (2004/C 20/02), (Gazzetta ufficiale n. C 020 del 24/01/2004 pag. 0002-0004). Disponibile al sito [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32004G0124\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32004G0124(01)). Ultimo accesso il 9 novembre 2015.

ADERENZA IN MEDICINA GENERALE

Medication adherence in general practice

Saffi Giustini¹, Alice Garzitto², Eleonora Bellini³, Stefano Tafi¹

¹Medico di medicina generale, ASL n. 3 Pistoia

²Tirocinante del Corso di medicina generale di Siena

³Medico Pistoia

Keywords

Adherence
Chronic disease
Elderly

Abstract

In a rapidly ageing society, chronic diseases are proportionally increasing. Dealing with these diseases is a priority for both General and Specialized medical's research.

Key elements in the management of chronic diseases are drug prescriptions and their efficacy. Long-term health benefits strongly depend on adherence to the prescription.

Doctors deal with non-adherence to therapy on a daily basis and this represents a major issue with multiple economical and health-related consequences.

Non-adherence does not only mean not following the therapy, but also taking the wrong dosage at the wrong time or interrupting the therapy before time.

A number of reasons contribute: the patient is unable to follow the therapy (i.e. an older patient or someone mentally ill), mis-communication between physician and patient, the patient is afraid of side effects, the patient does not see himself as "sick" (i.e. in silent illnesses).

Hence, fighting against non-adherence to therapy has become a priority for physicians. This can be improved by educating the patient, making the prescription easier to follow (i.e. using pill organizers), making the dosage simpler or involving pharmacists and nurses to help the patient better understand the therapy and addressing with them any doubt.

Introduzione

***L'aderenza alla terapia
è la chiave del successo
dell'intervento farmacologico***

All'allungamento dell'età media di vita consegue un aumento delle malattie croniche: il 65% della popolazione anziana con più di 65 anni ha una o più malattie croniche, come l'ipertensione, il diabete mellito, le cardiopatie, le malattie renali, la bronchite cronica ostruttiva [1]. Le due componenti principali nel *management* delle malattie croniche sono le prescrizioni farmacologiche e l'efficacia dei farmaci.

I benefici a lungo termine di queste dipendono fortemente dall'aderenza alle prescrizioni dei farmaci [2], che viene definita come "la capacità delle persone di seguire le prescrizioni farmacologiche" [3]. In altre parole, l'aderenza terapeutica rappresenta un comportamento individuale del paziente che comprende:

1. assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta);
2. persistenza terapeutica, ossia prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.

È importante inoltre precisare che il concetto di aderenza si discosta sensibilmente da quello di *compliance*: quest'ultima mette l'accento sulla obbedienza/disobbedienza del paziente alle indicazioni ricevute, essendo intesa come il passivo rispetto delle regole imposte dal medico in termini di terapia. Definire un paziente "*non compliant*" significa attribuirgli in maniera acritica la colpa del suo comportamento. Al contrario, non si può parlare di aderenza terapeutica senza presupporre la presenza della partecipazione attiva da parte del paziente al processo di cura, in un rapporto di collaborazione con il medico basato sull'informazione, sul consenso e sulla condivisione degli obiettivi di salute [4].

La non aderenza ai farmaci rappresenta un enorme problema dai multipli risvolti sanitari ed economici. I problemi legati all'assunzione dei farmaci, gli effetti avversi e le

difficoltà incontrate nell'aderire ai regimi prescritti possono essere ancor più fastidiosi per i pazienti degli stessi trattamenti [4, 5].

La scarsa aderenza terapeutica rappresenta senza dubbio un evento pericoloso per la salute, riduce il benessere dei pazienti e aumenta i costi sanitari: negli USA, ad esempio, la non aderenza ai farmaci causa circa 125.000 morti all'anno. Anche la continuità terapeutica non ottimale impatta negativamente sulla salute dei pazienti cronici e sembra riguardare maggiormente il primo anno dopo l'evento, contribuendo in maniera negativa al grosso problema della non aderenza farmacologica.

Situazioni che concorrono a determinare una condotta terapeutica non aderente

La non aderenza alla terapia da parte del paziente non vuol dire soltanto "non seguire affatto la terapia" ma anche adottare tutta una serie di comportamenti errati di assunzione che poi, in breve o in lungo tempo, possono comportare uno scarso risultato della stessa in termini di efficacia, possono esporre i pazienti a rischi sanitari e a complicanze talvolta ben peggiori della malattia in sé. Ad esempio, la dimenticanza di assumere la dose prevista del medicinale può provocare un'assunzione incongrua ad orari inopportuni, con rischio di sovradosaggio e potenziamento degli effetti collaterali. Pensiamo banalmente alla terapia anticoagulante orale o alla terapia insulinica, entrambe potenzialmente letali sia in caso di sovra- che di sotto-dosaggio. È quindi molto importante verificare che l'assunzione dei farmaci venga fatta sempre alla dose corretta controllando, ad ogni nuova richiesta da parte del paziente, la data della prescrizione precedente. Il supporto telematico aiuta il medico in questa verifica e calcola rapidamente se si tratta di una richiesta congrua o "sospetta".

Un altro tipo di non aderenza terapeutica è la variazione dell'orario dell'assunzione del farmaco, che al paziente può sembrare un evento banale. Il medico prescrittore deve avere ben chiare le curve di farmacocinetica del farmaco che propone, renderne edotto il paziente e aver cura di riportargli esattamente l'orario in cui l'assunzione deve essere fatta e perché (pensiamo agli antibiotici dose-dipendenti come le penicilline, l'assunzione dei cortisonici al mattino, ecc.).

Un altro grande problema è il "malato sano" cioè quel paziente che, sentendosi guarito, sospende autonomamente la terapia. Le conseguenze possono essere varie e disastrose sia su scala personale e che su scala di salute globale. Pensiamo allo sviluppo di nuove resistenze batteriche in seguito alla sospensione precoce delle terapie antibiotiche, all'insufficienza cortico-surrenalica da brusca sospensione di corticosteroidi, alla riacutizzazione di patologie infiammatorie come ad esempio un'artrite reumatoide resa fino ad allora silente grazie alle terapie.

Analisi delle cause della non aderenza

I fattori che portano alla non aderenza si possono riassumere in:

- Presenza di disturbi cognitivi e psicologici: complice l'aumento dell'età media della popolazione, la presenza di disturbi cognitivi (specie quelli associati alla demenza in tutte le sue forme) amplifica, come si vedrà in seguito, il problema della non aderenza terapeutica. Stesso discorso per i pazienti depressi, psicotici, affetti da disturbi somatoformi e psichiatrici in generale.
- Trattamento di malattie asintomatiche: "pochi sintomi, poca consapevolezza della patologia". Ciò comporta un'estrema difficoltà ad accettare il proprio stato di "malato" ed il fatto di "doversi comunque curare", determina nel paziente un'insofferenza verso l'assunzione del farmaco, verso l'impegno più o meno quotidiano che essa comporta, verso i temuti effetti collaterali, la cadenza delle visite di controllo, l'auto-monitoraggio.
- La paura degli effetti collaterali del farmaco (specie negli asintomatici), sia quelli imprevedibili che quelli inevitabilmente legati all'assunzione, che supera la paura delle conseguenze dalla patologia in sé.
- Difficoltà del paziente a percepire i segni dell'effetto positivo del trattamento, associata d'altra parte all'inefficienza da parte del medico nel fornire gli strumenti per poterlo percepire (ad esempio, misure oggettive per valutare il dolore o le capacità funzionali, immagini di confronto, registrazioni delle precedenti impressioni nella cartella clinica).

- Erronee aspettative circa la tempistica d'azione e la reale efficacia del trattamento, sia in senso di sovra-aspettativa che di sotto-aspettativa (“...tanto non mi funziona...”).
- Mancanza di conoscenze sulla malattia da parte del paziente, causate dall' inefficienza della comunicazione medico-assistito, dal disinteresse da parte di quest'ultimo e dalla deleteria, incontrollata e non filtrata influenza di media ed internet.
- Scarsa fiducia del paziente verso il medico e le aziende farmaceutiche: collegandosi a ciò che è stato detto sopra, sta pian piano prendendo forma una diffidenza di base da parte della popolazione verso chi produce e chi prescrive farmaci, spesso e volentieri utilizzata ed amplificata dai media “per fare notizia” (ricordiamo il caso mediatico tutt'ora in corso sull'ipotetica relazione - peraltro mai dimostrata e più volte smentita da trial clinici - tra vaccino trivalente MPR ed autismo e diabete).
- Scarsa comunicazione tra medico ospedaliero, medico specialista e medico di famiglia: spesso la terapia prescritta dallo specialista per uno specifico problema si va a sommare alle terapie che il paziente assume sotto consiglio del medico di famiglia, senza però una corretta integrazione tra le due prescrizioni (che per avvenire necessita della stretta collaborazione e alleanza tra le varie figure professionali).
- Presenza di barriere per il trattamento: prezzo del farmaco, palatabilità, via di somministrazione.
- Somministrazione di terapie tramite *device* che possono risultare difficilmente utilizzabili dal paziente, soprattutto se anziano (fenomeno tipico dei farmaci respiratori). Tale fenomeno si esacerba quando nessun operatore (medico, farmacista o infermiere) mostra in pratica l'utilizzo del *device*.
- Disponibilità di forme di medicina alternativa esercitate a vario titolo spesso da personale non medico che possono indurre i pazienti a sottoporsi a terapie la cui efficacia non è stata mai dimostrata o è peggio ancora, ad abbandonare le terapie in corso.

Focus sulla non aderenza nel paziente anziano

Nel 2013 il *Geriatric Working Group* (GWG) istituito dall'AIFA ha concluso un'indagine a tappeto sulla popolazione italiana di età superiore ai 65 anni [6]. Il GWG ha individuato un elenco di 13 indicatori della qualità delle terapie farmacologiche e ha applicato ciascuno di questi alla popolazione in esame. Tali indicatori, per ammissione degli stessi Autori, non possono essere utilizzati per valutare il trattamento farmacologico del singolo paziente, possono però fornire uno spaccato della realtà inerente l'uso dei farmaci nei pazienti anziani in Italia.

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia è stato osservato che il 52% dei soggetti tra 65 e 74 anni ed il 69% di quelli tra i 75 e gli 85 è sottoposto a regimi di trattamento comprendenti almeno 5 farmaci. Il 46% dei soggetti esaminati non è aderente alla terapia con antipertensivi, cioè non assume farmaci per più del 40% dei giorni di terapia; questo valore supera il 63% per gli antidepressivi e gli antidiabetici. Se si considera che deve essere raggiunto l'80% dei giorni di copertura perché si possa parlare di buona aderenza terapeutica e che, secondo una recente revisione della letteratura, l'aggiunta giornaliera di una nuova dose di farmaco comporta un aumento di rischio di “non aderenza” del 10%, è facile avere un'idea delle dimensioni che questo problema assume in questa parte della popolazione, colpita inoltre da numerosi altri determinanti di fragilità [7].

Le misure volte a facilitare l'aderenza dei pazienti all'assunzione dei farmaci dovrebbero essere considerate parte integrante della cura delle persone anziane; infatti la compromissione delle funzioni cognitive che spesso li caratterizza può pregiudicare in modo sostanziale il comportamento di aderenza. Esso a sua volta, innescando un pericoloso circolo vizioso, impatta pesantemente sulla salute dell'assistito, aumentandone il rischio di effetti collaterali, legati ad esempio alla brusca e incontrollata sospensione del farmaco, alla riacutizzazione della patologia/e di base, al sovradosaggio, alla mancanza di una corretta associazione di farmaci (es. paziente in terapia con aspirina e pregressa emorragia gastrica che cessa l'assunzione di inibitori di pompa).

Come migliorare l'aderenza

Valutazione dei percorsi e dei metodi che possono essere usati per migliorare l'aderenza alla prescrizione e la continuità terapeutica e focus sull'importanza del supporto di altre figure professionali (infermieri e farmacisti facilitatori).

Gli studi che valutano sia l'aderenza alla terapia che gli outcome di salute possono facilitare il personale sanitario (medici ed altre figure professionali, come infermieri e farmacisti facilitatori) a comprendere se il paziente stia seguendo correttamente le proprie prescrizioni farmacologiche oppure no. Infatti, benché l'aderenza ai farmaci sia una problematica a livello mondiale, con gravi ripercussioni di carattere sanitario ed economico, non esistono a tutt'oggi linee guida, raccomandazioni o indirizzi che aiutino il personale sanitario ed il paziente a gestire meglio il problema della "non aderenza terapeutica".

Nonostante l'aumento di pazienti che assumono giornalmente più tipi di farmaci, ci sono soltanto minime evidenze a supporto di interventi che possano migliorare l'aderenza all'assunzione [5] e molti degli interventi valutati si sono avvalsi della collaborazione di farmacisti. Gli approcci di intervento utilizzati sono stati:

1. adozione di un promemoria scritto per i farmaci;
2. semplificazione del regime farmacologico;
3. educazione terapeutica;
4. *counselling* diretto;
5. *counselling* telefonico per valutare l'aderenza ai farmaci;
6. pianificazione degli orari di assunzione dei farmaci;
7. confezionamento personalizzato dei farmaci;
8. follow-up finalizzato per migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci.

Non è chiaro quale di questi possibili approcci sia il più efficace poiché gli studi che hanno preso in esame i singoli interventi sono in numero limitato e di difficile confronto. Una revisione della letteratura di Cutrona e coll. del 2010 [8] ha evidenziato una certa efficacia di alcuni di questi limitatamente all'aderenza a terapie per patologie cardiovascolari. In particolare è stato osservato che l'azione di *counselling*, svolta in contesti differenti (domicilio, farmacia, luoghi di lavoro, ambiente clinico) sia da professionisti appositamente formati che da personale sanitario, può migliorare l'aderenza. Esiste inoltre la possibilità che il *counselling* risulti più efficace qualora venga rivolto, oltre che al paziente, ad un familiare al quale viene affidato un ruolo di supporto. Tra gli interventi non dipendenti da persone fisiche, invece, hanno dimostrato effetti positivi l'uso di sistemi di promemoria, recapitati con mezzi informatici, telefonate automatizzate o perfino posta convenzionale. L'esecuzione di telefonate da parte di persone ha invece portato complessivamente a risultati deludenti [8].

I metodi che possono essere usati per migliorare l'aderenza possono essere riassunti nei seguenti punti:

- L'educazione del paziente: non vi è dubbio che gli interventi educativi/informativi rivolti al paziente, alla famiglia e a chi lo assiste possano avere un effetto favorevole sull'aderenza alla prescrizione. L'intervento educativo dovrà però essere personalizzato in base alle capacità intellettive e al livello d'istruzione del paziente. La non comprensione delle istruzioni ricevute può infatti rimanere celata da parte del paziente per un senso di vergogna, o generare diffidenza [7].
- Il miglioramento della comunicazione fra medico e paziente: l'aumento della comunicazione fra paziente e medico è la chiave per potenziare la capacità del paziente e della famiglia nel seguire il regime terapeutico. Questo si ottiene attraverso la messa in atto da parte del medico di un approccio centrato sul paziente e non solo sulla malattia, che permetta la partecipazione attiva dello stesso al processo di cura, che tenga conto delle sue aspettative in termini di obiettivi di salute e della tempistica in cui tali obiettivi debbano essere raggiunti e che, infine, eviti un atteggiamento accusatorio o teso a fornire giudizi riguardanti la sua cultura e le sue convinzioni [7].
- Rendere "materialmente" più semplice ed intuitiva la comprensione dello schema di trattamento: ad esempio risulta utilissimo, specie nel paziente anziano, l'uso di contenitori di compresse divisi in scomparti nei quali suddividere i farmaci a seconda dell'ora di somministrazione.
- Facilitare l'assunzione del farmaco riducendone la posologia, ad esempio attraverso l'uso di farmaci a lento assorbimento che riducono la somministrazione di più dosi nell'arco delle 24 ore.

- Aumentare le ore nelle quali il medico è a disposizione del paziente: ritardare l'appuntamento con un paziente può avere come conseguenza diretta quella di una sospensione o di un diradamento della somministrazione di un farmaco, in attesa della visita.
- Coinvolgere il farmacista nel rendere più facile la comprensione della terapia, ad esempio invitandolo a scrivere sulla confezione del farmaco orario e dose da assumere, e garantendogli una stretta comunicazione con il medico in caso di necessità.
- Coinvolgere altresì infermieri ed altre figure sanitarie che valutino la *compliance* al trattamento e aiutino il paziente - in collaborazione con medico e farmacista - a dirimere i suoi dubbi al riguardo.

Poiché molti fattori contribuiscono alla bassa aderenza all'assunzione farmaci e l'impiego di una sola strategia può non essere efficace per tutti i pazienti, è quindi necessario adottare un sistema multifattoriale [9, 10].

Un esempio di situazione problematica da migliorare

Le malattie cardiovascolari: analisi dei dati desunti da una survey nazionale sulla aderenza alla terapia nel post infarto.

Le malattie cardiovascolari sono il più elevato fattore di mortalità nel mondo. I costanti progressi compiuti nella diagnosi e nel trattamento della fase acuta dell'infarto miocardico (IMA) hanno sì determinato una consistente riduzione della mortalità intra-ospedaliera, ma hanno anche portato ad un progressivo aumento del numero dei pazienti post-infartuati che necessitano di una terapia a lungo termine. La non aderenza terapeutica nel post infarto concorre a vanificare i risultati ottenuti, creando gravi conseguenze sia da un punto di vista sanitario che da quello economico. Agli elevati costi sanitari propri e legati direttamente alla patologia sono da aggiungere i costi indiretti generati dalle perdite di produttività - perdite inflitte dalla stessa mortalità o dalle disabilità conseguenti. E di tutti questi costi è responsabile in buona misura la non-*compliance* alla terapia farmacologica nel post-infarto.

Per non vanificare nel breve-medio termine i risultati dei progressi ottenuti nel trattamento in acuto di tali patologie, è necessario quindi garantire ai pazienti una altrettanto efficace continuità terapeutica e assistenziale dopo la dimissione dalla fase acuta, anche nell'ottica di un uso razionale delle risorse. Purtroppo, in tale ambito le strategie non sono altrettanto definite e soprattutto non altrettanto ben implementate.

Da una *survey* nazionale condotta da medici di medicina generale (MMG) è emerso che la prescrizione delle terapie raccomandate nei soggetti con pregresso IMA è aumentata dal 2001 al 2006, ma resta ancora sotto-dimensionata [11]. Particolarmente rilevante appare la scarsa utilizzazione nel cronico dei beta-bloccanti e delle statine. La percentuale di pazienti che seguiva il trattamento per tutti i 5 anni esaminati è risultata del 16% per i beta-bloccanti, del 41% per gli anti-aggreganti, del 36% per gli ACE-inibitori (o sartani) e del 13% per le statine rispetto al totale dei pazienti post-IMA [11] (**Figura 1** e **Tabella 1**).

Questi dati sono in linea con i risultati di un più recente studio statunitense nel quale è stata indagata l'aderenza in un periodo di 12 mesi successivi ad un ricovero, in un campione di pazienti anziani con scompenso cardiaco cronico o riacutizzato [12]. In questo studio la non-aderenza al trattamento con ACE-inibitori/sartani, beta-bloccanti (BB) e diuretici, nei pazienti con insufficienza cardiaca (*heart failure*, HF) determina un maggior rischio di ospedalizzazione ed è associata a esiti negativi; la ricerca rivela come nonostante la copertura "mutualistica" con *Medicare part D*, l'aderenza al trattamento dopo la dimissione ospedaliera diminuiva nei primi 2-4 mesi per tutte le tre classi di farmaci, per raggiungere un plateau nell'anno successivo.

Un paziente, per essere realmente consapevole - nella misura in cui può esserlo chi non sia un "tecnico", e sempre che lo stato di salute non lo impedisca - ha bisogno di disporre di adeguate conoscenze. Al di là del personale bagaglio di base - che le istituzioni in primis dovrebbero accrescere attraverso un'articolata educazione sanitaria - la conoscenza dipende soprattutto dall'informazione data dai professionisti sanitari, medico di famiglia soprattutto.

Crediamo fermamente che l'interazione con il personale sanitario debba incentrarsi su un flusso bidirezionale, tale da permettere al paziente di esternare dubbi, preoccupazioni ma anche di portare a conoscenza il professionista di elementi potenzialmente rilevanti per l'impostazione diagnostica o terapeutica.

Figura 1 Percentuale di pazienti in trattamento farmacologico in funzione del tempo trascorso dall'evento acuto. Modificata da Filippi et al. [11].
 ASA aspirina;
 AC anticoagulanti;
 ACE-i ACE-inibitori;
 ARB sartani;
 IMA infarto miocardico acuto.

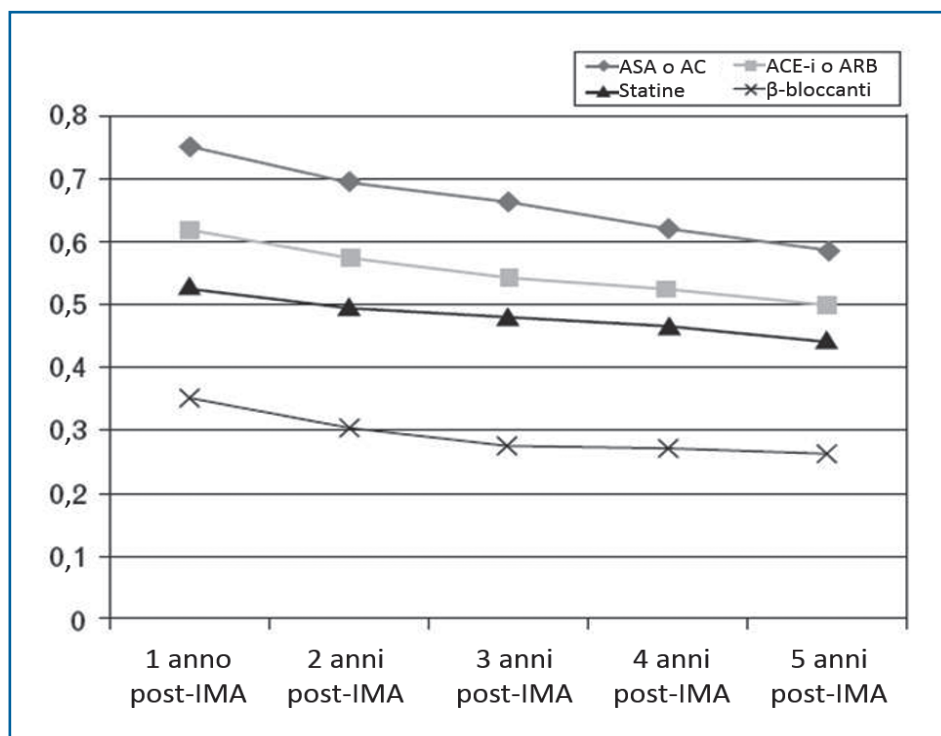


Tabella 1 Percentuale di pazienti aderenti a terapia nel post-infarto nel tempo. Modificata da Filippi et al. [11].

	ASA	β-bloccanti	Statine	ACE-i o ARB
Mai prescritto	26,5%	61,5%	27,9%	33,7%
Prescritto 1 anno su 5	8,7%	7,0%	9,8%	6,4%
Prescritto 2 anni su 5	6,9%	5,4%	26,1%	7,7%
Prescritto 3 anni su 5	8,2%	5,4%	17%	7,5%
Prescritto 4 anni su 5	8,8%	5,1%	5,9%	9,0%
Prescritto tutti i 5 anni	40,9%	15,6%	13,3%	35,7%

ASA aspirina; ACE-i ACE-inibitori; ARB sartani

Nell'odierno contesto di una medicina ipertecnologica e frammentata in una molteplicità di discipline, è comune il rilievo di un dialogo insufficiente con il paziente. Mettere al centro dell'attività del medico la relazione con il malato in una visione *patient's centered care* [13, 14] permette di stabilire quella alleanza terapeutica che diventa collaborazione consapevole e condivisione dell'atto prescrittivo [15].

Indipendentemente da una crescita effettiva del numero di pazienti con patologie croniche, il baricentro epidemiologico si è andato modificando spostandosi dall'acuzie alla cronicità; sono quindi necessarie nuove strategie per poter più adeguatamente rispondere ai bisogni del cittadino, mantenendo standard di elevata qualità, adeguati al mutare delle condizioni sanitarie e sociali, ed economicamente sostenibile.

Alcune proposte di soluzione al problema dell'aderenza terapeutica per il MMG

Il MMG, che più di ogni altro accompagna il paziente cronico durante il suo percorso di cura, potrebbe ridurre il problema della scarsa *compliance* terapeutica adottando (o semplicemente migliorando) alcuni comportamenti durante la sua attività ambulatoriale.

1. Implementare la consultazione e l'utilizzo dei sistemi telematici e informatici con "ricordo" (cellulare, Ipad, etc.); esempi sono riportati nelle **Figure 2, 3 e 4**.
2. Prestare attenzione agli indicatori e standard personali; molte cartelle cliniche informatizzate dispongono di programmi automatici per una rivisitazione periodica dei pazienti complessi, affetti da polipatologie e politrattati ai quali ad esempio da

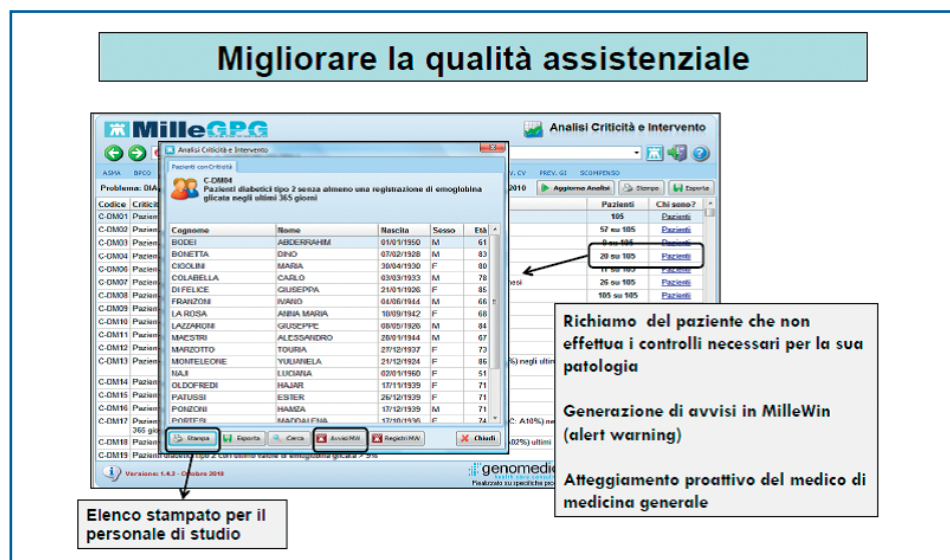
Figura 2 Audit clinico con Mille GPG. *Modificata da Pasculli et al. [16].*



Figura 3 Aree critiche dell'assistenza. *Modificata da Pasculli et al. [16].*



Figura 4 Migliorare la qualità assistenziale. *Modificata da Pasculli et al. [16].*



- tempo non sono effettuati periodici controlli della funzionalità renale, epatica, etc.
3. Condurre audit personali (**Box 1**).
 4. Ridurre l'inerzia terapeutica.
 5. Migliorare l'aderenza.
 6. Sperimentare nuove strategie d'intesa con il personale di segreteria e soprattutto infermieristico.
 7. Migliorare l'organizzazione di studio.

La valutazione della cartella clinica e l'introspezione dei dati risultano essenziali ai fini del miglioramento continuo della qualità assistenziale. Un aspetto particolarmente interessante della sezione appropriatezza dell'utilizzo delle statine riguarda la possibilità di identificare agevolmente i pazienti che hanno subito eventi cardiovascolari o sono diabetici, ma che non sono in trattamento con statine, oppure ancora quei pazienti che potrebbero essere affetti da una dislipidemia familiare e necessitare di una terapia pur non avendo subito eventi cardiovascolari e avendo un profilo di rischio cardiovascolare, valutato secondo l'algoritmo del Progetto Cuore ISS, relativamente basso [17].

Box 1 MilleGPG.

L'utilizzo sistematico di una cartella clinica informatizzata, la registrazione accurata dei dati clinici e strumentali di ciascun paziente sono condizioni necessarie ma non sufficienti per una gestione ottimale dei complessi processi di cura affidati al MMG. Per raggiungere questo obiettivo, infatti, è necessario disporre di una strumentazione di controllo, di un vero e proprio "cruscotto" che fornisca in tempo reale indicazioni sintetiche ed accurate sulle performances del sistema di cure che quotidianamente offriamo ai nostri assistiti. Proprio per venire incontro a queste nuove esigenze è stato rilasciato un nuovo software, denominato MilleGPG (*General Practice Governance*). Esso affianca la cartella Millewin e consentirà anche al medico meno esperto e meno propenso alle sofistiche informatiche un'analisi estremamente accurata della propria attività, con l'obiettivo di migliorare le proprie performance e quindi la qualità delle cure offerte ai propri pazienti.

Bibliografia

- [1] Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162:2269-2276.
- [2] Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization 2003; 1-209.
- [3] Haynes RB, Yao X, Degani A, et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4:CD000011.
- [4] Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2008; 63: 132-43.
- [5] Williams A, Dunning T, Manias E. Continuity of care and general wellbeing of patients with comorbidities requiring joint replacement: an Australian study. *Journal of Advanced Nursing*. 2007; 57: 244-56.
- [6] Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al.; Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69: 430-7.
- [7] Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011; 86:304-14.
- [8] Cutrona SL, Choudhry NK, Fischer MA, et al. Modes of delivery for interventions to improve cardiovascular medication adherence. *Am J Manag Care*. 2010; 16:929-42.
- [9] Ruppert TM, Conn VS, Russell CL. Medication adherence interventions for older adults: literature review. *Res Theory Nurs Pract*. 2008; 22:114-47.
- [10] Banning M. Older people and adherence with medication: a review of the literature. *Int J Nurs Stud*. 2008; 45:1550-61.
- [11] Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, et al. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. *J Cardiovasc Med*. 2009; 10:714-8.
- [12] Sueta CA, Rodgers JE, Chang PP, et al. Medication Adherence Based on Part D Claims for Patients With Heart Failure After Hospitalization (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2015; 116:413-9.
- [13] Bonito V. Negoziare oggi per agire domani. *Janus*. 2004; 14:28-32.
- [14] Lamberto A, Levaggi R. La comunicazione fra medico e paziente: aspetti di costo efficacia. *Politiche sanitarie* 2004; 1:52-59.
- [15] Negrini G, La Pietra L, Marchisio S. L'informazione al paziente. *De Qualitate*. 2003; 49-54.
- [16] Pasculli D, Ruggeri M. L'uso integrato della cartella clinica Millewin e del MilleGPG: potenzialità e opportunità per una Medicina Generale moderna ed efficace e corso di formazione Novembre 2010. *Rivista SIMG n. 3 giugno 2010*.
- [17] Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40:393-9.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Uso a lungo termine delle terapie cardiovascolari

Rossello X, Pocock SJ, Julian DG

Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care

J Am Coll Cardiol 2015; 66:1273-85

RIASSUNTO

Introduzione

In tutto il mondo, milioni di pazienti con malattia coronarica (*coronary heart disease*, CHD) hanno ricevuto farmaci cardiovascolari per decenni, in assenza di evidenze provenienti dai trial clinici che supportino il loro utilizzo oltre il periodo compreso tra 5 e 10 anni. Sebbene ci siano abbondanti evidenze sul valore clinico di 4 gruppi di farmaci (aspirina, betabloccanti, statine e inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina [*angiotensin-converting enzyme*, ACE]) nella prevenzione e nel trattamento delle CHD nei primi anni successivi all'evento coronarico acuto, ci sono al contempo evidenze insufficienti sull'uso a lungo termine di questi farmaci. Ulteriori preoccupazioni sono sorte con l'introduzione della polipillola a dose fissa come terapia potenziale per tutta la vita.

Uso di aspirina, statine, beta-bloccanti e ACE-inibitori dopo IMA

Aspirina riduce l'aggregazione piastrinica e previene la formazione di trombi coronarici. Inoltre riduce il rischio sia di uno nuovo infarto sia di morte vascolare nei pazienti post-infartuati. Secondo le linee guida, aspirina dovrebbe essere prescritta a tempo indeterminato dopo un infarto acuto del miocardio (IMA). Nonostante l'evidenza consistente a sostegno della riduzione del rischio assoluto di eventi trombotici con l'uso di aspirina in prevenzione secondaria, il compromesso tra benefici e rischi di episodi di sanguinamento risulta meno chiaro in alcuni contesti clinici specifici, come ad esempio negli anziani.

Le statine sono efficaci nel ridurre il colesterolo LDL. Dopo un IMA con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), le statine riducono il rischio di morte cardiovascolare, IM ricorrente, ictus e la necessità di rivascolarizzazione coronarica. Le linee guida dell'*American College of Cardiology* (ACC) e dell'*American Heart Association* (AHA) raccomandano che la terapia con statine ad alto dosaggio debba essere iniziata o continuata in tutti i pazienti con STEMI, senza controindicazioni al suo impiego. È implicito che il mantenimento è a lungo termine.

Le statine sono anche ampiamente utilizzate in prevenzione primaria e, anche se sembrano essere una terapia costo-efficace, desta preoccupazione un aumento degli effetti avversi specifici geriatrici e un potenziale aumento dell'incidenza di diabete.

I beta-bloccanti prevengono l'azione delle catecolamine endogene, e di conseguenza, abbassano la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. Il trattamento con beta-bloccanti dopo IMA è associato a ridotte mortalità e morbidità. I pazienti con IMA complicato da insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra, o aritmie ventricolari ricevono maggiori benefici da questa terapia. Tuttavia non è stato studiato il valore (o meno) della terapia giornaliera a lungo termine con beta-bloccanti dopo un semplice IMA. Nelle linee guida di prevenzione secondaria di AHA/ACC Foundation, la terapia con beta-bloccanti è consigliata per una durata di 3 anni in tutti i pazienti con normale funzione ventricolare sinistra che hanno avuto un IMA. Non è chiaro che cosa dovrebbe accadere oltre i 3 anni.

Gli ACE-inibitori agiscono bloccando il sistema renina-angiotensina e hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non nei pazienti con STEMI. Tuttavia, anche se il beneficio clinico è ben consolidato nei sottogruppi ad alto rischio, come i pazienti con IMA anteriore, frazione di eiezione <40%, insufficienza cardiaca, precedente IM o tachicardia, risulta meno certo il ruolo del trattamento giornaliero a lungo termine con ACE-inibitori nei pazienti a basso rischio dopo STEMI. Le linee guida ACC/AHA recenti dichiarano che è ragionevole l'uso di ACE-inibitori per tutti i pazienti con STEMI, senza controindicazioni al loro uso.

Una volta iniziata la terapia con questi 4 farmaci, non ci sono evidenze chiare sulla durata dei trattamenti. Ulteriori preoccupazioni sono sorte con l'introduzione della polipillola a dose fissa come potenziale terapia per tutta la vita nei pazienti post-IMA. Anche se ci si concentra su pazienti post-infartuati, compresi quelli con STEMI o senza STEMI, questi problemi e incertezze in materia di utilizzo a lungo termine dei farmaci appartenenti alla suddette quattro classi può applicarsi anche ad altre patologie cardiache (ad es: scompenso cardiaco, fibrillazione atriale) e nel contesto clinico di prevenzione primaria.

Gap nella conoscenza sull'uso a lungo termine dei farmaci cardiovascolari

I medici, o chi si occupa di stilare le linee guida, hanno dato poca importanza all'uso di farmaci per periodi decennali, e gli sperimentatori hanno usato la definizione "a lungo termine" per significare "non a brevissimo termine." Nei trial randomizzati controllati (*randomised controlled trial*, RCT), le percentuali di pazienti che as-

sumono farmaci da 1 a 3 anni dopo un IMA sono le seguenti: 100% aspirina, 93% statine, 82% beta-bloccanti e 80% ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB). Le percentuali di pazienti trattati con farmaci a 1 anno di follow-up sono: 82% aspirina, 73% statine, 80% beta-bloccanti e 75% ACE-inibitori o ARB. Tuttavia, gli autori di questo studio definiscono uso "a lungo termine" periodi di trattamento molto più lunghi; nella pratica clinica, i pazienti post-IMA potrebbero rimanere in terapia con questi farmaci per decenni, anche se non vi è alcuna evidenza diretta che questo possa portare effettivi benefici.

L'attuale trattamento dei sopravvissuti dopo IMA si basa sui risultati di ampi RCT e successive meta-analisi. Questi studi hanno dimostrato che aspirina, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine migliorano la prognosi. Sebbene gli RCT stabiliscono il livello più alto di evidenza per valutare efficacia e sicurezza di un farmaco, vi sono alcuni limiti per quanto riguarda l'estrapolazione dei risultati relativi all'utilizzo a lungo termine di questi farmaci.

Il primo limite importante è il divario di conoscenze presente tra evidenza sull'uso a breve termine ed evidenze sull'uso a lungo termine di questi farmaci. Anche se il follow-up medio degli RCT è limitato, questi farmaci vengono spesso somministrati in aperto al termine della sperimentazione clinica per molti anni successivi. Un buon esempio di questo problema è rappresentato in una metanalisi pubblicata nel 2010 sull'uso di statine come prevenzione primaria e secondaria, in cui il follow-up medio di 26 studi presi in esame era di 4,9 anni. Un caso più estremo è rappresentato da un'altra metanalisi pubblicata nel 1999 sull'uso di beta-bloccanti dopo IMA in cui follow-up medio di 82 RCT era di solo 1,4 anni.

Un secondo limite tra evidenza e pratica clinica, è che l'uso a lungo termine consigliato di questi farmaci si basa implicitamente su un *hazard* costante e relativo di assunzione, il che significa che i benefici continuano (e rimangono costanti) nel lungo termine, quando non esiste alcun dato che confermi o confuti tale assunto. È importante considerare come il rischio assoluto invece cambi nel tempo. Molti trial hanno iniziato il follow-up in fase post-acuta della sindrome coronarica acuta (ACS), quando il rischio è alto, e di conseguenza, il beneficio può essere maggiore. I sopravvissuti, diversi anni dopo un IMA, possono appartenere a una coorte a basso rischio, e pertanto i benefici assoluti possono essere relativamente bassi. Nell'uso reale a lungo termine di questi farmaci, i rischi di eventi cardiaci maggiori e decesso aumentano con l'età, ma non ci sono evidenze certe, provenienti da RCT, se i pazienti anziani post-infartuati possano beneficiare o meno nel lungo periodo di queste terapie.

In una metanalisi dell'epoca delle pre-riperfusioni, la terapia con ACE-inibitori, iniziata nella fase acuta dell'IMA, ha mostrato un beneficio precoce assoluto di 5 vite salvate su 1000 pazienti trattati nel primo mese. Questa metanalisi ha inoltre mostrato che la maggior parte del beneficio terapeutico era notevolmente ridotto nei

successivi 3 anni. Nei pazienti con STEMI, sottoposti a intervento coronarico percutaneo (*percutaneous coronary intervention*, PCI), i rischi si modificano rapidamente nel tempo; la mortalità cardiaca è elevata (>7%) durante il primo mese, ma diminuisce successivamente a <1,5% anno. Inoltre, la causa di decesso dopo STEMI è principalmente di origine cardiaca nei primi 5 anni, ma in seguito diventa più importante la mortalità non cardiaca. Un terzo limite dell'evidenza risultante dai RCT, è il cambiamento della pratica clinica nel tempo. Molti studi sono stati eseguiti in epoca fibrinolitica, mentre l'attuale utilizzo diffuso di PCI primaria (terapia di riperfusione) ha avuto un impatto sulla prognosi a lungo termine, e potrebbe influenzare in modo positivo l'efficacia dei farmaci post-IMA. Ad esempio, l'evidenza che riguarda l'uso di beta-bloccanti dopo IMA, deriva in gran parte da trial condotti in epoca pre-riperfusioni.

In una metanalisi citata nelle linee guida 2013 del ACC/AHA per la gestione dello STEMI, la data di pubblicazione media degli 82 RCT presi in esame sui beta-bloccanti era il 1982. Inoltre, la maggior parte di questi trial sono stati effettuati prima della messa in atto di altre terapie in prevenzione secondaria, come statine e ACE-inibitori. Esiste quindi una controversia sul ruolo dei beta-bloccanti dopo PCI primaria. In assenza di RCT rilevanti, gli studi osservazionali risultano contraddittori; uno studio indicava che il trattamento con beta-bloccanti, dopo il successo della PCI primaria, era associato a una ridotta mortalità a 6 mesi, mentre un altro, sempre sulla terapia con beta-bloccanti, non ha dimostrato alcuna riduzione di un composito di eventi cardiovascolari dopo IMA.

Un ulteriore limite è rappresentato dalla difficoltà di applicare i risultati di RCT alla pratica clinica reale. Ad esempio, l'età media dei pazienti inclusi negli studi su IMA tende ad essere più giovane del tipico paziente con IMA; vi è spesso una sistematica esclusione e sotto-reclutamento di pazienti anziani negli RCT cardiovascolari. Inoltre, il beneficio netto di alcuni farmaci può essere neutralizzato con la comparsa di eventi avversi correlati all'età e di comorbidità (farmaco-malattia e interazioni farmacologiche), che non sono ben studiati negli RCT.

La polifarmacia

Gli RCT, che l'industria farmaceutica intraprende, hanno lo scopo di ottenere dalle autorità l'autorizzazione dell'immissione in commercio per i loro nuovi prodotti. Queste agenzie regolatorie spesso richiedono studi clinici controllati con placebo con una sottostante terapia standard. Pertanto, i nuovi farmaci cardiovascolari sono comunemente testati quando sono in un regime "standard di cura" raccomandato dalle linee guida. Questo meccanismo porta a una condizione di politerapia, perché la prescrizione di farmaci di nuova licenza è introdotta in continuazione e al contempo non vengono rivalutati i vecchi regimi terapeutici che rimangono quindi in uso. I problemi incrementali relativi alla politerapia vengono così enfatizzati, in particolare nei pazienti anziani.

La decisione di prescrivere un farmaco si basa spesso

su un unico approccio orientato alla cura della specifica malattia e le raccomandazioni delle linee guida indicano la terapia farmacologica specifica. Questo paradigma di cura, che si concentra sul rapporto farmaco-malattia e non su una cura di carattere olistico, che prende in considerazione il paziente nel suo complesso, promuove l'uso di più farmaci per paziente, una condizione nota come politerapia. Questo diventa più complicato perché la politerapia è incrementata dalla presenza di patologie concomitanti, quali ipertensione, malattia polmonare ostruttiva cronica o diabete, per ognuna delle quali le linee guida raccomandano specifici trattamenti.

La politerapia aumenta i costi di assistenza sanitaria, il rischio della non aderenza al trattamento e le reazioni avverse da farmaco, condizioni che vengono complicate da interazioni farmacologiche e interazioni farmaco-malattia.

Deprescrizione

La sospensione dei trattamenti farmacologici, o deprescrizione, è il processo di diminuzione del numero di farmaci assunti, nel tentativo di migliorare gli *outcome* dei pazienti. La deprescrizione comporta che si stabilisca quale farmaco ha un'indicazione non più idonea o può essere la causa di un problema. In contrasto con le pratiche di prescrizione, il processo di deprescrizione non è supportato dalle linee guida e di solito è determinato dal giudizio clinico del medico.

Anche se la prescrizione di farmaci si basa sostanzialmente su evidenze provenienti dai RCT, il razionale per la sospensione dei farmaci non è adeguatamente affrontato da questi studi. La questione diventa cruciale negli anziani, che sono i più grandi utilizzatori pro-capite di farmaci e rappresentano la popolazione più vulnerabile per effetti avversi e interazioni, in parte come conseguenza di una politerapia.

Allo stato attuale, viene posta poca attenzione sulla deprescrizione, quando invece è necessario che questo processo si basi su evidenze oggettive e non sia semplicemente sottoposto a giudizio clinico soggettivo.

Conclusioni

La possibilità che i farmaci cardiovascolari possano presentare un'efficacia ridotta nell'uso a lungo termine, è una questione importante che è stata poco analizzata. Allo stesso modo, il potenziale danno a lungo termine di questi farmaci, accresciuto dalla politerapia, in particolare nei pazienti anziani, deve ancora essere affrontato. Gli studi clinici volti ad indagare la sospensione di alcuni farmaci stabiliti sono necessari per rispondere a questioni su efficacia e sicurezza nell'uso a lungo termine.

Reazioni avverse e interazioni farmaco-farmaco con i FANS OTC

Moore N, Pollack C, Butkerait P

Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter nsais

Therapeut Clin Risk Manage 2015; 11:1061-1075

RIASSUNTO

Introduzione

Gli inibitori della ciclossigenasi (COX), chiamati comunemente farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), come ibuprofene, diclofenac e naprossene, hanno proprietà anti-infiammatorie e analgesiche/antipiretiche in una vasta gamma di regimi di dosaggio.

I FANS da prescrizione sono efficaci per alleviare dolore cronico e infiammazione muscolo-scheletrica, in condizioni come artrite reumatoide (AR) o osteoartrite (OA). Dosaggi più bassi di FANS, contenuti nelle specialità *over-the-counter* (OTC), sono efficaci per un sollievo a breve termine (≤ 10 giorni) dei dolori lievi e dei dolori dovuti a mal di testa, mal di denti, mal di schiena, dolori mestruali, muscolari, raffreddore e artrite.

Per valutare il profilo di sicurezza dei FANS è importante distinguere l'utilizzo dei FANS soggetti a prescrizione o OTC, perché molte reazioni avverse da farmaci (ADR) sono correlate alla dose utilizzata. I FANS soggetti a prescrizione sono utilizzati ad alte dosi per periodi prolungati, e sono monitorati dagli operatori sanitari per la comparsa di ADR.

Al contrario, anche se i rischi sono generalmente inferiori, gli utilizzatori occasionali di FANS OTC non sono regolarmente monitorati dagli operatori sanitari e possono essere a rischio di ADR non riconosciute. Inoltre, anche se la maggior parte dei consumatori assume FANS OTC seguendo le istruzioni riportate sulla confezione, una piccola percentuale di soggetti può superare le dosi consigliate, raggiungendo probabilmente un livello nell'assunzione delle dosi di prescrizione per le quali è stato anche caratterizzato il profilo di sicurezza. Sono state segnalate interazioni farmacologiche (*drug-drug interaction*, DDI) quando i FANS vengono somministrati in concomitanza con alcuni farmaci comuni. Le DDI possono essere la conseguenza di interazioni farmacocinetiche (ad es. alterazioni nell'assorbimento del farmaco, volume di distribuzione, metabolismo o escrezione), interazioni farmacodinamiche (ad es. effetti additivi, sinergici o antagonisti che si verificano anche con livelli plasmatici dei farmaci inalterati), incompatibilità farmaceutica (ad es. combinazioni di farmaci acidi e basici), una combinazione di questi meccanismi o altri meccanismi sconosciuti.

Un tipo di interazione farmacocinetica rilevante con i FANS si verifica quando un farmaco altamente legato alle proteine plasmatiche (ad es. FANS) compete per i siti di legame con altri farmaci anch'essi legati alle proteine del plasma.

Tipologia delle ADR

Le principali ADR associate ai FANS sono di tipo gastrointestinale (GI), cardiovascolare (CV) e renale.

Effetti GI

Le complicazioni gastrointestinali associate ai FANS rappresentano un rischio molto noto, variano rispetto alla molecola utilizzata e sono correlate sia alla dose che alla durata della terapia. Aspirina aumenta il rischio di sanguinamento, anche a basse dosi cardioprotettive (75-300 mg). Riguardo ai FANS non selettivi, una metanalisi dei dati provenienti da tre studi caso-controllo retrospettivi ha rilevato che ibuprofene mostra l'*odds ratio* (OR) più basso per lo sviluppo di emorragia gastrointestinale rispetto a diclofenac, naprossene, piroxicam e indometacina, e che gli OR aumentano con il crescere della dose per ogni agente.

Lo studio *Paracetamol, Aspirin, and Ibuprofen New Tolerability* (PAIN) ha dimostrato che la frequenza di eventi avversi gastrointestinali era significativamente inferiore nei pazienti in terapia con dosi OTC di ibuprofene (≤ 1.200 mg/die) rispetto ad aspirina (≤ 3.000 mg/d, 4,0% vs 7,1%; $p < 0,001$), e che ibuprofene ha prodotto un numero significativamente inferiore di eventi avversi generali rispetto a paracetamolo (≤ 3.000 mg/d, 5,3%; $p = 0,025$).

Rischio CV

Tutti i FANS diversi da aspirina possono essere associati a un aumento potenziale di rischio trombotico cardiovascolare. Nel febbraio 2014, un Comitato Consultivo della *Food and Drug Administration* (FDA) ha stabilito che non vi sono sufficienti evidenze per sostenere le richieste di differenza tra FANS in materia di rischio cardiovascolare. Attualmente il foglietto illustrativo dei FANS OTC riporta "il rischio di attacco cardiaco o di ictus può aumentare con l'utilizzo di dosi più elevate o per un periodo di esposizione più lunghi". Tuttavia, il Comitato Consultivo FDA ha stabilito che non vi è alcun periodo di latenza per il rischio trombotico CV e, quindi, i pazienti dovrebbero assumere la dose più bassa di FANS per il periodo di tempo più breve possibile.

Negli studi di valutazione del rischio potenziale di eventi CV (infarto miocardico [IM] o morte), ibuprofene alle dosi per cui necessita di prescrizione era associato con un range di effetti che andava da nessun rischio (*rate ratio* [RR] aggiustato 0,96; IC 95% 0,81-1,14) a un rischio significativamente aumentato (*hazard ratio* 1,84; 1,62-2,08). Naprossene, alle dosi su prescrizione, era associato con un range di rischio da significativamente diminuito (RR aggiustato 0,75; 0,62-0,92) a significativamente aumentato (*odds ratio* [OR] aggiustato 1,27; 1,01-1,60) per eventi CV quando utilizzato nei tre mesi precedenti.

I dati sul rischio CV reale conseguente all'uso di FANS a dosaggi OTC sono limitati, ma è probabile che esso sia ridotto, specialmente nei pazienti più giovani, che hanno meno fattori di rischio CV.

Tossicità renale

La tossicità renale è un evento avverso raro di tutti i FANS, e il rischio è elevato nei soggetti che hanno disfunzioni epatiche o renali gravi pregresse, sindrome nefrosica con un livello alto di proteinuria, età avanzata, diabete, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia o disidratazione. In effetti, l'ibuprofene OTC in generale ha mostrato di avere un basso rischio di eventi avversi renali. In uno studio caso-controllo su pazienti inseriti nel programma Medicaid del Tennessee, le dosi OTC di ibuprofene non sono risultate associate a un rischio aumentato di insufficienza renale acuta; tuttavia l'aumento di questo rischio è dose dipendente.

Overdose

A differenza di paracetamolo e aspirina, il margine di sicurezza (cioè differenza tra dose minima efficace e dose minima tossica) con ibuprofene è elevato, e ibuprofene non è associato ad un'incidenza sostanziale di eventi avversi in caso di sovradosaggio. Uno studio comparativo ha mostrato che fra 10.134 casi riferiti di sovradosaggio con paracetamolo (48%), aspirina (36,6%) e ibuprofene (15,4%) riportati ai centri antiveneno statunitensi, sono stati segnalati eventi fatali o in pericolo di vita rispettivamente nel 5,6%, 5,9% e 1,6% degli adulti e nello 0,3%, 0,4% e 0,4% dei bambini.

Potenziali DDI

Antipertensivi

Con la somministrazione concomitante di FANS, l'efficacia delle terapie che agiscono sulle prostaglandine renali (ad es. furosemide) o modificano i loro effetti (ad es. altri diuretici o ACE-inibitori) può essere ridotta, con conseguenze nell'aumento della pressione arteriosa (PA), per l'inibizione delle prostaglandine renali e una maggiore ritenzione di liquidi.

Alcuni studi hanno evidenziato un aumento del rischio di DDI quando FANS su prescrizione e farmaci antipertensivi sono stati somministrati contemporaneamente per molte settimane consecutive. Altri studi hanno riferito effetti non significativi sulla PA quando dosi OTC di ibuprofene o naprossene o dosi da prescrizione di ibuprofene sono state somministrate contemporaneamente ad antipertensivi. Oltre agli effetti sulla PA, si teme che un'interazione tra FANS e agenti antipertensivi possa aumentare il rischio di danno renale acuto, poiché ognuna di queste classi di farmaci interessa la funzionalità renale con meccanismi differenti. Un'analisi caso-controllo di grandi dimensioni ha mostrato che il rischio di danno renale acuto non era significativamente aumentato quando i FANS sono stati combinati con diuretici, ACE-inibitori o sartani (ARB); tuttavia, un aumento significativo è stato osservato nei pazienti in terapia tripla, consistente in un FANS, un diuretico e un ACE-inibitore/ARB (RR aggiustato 1,31; 1,12-1,53). I dati suggeriscono che i FANS da prescrizione, incluso ibuprofene, possono essere associati ad aumenti della PA lievi ma statisticamente significativi, che sono maggiori con la somministrazione

concomitante di ARB e ACE-inibitori e minori con calcio-antagonisti e diuretici dell'ansa. La rilevanza clinica di questi risultati non è chiara, anche se un'analisi che ha valutato (letteralmente, sarebbe "modellizzato") gli effetti dell'ipertensione nei pazienti in terapia con inibitori della COX-2 ha previsto che l'ipertensione dovuta ai FANS possa contribuire a eventi CV e a decessi.

Data la chiara relazione dose-risposta e durata-risposta tra uso di ibuprofene e ADR in generale, e l'esiguo aumento della PA osservato con i FANS da prescrizione, qualsiasi DDI che si verifica con ibuprofene OTC a breve termine e antipertensivi ha molto probabilmente solo un effetto secondario sulla PA. Tuttavia, di maggiore preoccupazione è la potenziale inibizione dell'efficacia antipertensiva con l'uso cronico di dosi più elevate. Pertanto, i pazienti ipertesi che necessitano di ARB, ACE-inibitori o diuretici tiazidici come idroclorotiazide devono evitare l'uso concomitante di FANS da prescrizione.

Antitrombotici

Sono state segnalate DDI tra FANS e diverse classi di farmaci antitrombotici, inclusi aspirina e warfarin. Anche se non è chiaro l'effetto clinico delle interazioni tra FANS e aspirina, i medici dovrebbero consigliare ai pazienti che assumono aspirina quotidianamente di evitare l'utilizzo cronico di ibuprofene, che può ridurre la capacità di aspirina di prevenire eventi CV. La FDA raccomanda di assumere ibuprofene 8 ore prima o 30 minuti dopo aspirina a rilascio immediato per ridurre la probabilità di una potenziale interazione sulla funzionalità piastrinica. Inoltre, ibuprofene dovrebbe essere evitato nei soggetti con asma sensibile ad aspirina. I pazienti in terapia anticoagulante dovrebbero essere avvisati di limitare l'utilizzo di FANS OTC e di evitare paracetamolo perché sono causa di aumentato rischio di sanguinamento GI, anche se di bassa entità, e per l'interazione diretta che aumenterebbe il rischio di sanguinamento generale.

Antidepressivi/stabilizzatori dell'umore

Alcuni antidepressivi possono essere associati a un rischio maggiore di sanguinamento, che può anche aumentare con la somministrazione concomitante di FANS. Anche se è chiaro che i FANS da prescrizione non dovrebbero essere assunti regolarmente con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), non è noto se questo rischio è presente anche con i FANS OTC e se è sufficiente a giustificare il divieto del loro uso occasionale in concomitanza con SSRI. Attualmente l'evidenza è ancora scarsa per determinare se ibuprofene o altri FANS non selettivi, somministrati a dosi OTC, aumentino la probabilità di una DDI con il litio e se la durata di assunzione possa esercitare questo stesso effetto. È necessario, quindi, aggiustare individualmente il dosaggio nei soggetti anziani o con funzionalità renale alterata.

Antireumatici/chemioterapici

Diversi FANS, come ibuprofene e naprossene in regime

di prescrizione, riducono l'eliminazione renale del metotrexato che potrebbe condurre a tossicità (insufficienza renale o pancitopenia), almeno quando questo farmaco è utilizzato a dosaggi elevati. Uno studio *single-case* ha ipotizzato che l'uso quotidiano di ibuprofene OTC per 4 settimane ha ridotto l'escrezione renale di metotrexato. Il conseguente accumulo del farmaco ha causato deplezione del midollo osseo, che può aver contribuito a polmonite da *Pneumocystis carinii* in un paziente con malattia di Crohn. Dato che gli effetti renali sono stati segnalati anche con ibuprofene da prescrizione in monoterapia, i pazienti che assumono dosi elevate di metotrexato dovrebbero evitare l'uso di FANS, anche a dosi OTC. Si dovrebbe usare cautela anche quando i FANS vengono utilizzati da pazienti che ricevono bassi dosaggi di metotrexato. In uno studio condotto su 8 volontari sani aspirina ha contrastato l'effetto uricosurico di probenecid, un trattamento per la gotta; tuttavia la somministrazione di ibuprofene non ha avuto effetti sull'attività del farmaco.

Corticosteroidi

L'uso di corticosteroidi orali combinato con FANS può aumentare il rischio di grave tossicità GI. Uno studio non clinico limitato suggerisce che un potenziale ulcerogenico di FANS combinati con corticosteroidi è stato osservato solo con inibitori della COX-1 e non della COX-2. Anche se non esistono studi specifici che hanno identificato un rischio aumentato evidente per un maggiore sanguinamento GI quando i FANS OTC sono combinati con corticosteroidi orali, può essere prudente prescrivere FANS COX-2 specifici o consigliare ai pazienti di evitare FANS OTC al fine di ridurre il rischio potenziale di sanguinamento GI.

Conclusioni

I FANS come ibuprofene sono generalmente sicuri ed efficaci quando si cerca un effetto analgesico/antipiretico. Segnalazioni di ADR derivanti da DDI con FANS e farmaci comuni si sono verificate soprattutto in studi su FANS a dosaggi da prescrizione. Le basi farmacologiche di queste interazioni suggeriscono fortemente che i FANS OTC come ibuprofene, utilizzati a bassi dosaggi e per brevi periodi di tempo, dovrebbero essere sicuri per il sollievo in caso di febbre e dolore, specialmente nei soggetti giovani e sani. Più cautela deve essere usata nei pazienti anziani con OA o AR, specialmente nei soggetti già trattati con dosi più alte di FANS da prescrizione, e in quelli in terapia con un ACE-inibitore o un diuretico (incluso spironolactone per insufficienza cardiaca) o basse dosi di aspirina per la prevenzione di eventi CV; può essere prudente avvisare questi pazienti di evitare l'uso di FANS OTC anche per brevi periodi di tempo, a meno che non siano sotto stretto controllo medico.

Gli operatori sanitari possono rappresentare un valido strumento per informare tutti i pazienti che, per bilanciare efficacia e sicurezza, è di vitale importanza usare la dose minima efficace di FANS OTC per il periodo di tempo più breve possibile.

Costo-efficacia delle terapie con anticorpi monoclonali per malattie rare

Park T, Griggs SK, Suh DC

Cost effectiveness of monoclonal antibody therapy for rare diseases: a systematic review

BioDrugs 2015; 29:259-274

RIASSUNTO

Introduzione

La definizione di una malattia rara varia da Paese a Paese; negli Stati Uniti, una malattia rara ha una prevalenza inferiore a 200.000 soggetti. I farmaci per le malattie rare (farmaci orfani) sono spesso costosi perché i produttori cercano di recuperare i costi elevati di ricerca e sviluppo da un numero relativamente piccolo di pazienti. In alcuni casi, la concessione dello status di "farmaco orfano" di per sé determina prezzi più elevati rispetto ai farmaci utilizzati per una malattia rara.

Tra i farmaci orfani, i prodotti a base di anticorpi monoclonali (mAb) hanno ottenuto una crescente attenzione negli ultimi dieci anni, avendo dimostrato un'efficacia terapeutica superiore, in particolare per tumori rari e malattie autoimmuni, agendo in modo selettivo su funzioni molecolari e modulando vie di segnalazione. A causa dei loro alti costi di produzione e acquisizione, i farmaci orfani a base di mAb impongono un notevole impegno economico sia su i pazienti che sulla società, e ciò rende necessaria la valutazione della loro costo-efficacia per determinare se i benefici clinici giustificano i costi elevati.

L'obiettivo di questo studio era di valutare sistematicamente le evidenze sulla costo-efficacia di farmaci orfani mAb. I risultati di questa revisione possono aiutare a formulare decisioni di politica sanitaria su come i farmaci orfani dovrebbero essere trattati nel loro processo di valutazione economica.

Metodi

Da un elenco di tutti i farmaci orfani che hanno ricevuto l'approvazione alla commercializzazione entro maggio 2014 negli Stati Uniti, sono stati identificati 24 farmaci a base di mAb utilizzati per 32 diverse indicazioni orfane; 6 di questi 24 farmaci (bevacizumab, brentuximab vedotin, canakinumab, eculizumab, infliximab e rituximab) avevano più di un'indicazione. Le patologie orfane erano più frequentemente tumori rari (53,1%) e malattie immuno-correlate (21,9%), come artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn che non risponde alle terapie convenzionali, colite ulcerosa pediatrica e granulomatosi di Wegener.

E' stata condotta una ricerca su Ovid, MEDLINE, EMBASE e PsycINFO nel mese di giugno 2014 e sono stati selezionati articoli riguardanti valutazioni economiche dei farmaci orfani mAb che avevano ricevuto l'approvazione alla commercializzazione negli Stati Uniti. La qua-

lità degli studi selezionati è stata valutata utilizzando lo strumento *Quality of Health Economic Studies* (QHES).

Risultati

Sono stati esaminati 16 articoli che includevano 24 valutazioni economiche di 9 farmaci orfani mAb. Gli studi sono stati condotti in 20 Paesi diversi. La maggior parte degli studi avevano effettuato valutazioni economiche in un solo Paese (USA n=4; Canada n=3; Regno Unito n=2), mentre 2 studi hanno incluso diversi Paesi. Dieci studi hanno utilizzato il modello di Markov e due analisi erano ad alberi decisionali. In 3 studi non è stato applicato alcun modello. L'orizzonte temporale impiegato nelle valutazioni economiche variava da 6 mesi a tutta la durata della vita. La maggior parte degli studi ha utilizzato un tasso di sconto per costi e risultati dello 0-6%. Tredici di questi 16 articoli riguardavano studi di analisi costo-utilità, dove gli anni di vita aggiustati per la qualità (*quality-adjusted life years*, QALY) sono stati utilizzati come esito di efficacia, mentre 3 articoli erano studi di analisi costo-efficacia che impiegavano altre misure (ad esempio, miglioramento dei sintomi, anni di vita guadagnati e fallimento evitato del trattamento) piuttosto che QALY come risultato di efficacia.

Analisi di costo-utilità

La costo-efficacia per tutta la durata della vita di cetuximab è stata valutata da due studi in 5 Paesi europei e in Taiwan. Entrambi gli studi hanno dimostrato che cetuximab in combinazione con la radioterapia era costo-efficace rispetto alla radioterapia da sola per i pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo. In Europa, dal momento che i rapporti di costo-efficacia incrementale (*incremental cost-effectiveness ratio*) che variavano da € 7538 a € 10836/QALY guadagnato erano sotto la soglia dei € 30.000-45.000/QALY guadagnato, cetuximab è stato considerato costo-efficace. A Taiwan, cetuximab è stato considerato costo-efficace con un ICER di \$ 36.992/QALY guadagnato rispetto alla soglia di \$ 100.000/QALY guadagnato. I risultati erano robusti alle variazioni dei parametri chiave, tra cui tasso di sopravvivenza libera da progressione, tasso di sconto, costo del farmaco, costi di trattamento degli eventi avversi.

La costo-efficacia di ipilimumab è stata valutata per i pazienti con melanoma avanzato negli Stati Uniti su un orizzonte temporale pari a tutta la durata della vita. Gli autori hanno sostenuto che ipilimumab era costo-efficace, con un ICER di \$US 128,656/QALY guadagnato rispetto alla migliore terapia di supporto con una soglia di disponibilità a pagare pari a \$US 200,000/QALY guadagnato. I risultati erano robusti al variare di orizzonte temporale e valori di utilità.

Due studi hanno esaminato la costo-efficacia di rituximab in pazienti con leucemia linfocitica cronica negli Stati Uniti e in Australia. Sebbene questi studi abbiano condotto molteplici valutazioni economiche con differenti comparatori (singolo ciclo di fludarabina e ciclofosfamide o più cicli di fludarabina e ciclofosfamide),

prospettive (prospettiva del pagatore o punto di vista sociale) e orizzonti temporali (tutta la vita o 15 anni), tutti i risultati hanno mostrato risultati favorevoli in termini di costo-efficacia, con ICER che variavano da \$US 23,530 a \$US 31,513/QALY guadagnato negli USA e da 36,131 dollari australiani (\$) per \$A 42,906/QALY guadagnato in Australia. I risultati erano robusti alle variazioni dei vari parametri inseriti nei modelli.

La costo-efficacia di trastuzumab in combinazione con la chemioterapia, rispetto alla sola chemioterapia, è stata studiata in pazienti con carcinoma gastrico avanzato HER2-positivo in Giappone. Trastuzumab ha prodotto un ICER di 6,1 milioni di yen (¥)/QALY guadagnato su un orizzonte temporale di 1 anno. Gli autori hanno sostenuto che trastuzumab può essere marginalmente costo-efficace data una soglia disponibilità a pagare di ¥ 5,0-6,0 milioni/QALY guadagnato. I risultati erano robusti alle variazioni dei costi di eventi avversi, ma sensibili alle variazioni del valore di utilità assegnati allo stato di salute dopo la progressione della malattia.

La costo-efficacia di bevacizumab per tutta la durata della vita è stata analizzata in Stati Uniti, Svezia e Cina da due studi. Questi studi hanno dimostrato che bevacizumab era dominato (vale a dire più costoso e meno efficace) da sunitinib come trattamento di prima linea per i pazienti con carcinoma renale metastatico. I risultati sfavorevoli per bevacizumab erano robusti alle variazioni dei parametri di input, tra cui gli *hazard ratio* di sopravvivenza, i costi di trattamento, i prezzi dei farmaci e i valori di utilità in entrambi gli studi.

Cinque studi hanno analizzato il rapporto costo-efficacia di infliximab, anche se vi era una grande variabilità tra studi per regime di trattamento (terapia episodica di ricaduta, terapia di mantenimento), soggetti (adulti con malattia di Crohn, pazienti pediatrici con malattia di Crohn), trattamenti di confronto (chirurgia seguita da terapia convenzionale, cura standard, adalimumab, certolizumab, natalizumab), Paese in cui sono stati condotti gli studi (Francia, Regno Unito, Canada, Stati Uniti d'America) e orizzonte di tempo (1 anno, 5 anni, tutta la vita). In un solo studio i soggetti erano pazienti pediatrici con malattia di Crohn, mentre negli altri quattro studi erano adulti con malattia di Crohn. Nello studio inglese su pazienti pediatrici, infliximab era costo-efficace rispetto al trattamento standard (immunomodulatori e/o corticosteroidi) con un ICER di £ 14.607/QALY guadagnato data una soglia di disponibilità a pagare di £ 20,000-£ 30.000/QALY guadagnato in un periodo di 5 anni. I risultati erano robusti alle variazioni dei parametri di input, come orizzonte temporale, tasso di sconto, valori di utilità e costi dei farmaci. Tuttavia, quando veniva variato l'effetto del trattamento con infliximab, l'ICER aumentava a £ 37.017/QALY guadagnato. In uno studio che ha esaminato per tutta la durata della vita la costo-efficacia di infliximab rispetto alla chirurgia, seguita da terapia convenzionale in Francia, gli autori hanno concluso che infliximab poteva essere costo-efficace se utilizzato come terapia episodica nelle ricadute,

con un ICER di € 63.701/QALY guadagnato, ma non se utilizzato come terapia di mantenimento, con un ICER di € 762.245/QALY guadagnato. Due diversi studi hanno condotto un'analisi economica di infliximab usando lo stesso confronto (la cura standard) su un orizzonte temporale di 5 anni. Lo studio britannico ha concluso che infliximab era marginalmente costo-efficace, con un ICER di £ 29.752/QALY guadagnato, mentre è stato trovato non costo-efficace, con un ICER di 222,955 dollari canadesi (\$ Can)/QALY guadagnato nello studio condotto in Canada. Nel primo studio, i risultati erano sensibili alle variazioni di parametri di input, ad esempio peso del paziente che influenzava la scelta della dose di infliximab, orizzonte temporale, tasso di sconto e valori di utilità, portando a ICER superiori al valore di soglia di £ 30.000/QALY guadagnato. Lo studio canadese ha anche mostrato che infliximab non era conveniente rispetto ad adalimumab, con un ICER di \$Can 451,165/QALY guadagnato. Tuttavia, questo ultimo dato non è stato confermato da uno studio americano, che ha trovato infliximab più costo-efficace rispetto ad adalimumab, certolizumab, e natalizumab. Va comunque evidenziato che l'orizzonte temporale era differente tra i due studi (Canada: 5 anni; Stati Uniti: 1 anno).

Analisi di Costo-Efficacia

Considerando la prospettiva della società, uno studio canadese ha analizzato la costo-efficacia di adalimumab nei pazienti con artrite idiopatica giovanile. Anche se adalimumab è risultato costo-efficace rispetto a metotrexato nel miglioramento dei sintomi a breve termine, il costo annuo del farmaco è stato notevole. Il costo incrementale per un ulteriore miglioramento dei sintomi è stato di \$Can 46,711 su un orizzonte temporale di 1 anno. Un'analisi economica di alemtuzumab con tre diversi comparatori nei pazienti con leucemia linfocitica cronica refrattaria a fludarabina in Canada ha prodotto un ICER tra \$Can 21,818/anno di vita guadagnato (LYG) a \$Can 52,536/LYG. Inoltre, alemtuzumab era meno costoso e più efficace rispetto alla migliore terapia di supporto. Gli ICER erano sensibili alla durata del trattamento di alemtuzumab, alla durata del trattamento del comparatore (fludarabina + ciclofosfamide + rituximab) e ai benefici del trattamento con rituximab. L'analisi della costo-efficacia di basiliximab in pazienti trattati con trapianto renale in combinazione con un regime immunosoppressivo negli Stati Uniti ha trovato che, rispetto alla triplice terapia con ciclosporina, corticosteroidi e azatioprina, basiliximab ha prodotto un costo incrementale per evitare il fallimento del trattamento di \$US 4669 su un orizzonte temporale di 6 mesi. Gli autori hanno previsto che la costo-efficacia o il potenziale risparmio di costi con basiliximab potrebbero aumentare nel tempo.

Conclusioni

Poiché l'ICER è calcolato considerando il relativo aumento dei costi e dei risultati per ciascun farmaco orfano mAb rispetto ad un trattamento alternativo, questo rap-

porto è largamente dipendente dal prezzo e dall'efficacia del trattamento alternativo. Alcuni farmaci orfani mAb sono noti per i loro costi estremamente elevati. Tuttavia, ciò non implica che questi farmaci avranno più possibilità di essere costo-inefficienti: infatti, anche quando un farmaco orfano mAb è costoso, il suo ICER non è necessariamente elevato se anche il trattamento alternativo è costoso o se il farmaco orfano mAb è molto più efficace del trattamento alternativo. Per questo motivo, molti farmaci orfani mAb sono risultati comunque costo-efficienti, nonostante i loro prezzi elevati.

In ogni caso, nel processo di valutazione economica sulla base dell'ICER e di una soglia fissa di accettabilità, il prezzo del farmaco non è il solo fattore determinante. Inoltre, la caratteristica di rarità della patologia, di per sé, non influisce su costi incrementali e QALY. Pertanto, non vi è alcun motivo per impostare criteri soglia più alti specificatamente per farmaci orfani.

Infine, va evidenziato che alcuni farmaci orfani mAb costosi con modesta efficacia potrebbero produrre un ICER non accettabile, aumentando così la questione dell'equità di accesso a questi farmaci. Di conseguenza, molti Paesi hanno considerato non solo l'evidenza di costo-efficacia, ma anche altri fattori, tra cui la stessa questione di equità, nelle decisioni di rimborso dei farmaci orfani. Altri fattori comprendono la gravità della malattia, la disponibilità di trattamenti alternativi e l'onere dei costi sui pazienti se non rimborsati.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2013-2014

MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI BIOLOGICI PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA S.G. MOSCATI DI AVELLINO

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

Luana De Gruttola¹, Luciana Giannelli¹, Annalisa Capuano²

¹A.O.S.G. Moscati, Avellino;

²Centro Regionale di Farmacovigilanza della Campania, Seconda Università degli Studi di Napoli,
Dipartimento di Medicina Sperimentale

Keywords

Pharmacovigilance
Biological drug
Adverse drug reactions
Monoclonal antibodies
TNF- α antagonists

Abstract

Background Target therapy represents a new frontier not only for cancer treatment but also in the approach to inflammatory bowel disease (IBD) and autoimmune disease. Although clinical trials have shown a good safety profile of biological drugs, there are no reliable data on the safety profile of long-term. Therefore, the project of Pharmacovigilance on the use Biological Drugs was started at the A.O.S.G. Moscati-Avellino under the coordination of Campania Regional Centre for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology.

Methods Only naïve patients afferent to departments identified by the project were selected. The monitoring data were collected using a questionnaire prepared for detecting personal data, drug therapy and related adverse events. The analysis of the collected data was carried out in order to define the characteristics of the population treated and to evaluate the incidence of adverse drug reactions (ADRs).

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

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

Introduzione

Da più di 20 anni, la sperimentazione nell'ambito delle biotecnologie rappresenta una delle frontiere più promettenti della scienza contemporanea in grado di fornire nuove opportunità alla cura di patologie di rilievo clinico ed epidemiologico. La ricerca farmacologica e gli studi di farmacogenomica si sono concentrati sulla messa a punto

di farmaci mirati che, grazie all'inibizione selettiva di specifiche molecole bersaglio, consentono di risparmiare le cellule sane migliorando il profilo di tollerabilità a tutto vantaggio della qualità di vita del paziente.

Sulla base del loro meccanismo d'azione, mirato al bersaglio molecolare, i farmaci biologici vengono anche definiti in senso più ampio come *Target Therapy*. Ottenuti a partire da una sostanza prodotta o estratta da una sorgente biologica, tali farmaci si caratterizzano per la complessa struttura proteica tridimensionale e il principio attivo è rappresentato da una sostanza (generalmente una proteina ad alto peso molecolare) prodotta naturalmente da un organismo vivente (microrganismi o cellule animali) oppure derivata da una sorgente biologica mediante l'impiego di tecniche di DNA ricombinante (es. anticorpi monoclonali). I farmaci biologici attualmente disponibili in commercio agiscono mediante un meccanismo d'azione che consente di intervenire modulando il sistema immunitario o di agire sul processo infiammatorio e la proliferazione cellulare. Di questa classe fanno parte anticorpi monoclonali, proteine di fusione e citochine. La messa a punto di antagonisti del TNF- α , indotta dalla dimostrazione del ruolo cruciale svolto da questa citochina nella genesi della flogosi e del danno articolare e dalla definizione della sua struttura e delle sue interazioni recettoriali [1], ha radicalmente modificato la gestione del paziente affetto da patologie di natura infiammatoria (artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, morbo di Crohn, colite ulcerativa). In campo onco-ematologico, l'introduzione nella pratica clinica di anticorpi monoclonali, di inibitori enzimatici e di fattori di crescita neo-angiogenetici rappresenta oggi un'alternativa terapeutica alla chemioterapia tradizionale e, mediante un'azione mirata alle cellule tumorali, offre una migliore capacità di gestione del profilo di tollerabilità e della qualità di vita del paziente.

Tuttavia, a differenza dei farmaci "tradizionali", quelli biologici sono proteine altamente immunogeniche ed il profilo di tollerabilità può essere fortemente influenzato dalle caratteristiche individuali della patologia per la quale vengono impiegati nonché dall'utilizzo di farmaci concomitanti. Pertanto, considerate le caratteristiche peculiari di tali farmaci, la classificazione tradizionale delle reazioni da ipersensibilità potrebbe non risultare adeguata alle reazioni avverse da farmaci (*adverse drug reaction*, ADR) biologici. Pichler [2] ha proposto una nuova classificazione suddividendo queste ADR in 5 sottotipi identificate mediante alfabeto greco:

- Le reazioni di tipo *alfa* sono il risultato di un aumento dei livelli di citochine sistemiche che, indotte sia da una somministrazione esogena (che generalmente induce una sindrome simil-influenzale) che da una meccanismo di attivazione cellulare endogena, provocano una varietà di sintomi noti come sindrome da rilascio di citochine. Il paziente manifesta febbre, affaticamento, mialgia, rash e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni possono provocare, seppur raramente, un rilascio di citochine eccessivo (rilascio di citochine proinfiammatorie ed attivazione del complemento), che si traduce in una disfunzione multiorgano.
- Le reazioni di tipo *beta* sono reazioni di ipersensibilità nelle quali sono coinvolte IgE, IgG, cellule T o il complemento.
- Le reazioni di tipo *gamma* sono invece associate all'attività intrinseca del farmaco che, mediante un meccanismo di immunosoppressione, è responsabile dell'insorgenza di infezioni o tumori maligni. Per tale motivo, il maggiore rischio associato all'utilizzo di farmaci anti-TNF- α è rappresentato dalla possibilità di generare una riattivazione della tubercolosi o di altre patologie di natura infettiva.
- Le reazioni di tipo *delta* sono il risultato di una scarsa selettività d'azione del farmaco che, seppure diretto contro molecole over-esprese sulle cellule tumorali, deve fare i conti con la possibilità che molte di queste vengano espresse anche nelle cellule sane. Un esempio caratteristico è rappresentato dal fattore di crescita epidermico (EGFR) che, sovraespresso in molti carcinomi, rappresenta un recettore ampiamente distribuito sulla pelle e che pertanto è responsabile dell'insorgenza di rash acneiforme nell'89% circa dei pazienti in trattamento con cetuximab, panitumumab, o trastuzumab. Tale reazione compare generalmente nella prima settimana di trattamento e risolve al completamento della terapia farmacologica.
- Infine vengono classificate come di tipo *epsilon* tutte quelle reazioni nelle quali non risulta coinvolto il sistema immunitario. In alcuni casi, la trombosi e il peggioramen-

to dell'insufficienza cardiaca sono stati associati alla somministrazione di farmaci anti-TNF- α , e la retinopatia e i disturbi psichiatrici all'impiego di interferone α . Va inoltre notato che agli indiscutibili vantaggi associati alla terapia biologica si contrappone uno degli aspetti che incide in maniera significativa sul loro effettivo impiego nella pratica clinica, rappresentato da valutazioni di natura farmaco-economica. Infatti, le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi ed investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego attuale dei farmaci biologici deve avvenire nell'ambito di programmi strutturati di valutazione della sicurezza. L'attuazione del progetto di "Farmacovigilanza Attiva sull'uso dei Farmaci Biologici" costituisce lo strumento attraverso il quale si è voluto:

- effettuare uno studio farmaco-epidemiologico allo scopo di definire le caratteristiche dei pazienti naïve che accedono alla terapia biologica presso la nostra Azienda Ospedaliera;
- definire l'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci biologici allo scopo di valutare costantemente il profilo beneficio/rischio del farmaco e garantire la sicurezza dei pazienti;
- stimolare la collaborazione tra Farmacisti, Medici ed altri Operatori Sanitari al fine di incrementare il numero di segnalazioni della A.O.S.G. Moscati-Avellino;
- effettuare una valutazione farmacoeconomica che consenta di analizzare la spesa sanitaria correlata all'uso dei farmaci biologici, i quali incidono in maniera consistente sulla spesa farmaceutica delle Aziende Ospedaliere.

Metodi

Il progetto era articolato in quattro fasi:

1. Nella prima fase si è proceduto alla verifica dei farmaci biologici presenti nel Pronto Soccorso Ospedaliero (PTO) Aziendale dell'Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati-Avellino e delle Unità Operative che ne facevano uso (**Tabella 1**).
2. Nella seconda fase, attraverso incontri programmati, sono state chiarite ai clinici le modalità, il percorso operativo e gli obiettivi del progetto.
3. Nella terza fase sono stati intercettati e selezionati i pazienti naïve afferenti ai reparti identificati dal progetto nel periodo 01 gen 2014 - 31 gen 2015 (13 mesi).
 - a. Procedure di arruolamento
Prima dell'inclusione, a tutti i pazienti sono stati delucidati gli obiettivi dello studio mediante un foglio informativo ed è stato chiesto loro di firmare il consenso informato e il consenso al trattamento dei dati personali.
 - b. Criteri di inclusione

Tabella 1 Suddivisione dei Farmaci Biologici nei cinque reparti individuati dal progetto

Gastroenterologia	Reumatologia	Dermatologia	Oncologia	Ematologia
Infliximab (Remicade®)	Infliximab (Remicade®)	Etanercept (Enbrel®)	Gefitinib (Iressa®)	Imatinib Mesilato (Glivec®)
Adalimumab (Humira®)	Adalimumab (Humira®)	Adalimumab (Humira®)	Erlotinib Acetato (Tarceva®)	Dasatinib (Sprycel®)
	Abatacept (Orencia®)	Golimumab (Simponi®)	Sunitinib (Sutent®)	Rituximab (Mabthera®)
	Tocilizumab (Roactemra®)	Ustekinumab (Stelara®)	Sorafenib Tosilato (Nexavar®)	Bortezomib (Velcade®)
	Rituximab (Mabthera®)		Lapatinib (Tyverb®)	Brentuximab (Adcetris®)
	Etanercept (Enbrel®)		Trastuzumab (Herceptin®)	
	Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Panitumumab (Vectibix®)	
	Golimumab (Simponi®)		Bevacizumab (Avastin®)	
			Cetuximab (Erbix®)	

Sono stati inclusi i pazienti nuovi utilizzatori di farmaci biologici (pazienti naïve).

c. Raccolta delle informazioni

Per ciascun paziente arruolato, sono state compilate una scheda al momento dell'arruolamento ed una ad ogni successivo follow-up. I dati relativi al monitoraggio sono stati raccolti utilizzando un questionario predisposto *ad hoc* per la rilevazione degli eventi indesiderati (EI), che ha consentito di raccogliere sia i dati generali di ciascun paziente, relativi a età, sesso, peso e diagnosi, sia informazioni relative ai farmaci prescritti, quali il dosaggio, la via e la frequenza di somministrazione, la formulazione utilizzata, eventuali modifiche della terapia e i motivi di interruzione del trattamento farmacologico. La raccolta dei dati è stata completata dalla descrizione delle caratteristiche e dell'evoluzione dell'eventuale EI, dell'intervento richiesto per il trattamento dell'EI e dalle informazioni relative alla durata dell'ospedalizzazione. Tutte le sospette reazioni avverse gravi e non gravi, note e non note riconducibili al farmaco sono state segnalate al Responsabile di Farmacovigilanza Aziendale, il quale provvedeva all'inserimento delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Gli eventi indesiderati e le reazioni avverse da farmaci sono state definite in accordo alle definizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

4. Nella quarta fase del progetto è stata effettuata l'analisi dei dati raccolti, allo scopo di:

- definire le caratteristiche della popolazione che ha avuto accesso al trattamento, mediante uno studio di tipo farmaco-epidemiologico;
- valutare l'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci biologici.

Risultati

Valutazione farmaco-epidemiologica della popolazione oggetto dello studio

L'analisi del PTO Aziendale ha prodotto una lista di farmaci biologici in uso presso l'Azienda Ospedaliera nei 13 mesi di osservazione e che sono stati successivamente oggetto delle nostre valutazioni a seconda del reparto utilizzatore (**Tabella 1**). L'attivazione del progetto di farmacovigilanza attiva sull'uso dei farmaci biologici ha interessato 23 farmaci e coinvolto 26 clinici afferenti alle cinque Unità Operative oggetto dello studio.

A seguito dell'analisi dei dati contenuti nelle schede di arruolamento di ciascun paziente, è stato possibile identificare le caratteristiche della popolazione che intraprendeva il trattamento con un farmaco biologico e le reazioni avverse segnalate per ciascun farmaco oggetto dello studio. Nel periodo esaminato sono stati arruolati 102 pazienti naïve e di questi il 63% afferivano all'U.O.C. (Unità Operativa Complessa) di Ematologia (**Tabella 2**). Presso l'U.O.C. di Reumatologia, i pazienti naïve che hanno partecipato allo studio sono stati 15, 11 in quella di Oncologia e solo il 7% e il 5% di tutti i pazienti arruolati afferivano rispettivamente all'U.O.C. di Dermatologia e Gastroenterologia (**Figura 1**).

La valutazione della distribuzione per sesso ha evidenziato una lieve prevalenza dei maschi rispetto alle femmine (**Figura 2**) e più della metà dei pazienti arruolati (52%) superava i 65 anni (**Figura 3**). L'analisi più dettagliata del range d'età dei pazienti in terapia con un farmaco biologico evidenziava una netta prevalenza di pazienti con età superiore ai 65 anni sia presso l'U.O.C. di Dermatologia che di Ematologia,

Tabella 2 Pazienti naïve arruolati nel periodo analizzato (2014-2015) stratificati per Unità Operativa e per sesso

U.O.C.	N° pazienti naïve arruolati	Sesso	
		M	F
Gastroenterologia	5	3	2
Reumatologia	15	6	9
Dermatologia	7	1	6
Oncologia	11	6	5
Ematologia	64	36	28
TOTALE	102	52	50

Figura 1 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per U.O.C. di riferimento

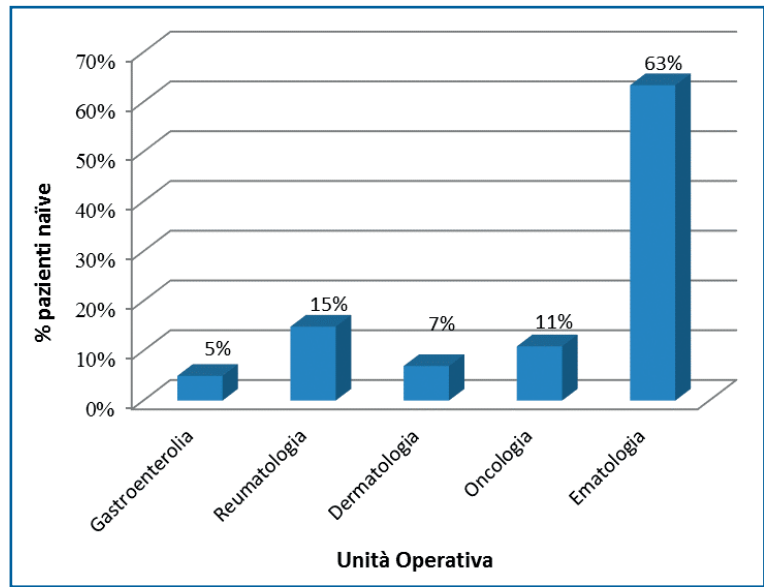


Figura 2 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per sesso

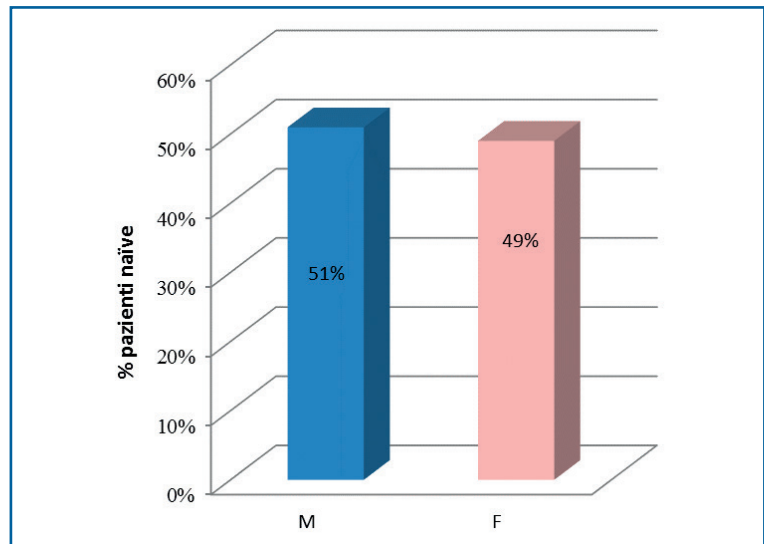


Figura 3 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per età

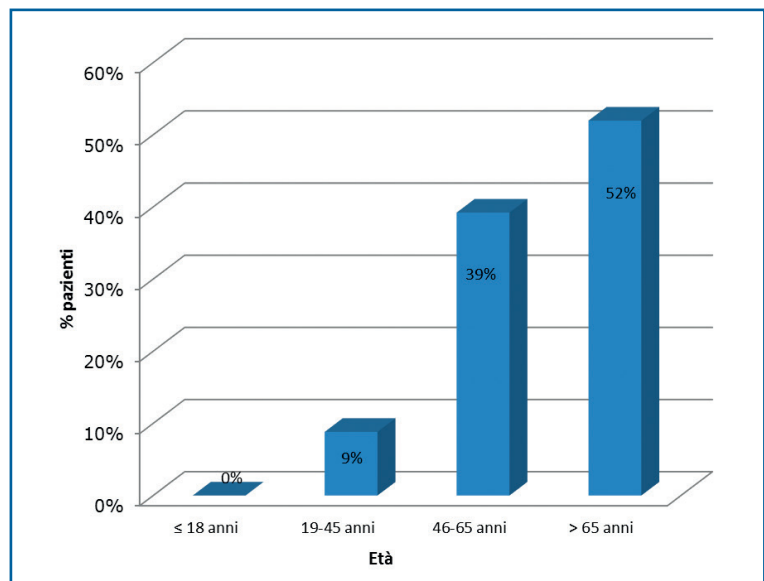
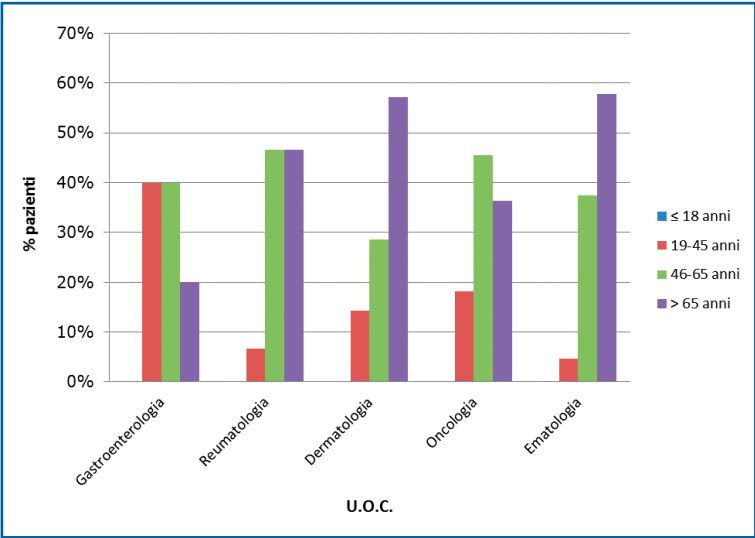


Figura 4 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per Unità Operativa e per età



rispettivamente il 57% e il 58% dei pazienti arruolati per ciascuno dei suddetti reparti. Al contrario, i pazienti affetti da patologie infiammatorie gastrointestinali avevano un'età compresa tra i 19 e i 65 anni, e i pazienti oncologici destinati a una terapia biologica avevano per lo più età compresa tra i 46 e 65 anni (pari al 45% dei pazienti totali arruolati presso l'U.O.C. di Oncologia) (**Figura 4**).

Giustificato dal numero maggiore di pazienti arruolati presso l'U.O.C. di Ematologia, rituximab (Mabthera®) rappresentava il farmaco prescritto con maggiore frequenza rispetto al numero totale dei pazienti arruolati (**Tabella 3**) e, nella cura delle patologie ematologiche, il suo utilizzo appariva preponderante per il trattamento del Linfoma non Hodgkin (**Tabella 4**). Infatti, i pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin corrispondevano al 77% dei naïve arruolati presso l'U.O.C. di Ematologia e il 57% di essi erano maschi. La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) interessava il 9% dei pazienti ematologici, tutti con età superiore ai 65 anni. Per il trattamento delle patologie reumatiche e dermatologiche, più frequentemente la terapia scelta riguardava un anti TNF- α . Infatti, Enbrel® e Humira® corrispondevano rispettivamente all'11% e al 7% di tutti i farmaci analizzati nel corso del nostro studio (**Tabella 3**) e la scelta di utilizzare etanercept era destinata più frequentemente al trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica (**Tabella 4**).

Presso l'U.O.C. di Oncologia, la terapia biologica veniva impiegata in una più ampia gamma di patologie. Nel periodo analizzato il maggior numero di pazienti naïve erano stati trattati con cetuximab (Erbix®) che rappresentava il farmaco di prima scelta nel

Tabella 3 Pazienti con prescrizione di farmaci biologici stratificati per Unità Operativa

	Unità Operativa					Totale
	GT	RT	DM	OM	EM	
Abatacept (Orencia®)	-	2	-	-	-	2
Adalimumab (Humira®)	-	3	4	-	-	7
Bevacizumab (Avastin®)	-	-	-	3	-	3
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	-	2	-	-	-	2
Cetuximab (Erbix®)	-	-	-	6	-	6
Etanercept (Enbrel®)	-	8	3	-	-	11
Infliximab (Remicade®)	5	-	-	-	-	5
Panitumumab (Vectibix®)	-	-	-	1	-	1
Rituximab (Mabthera®)	-	-	-	-	63	63
Eculizumab (Soliris®)	-	-	-	-	1	1
Trastuzumab (Herceptin®)	-	-	-	1	-	1
Totale	5	15	7	11	64	102

GT=Gastroenterologia; RT=Reumatologia; DM=Dermatologia; OM=Oncologia; EM=Ematologia

Tabella 4 Indicazioni d'uso dei farmaci analizzati stratificati per Unità operativa

U.O.C.	Farmaco	Diagnosi	N. pazienti
Gastroenterologia	Infliximab (Remicade®)	Colite ulcerativa	4
		Morbo di Crohn	1
Reumatologia	Adalimumab (Humira®)	Spondilite anchilosante	1
		Spondiloartrite	1
		Spondiloartrite psoriasica	1
	Etanercept (Enbrel®)	Artrite psoriasica	5
		Artrite reumatoide	1
		Poliartrite sieronegativa	1
		Spondiloartrite psoriasica	1
	Certolizumab Pegol (Cimzia®)	Artrite reumatoide	2
	Abatacept (Orencia®)	Artrite reumatoide	2
Dermatologia	Adalimumab (Humira®)	Psoriasi	4
	Etanercept (Enbrel®)	Psoriasi	2
		Artrite psoriasica	1
Oncologia	Cetuximab (Erbix®)	Cancro colon	4
		Cancro laringe	1
		Cancro retto	1
	Bevacizumab (Avastin®)	Cancro colon	2
		Cancro ovarico	1
	Panitumumab (Vectibix®)	Cancro colon	1
	Trastuzumab (Herceptin®)	Cancro mammella	1
Ematologia	Rituximab (Mabthera®)	Linfoma non-Hodgkin	49
		Leucemia linfatica cronica	6
		Porpora trombocitopenica	1
		Trombocitopenia	2
		Anemia emolitica	1
		Porpora	1
		Anemia Normocromocitica	1
		Anemia	1
		Linfoma Linfoplasmocitico	1
	Eculizumab (Soliris®)	Emoglobinuria parossistica notturna	1

trattamento del cancro del colon (**Tabella 4**). Degli 11 pazienti arruolati in Oncologia, 7 riportavano diagnosi di cancro al colon, equamente divisi tra maschi e femmine ed in gran parte con età superiore ai 65 anni. Presso l'Unità Operativa di Gastroenterologia, infliximab risultava l'unico approccio terapeutico al trattamento dei pazienti naïve affetti da malattie infiammatorie gastrointestinali. I pazienti con colite ulcerosa corrispondevano all'80% e il 75% erano maschi, mentre il solo caso di Morbo di Crohn era rappresentato da una femmina.

Analisi delle reazioni avverse associate ai farmaci biologici

Durante il periodo di osservazione sono stati segnalati un numero complessivo di 262 eventi, distribuiti tra le Unità Operative come segue: 142 presso l'U.O.C. di Ematologia (54%), 65 presso l'U.O.C. di Oncologia (25%), 32 presso l'U.O.C. di Gastroenterologia (12%), 17 in Reumatologia (6%) e 6 presso l'Unità Operativa di Dermatologia (2%) (**Figura 5**). L'analisi dei casi segnalati non evidenziava una differenza rilevante di sesso: 140 (53%) erano pazienti maschi e 122 (47%) erano femmine (**Figura 6**). L'analisi dei dati contenuti nella scheda di segnalazione, e successivamente inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), è stata condotta valutando ogni singola ADR segnalata e verificandone notorietà, gravità ed esito degli eventi. I risultati di tale analisi evidenziavano una netta prevalenza di reazioni note (74%) e non gravi (76%) (**Figura 7**). Solo per l'1% delle segnalazioni la gravità dell'evento risultava non definita. Il 42% delle reazioni avverse risultavano non ancora guarite, nel 31% è stato riscontrato un miglioramento dell'evento e il 22% degli esiti risultavano associati ad una risoluzione completa. Nel 5% dei casi l'esito non era disponibile (**Figura 8**). Il farmacista ospedaliero, selezionato in qualità di monitor del progetto, ha identificato 62 (24%) reazioni avverse gravi; in 17 casi (27%) l'esito finale era rappresentato da un miglioramento, in 26 (42%) i pazienti risultavano non ancora guariti, in 11 (18%) si è avuta una risoluzione completa e in 8 (13%) l'esito non era disponibile.

Figura 5 Segnalazioni effettuate presso l'A.O.S.G. Moscati-Avellino nel periodo gen 2014-gen 2015, stratificate per Unità Operativa Complessa (U.O.C.)

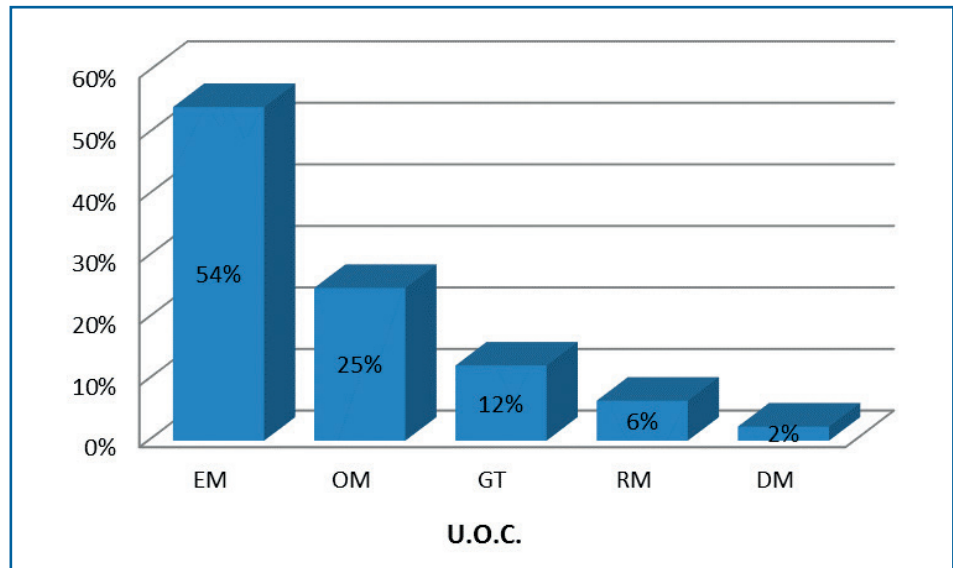


Figura 6 Segnalazioni effettuate presso l'A.O.S.G. Moscati-Avellino nel periodo gen 2014 - gen 2015, stratificate per sesso

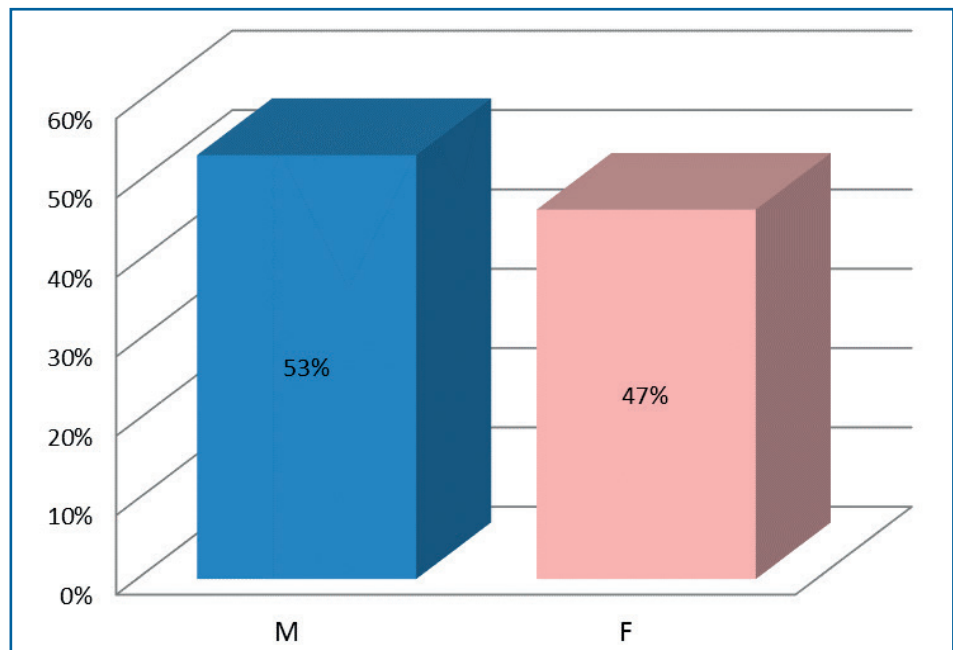
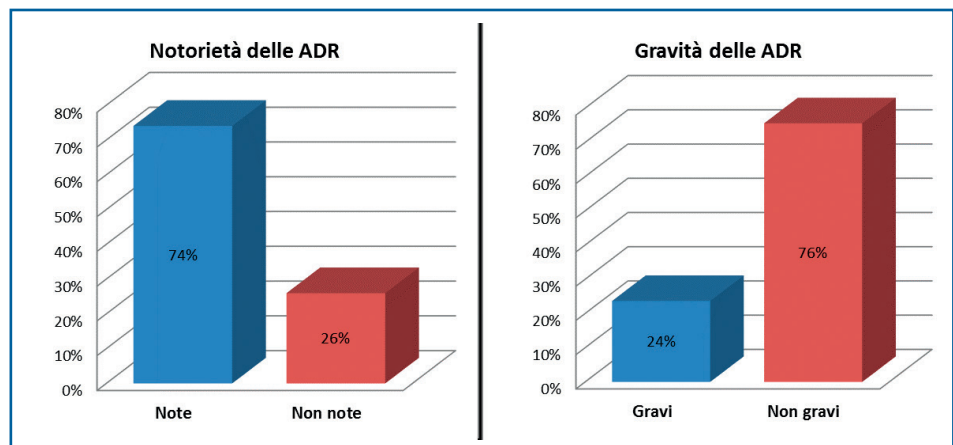


Figura 7 Notorietà e gravità delle reazioni avverse segnalate



Complessivamente, il farmaco per il quale risultavano effettuate il maggior numero di segnalazioni era il Mabthera® (53,82%) seguito da Remicade® (12,21%), Erbitux® (10,69%) ed Avastin® (9,16%) (**Figura 9**).

Ad eccezione di Remicade®, le reazioni avverse gravi sono state segnalate più frequentemente per farmaci impiegati nelle patologie onco-ematologiche (Mabthera®, Erbitux®, Avastin® e Vectibix®). Tra i casi segnalati come gravi, 9 (13%) corrispondevano a segnalazioni di mancata risposta terapeutica e 2 (5%) di progressione del tumore classificate come “grave-clinicamente rilevante”. L'inefficacia terapeutica è stata segnalata più frequentemente per Erbitux® ed Avastin®. Un dato interessante riguarda le 7 reazioni avverse segnalate per Vectibix® delle quali 6 (86%) classificate come gravi. Vectibix® era stato utilizzato per un solo paziente con diagnosi di cancro al colon costretto ad interrompere la terapia biologica per mancata risposta terapeutica e progressione di malattia. Le reazioni avverse segnalate in seguito all'utilizzo di rituximab erano le più numerose e il 17% dei 141 eventi sono stati classificati come gravi.

Figura 8 Esito delle reazioni avverse segnalate

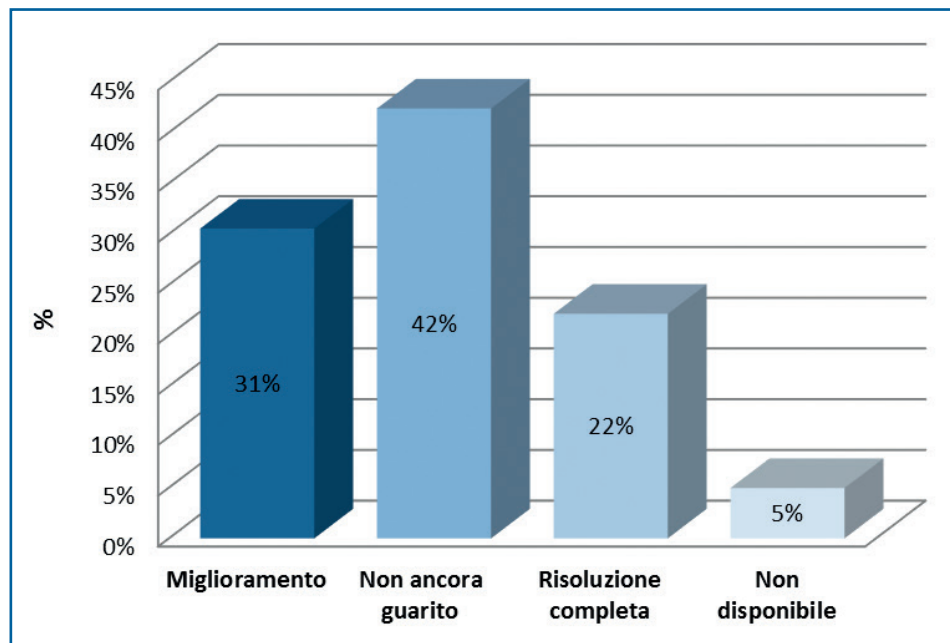
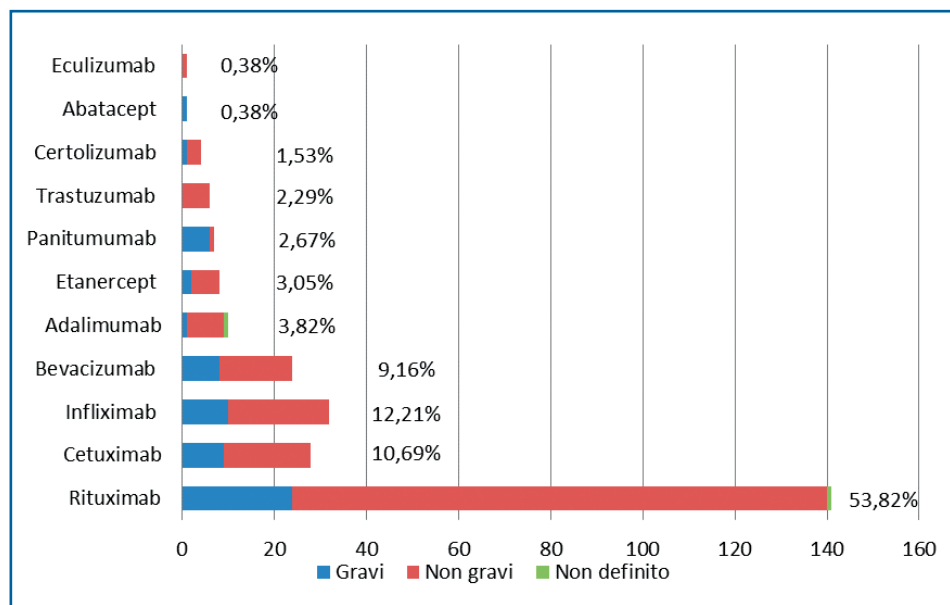


Figura 9 Analisi dei principi attivi oggetto delle segnalazioni stratificati per gravità



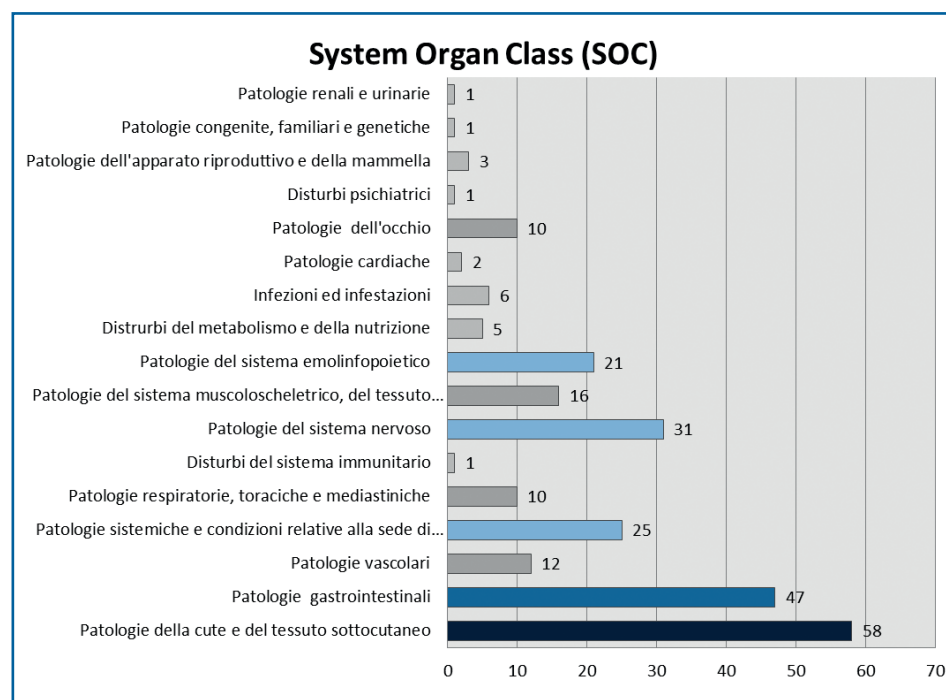
Delle 24 reazioni avverse gravi, il 41,6% si concludevano con un miglioramento, il 33,3% risultavano non ancora guarite e il 25% associate ad una risoluzione completa (**Figura 9**). Tra gli altri principi attivi oggetto delle segnalazioni più frequenti, cetuximab ed infliximab erano associati rispettivamente al 32,1% e al 31,3% delle reazioni avverse gravi rispetto al numero totale delle segnalazioni. Per il cetuximab, le reazioni avverse gravi erano associate prevalentemente ad un esito non disponibile (67%), mentre per infliximab il 50% degli eventi gravi si concludeva con una risoluzione completa. L'87,5% delle reazioni avverse gravi associate all'uso di bevacizumab risultavano non ancora guarite mentre per panitumumab che, come è stato riportato in precedenza, era associato a una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, 4 si concludevano con un miglioramento.

I risultati dell'analisi per *System Organ Class* (SOC) evidenziavano che le patologie riportate più frequentemente erano rappresentate da quelle a carico della cute e del tessuto sottocutaneo e da quelle dell'apparato gastrointestinale, raggiungendo rispettivamente il 22% (58 casi rilevati) e il 18% (47 casi) del numero totale di ADR segnalate (**Figura 10**). Sebbene riportate più frequentemente, le reazioni avverse che coinvolgevano la cute ed il tessuto sottocutaneo erano generalmente non gravi (solo il 7% sono stati classificati come gravi). I farmaci che hanno fatto registrare il numero più elevato di reazioni avverse a carico della cute erano Mabthera® (44,8%) ed Erbitux® (20,7%). Per Mabthera®, delle 26 reazioni avverse di natura cutanea 6 erano associate a prurito, 4 ad orticaria e 4 erano identificate come rash palmo-plantare. Inoltre, Erbitux® era associato a 12 segnalazioni di reazioni avverse che interessavano la cute e il tessuto sottocutaneo, di cui 5 venivano identificate come ragadi-fessure della cute e 4 erano casi di dermatite acneiforme.

Delle patologie gastrointestinali, frequentemente associate a Mabthera®, 7 erano gravi e risultavano associate a Mabthera® per il 71,4%. Infatti, per tale farmaco, sono stati segnalati 10 casi di diarrea, 8 di nausea e 5 casi di infiammazione del cavo orale (3 riportate in maniera più specifica come stomatite). Per Remicade®, invece, le 3 segnalazioni associate ai disturbi gastrointestinali, erano rappresentate da gonfiore e dolore addominale.

Le patologie del sistema nervoso e quelle sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione occupavano rispettivamente il terzo ed il quarto posto costituendo il 12% e il 9,5% delle reazioni avverse segnalate (**Figura 10**).

Figura 10 Tipologia di ADR classificate in accordo con il *System Organ Class (SOC)*



L'analisi per *Preferred Term* (PT) evidenziava che le segnalazioni relative al coinvolgimento del sistema nervoso erano principalmente riportate come parestesia (11 casi segnalati) e per il 63,6% erano associate all'uso di Mabthera®. Fra i casi classificati come parestesia, 8 venivano descritti dai pazienti come formicolio di mani e piedi. Un corposo numero di segnalazioni, anche in questo caso principalmente associate all'impiego di rituximab, riportavano disturbi relativi all'alterazione del gusto quali ageusia (6 casi) e disgeusia (6 casi).

Riguardo alle segnalazioni per le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, solo il 24% veniva classificata come grave, il 48% erano casi di astenia e frequentemente associate a Mabthera® (8 casi) ed Herceptin® (2 casi). Tra le altre segnalazioni più frequenti, associate ai disturbi di questa classe, vi erano 3 casi di piressia indotti da Mabthera® e 3 casi di irritazione in sede di iniezione associati all'uso Enbrel®.

Infine, particolare rilevanza numerica era associata alle patologie del sistema emolinfopoietico (8%) e quelle del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa (6%). Le patologie del sistema emolinfopoietico, delle quali il 38% gravi, erano frequentemente associate a Mabthera® ed Erbitux®, mentre le patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa erano generalmente reazioni non gravi.

Le patologie dell'occhio (circa il 4% di tutte le segnalazioni) risultavano associate per il 90% (9 di 10) all'utilizzo di Mabthera® e la lacrimazione rappresentava l'evento più segnalato.

Discussione

Gli ultimi 20 anni sono stati caratterizzati da grandi miglioramenti riguardo all'efficacia e alla tollerabilità delle terapie antitumorali. Gran parte di questi cambiamenti sono conseguenti all'introduzione di farmaci mirati che garantiscono maggiore selettività e minore tossicità. Alcuni farmaci biologici come citochine, anticorpi monoclonali e proteine di fusione, sono ampiamente utilizzati sia nella terapia antinfiammatoria che nel trattamento dei tumori. Sebbene siano particolarmente efficaci, essi sono al tempo stesso associati a numerosi effetti collaterali. Tali reazioni avverse dipendono dal bersaglio molecolare e questo potrebbe essere spiegato mediante meccanismi di attivazione o inibizione diretta. Le più importanti reazioni di ipersensibilità comprendono quelle di tipo alfa, le quali sono associate alla sindrome da rilascio di citochine, nonché reazioni di tipo beta responsabili della produzione di specifici anticorpi IgE e IgG associate frequentemente a reazioni immediate come orticaria e anafilassi.

A causa della complessità di tali meccanismi, si prospettano importanti cambiamenti nel prossimo futuro. La marcata variabilità e complessità delle reazioni di tipo gamma è associata ad un meccanismo immunosoppressorio responsabile non solo di infezioni, tumori e squilibri di natura immunitaria, ma altresì di una moltitudine di disturbi di natura fisiopatologica non ancora compresa nei dettagli. Pertanto la prosecuzione della terapia, nel caso di insorgenza di reazioni di tipo alfa e gamma, è possibile solo dopo una esauriente valutazione del rapporto rischio-beneficio [4]. D'altra parte, le reazioni locali, in seguito a somministrazione sottocutanea del farmaco biologico, sono piuttosto frequenti ma al tempo stesso prevenibili mediante un'adeguata gestione delle fase tecnica di iniezione. Pertanto, se l'esantema non risulta particolarmente diffuso, è possibile decidere di proseguire con la terapia [5].

Sulla base di informazioni ancora limitate circa la sicurezza e allo scopo di garantirne un uso sicuro, i farmaci biologici sono inclusi in un progetto promosso dall'EMA in materia di Farmacovigilanza. Infatti, l'Unione Europea (UE) ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono sottoposti ad un attento monitoraggio da parte delle autorità competenti. Questi medicinali vengono definiti "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale" [6].

In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici, la Regione Campania (D.D. n. 63 del 15/12/2012) ha ripartito, per ogni Azienda Sanitaria, il fondo AIFA previsto dall'art. 36, co 14, della legge 27 dicembre 1997 n. 449, da destinare a progetti di Farmacovigilanza attiva. Pertanto, coordinato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della

Regione Campania, presso l'Azienda Ospedaliera S.G. Moscati-Avellino è stato avviato il progetto di Farmacovigilanza Attiva sull'uso dei Farmaci Biologici. Lo studio ha consentito di delineare non solo le caratteristiche epidemiologiche della popolazione in terapia biologica, ma anche di verificare il profilo di sicurezza dei farmaci biologici. Il 63% dei 102 pazienti naïve arruolati afferiva all'U.O.C. di Ematologia, in gran parte (77%) pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin in trattamento con infliximab (Mabthera®). La netta prevalenza di pazienti con patologie di natura ematologica potrebbe essere attribuibile in parte alla migliore collaborazione da parte dei medici e del personale infermieristico afferenti all'U.O.C. di Ematologia (il farmacista veniva puntualmente avvertito dell'arruolamento di un nuovo paziente al primo trattamento con un farmaco biologico) ed in parte al più facile accesso alla terapia biologica in quanto quest'ultima rappresenta spesso il primo approccio terapeutico al trattamento di tali patologie.

La Regione Campania ha analizzato i dati di consumo relativi al periodo 2009-2010, che hanno evidenziato un incremento del consumo di farmaci biologici pari al 14,26% e ha ritenuto necessario provvedere ad una razionalizzazione della spesa attraverso la definizione e/o aggiornamento dei percorsi diagnostici terapeutici relativi all'utilizzo di farmaci biologici impiegati nel trattamento di patologie reumatologiche, dermatologiche ed infiammatorie a carico del tratto gastrointestinale. Tale provvedimento legislativo limita l'impiego dei farmaci biologici nel trattamento delle patologie reumatiche, dermatologiche ed infiammatorie a carico del tratto gastrointestinale consentendone l'uso solo dopo fallimento o intolleranza alla terapia standard [7-11]. Se tali considerazioni potrebbero spiegare il numero limitato di pazienti arruolati per le suddette patologie, il numero ridotto di pazienti naïve afferenti all'Unità Operativa di Oncologia appare in contrasto col numero elevato di accessi per patologie oncologiche. In questo caso la difficoltà di arruolamento di pazienti oncologici potrebbe essere attribuita alla organizzazione interna del reparto.

Un dato sicuramente interessante riguarda la netta prevalenza di pazienti in terapia con un farmaco biologico con età superiore ai 65 anni. Infatti, nonostante gli studi clinici abbiano evidenziato un buon profilo di tollerabilità dei farmaci biologici, non è escluso che nel passaggio dalla sperimentazione alla pratica clinica si possa assistere ad una naturale estensione dell'uso a categorie di pazienti come ad esempio quella degli anziani per le quali le evidenze sperimentali potrebbero non essere del tutto esaustive in termini di tollerabilità.

Nel periodo analizzato sono stati segnalati 262 eventi avversi con una netta prevalenza di segnalazioni provenienti dalla Unità Operativa di Ematologia, che potrebbe essere giustificata dal numero maggiore di pazienti arruolati. Il 74% degli eventi era riportato in scheda tecnica (noto) e la percentuale di gravità delle ADR analizzate è stata del 24%. Nel complesso, il 42% degli eventi risultavano non ancora guariti e questo risultato era sovrapponibile anche per le reazioni avverse gravi.

Il miglior profilo di tollerabilità sembra associato ai farmaci anti TNF- α , che sono riportati agli ultimi posti dell'elenco dei farmaci associati alle segnalazioni di reazioni avverse. Sebbene rituximab e infliximab risultavano essere i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni, la gravità delle ADR raggiungeva solo il 17% per rituximab e il 31% per infliximab. Inoltre circa il 50% delle reazioni avverse gravi segnalate per rituximab ed infliximab si concludeva rispettivamente con un miglioramento e con una risoluzione completa. Nell'analisi per SOC, le patologie delle cute e del tessuto sottocutaneo e i disturbi gastrointestinali sono stati di gran lunga i più frequenti, ma associati al vantaggio di essere eventi complessivamente non gravi.

I nostri dati mostrano pertanto un profilo di tollerabilità dei farmaci biologici accettabile, soprattutto in considerazione del fatto che il maggior numero di eventi segnalati era già noto in scheda tecnica e pertanto più facilmente gestibile dal medico.

Nonostante gli indiscussi vantaggi associati al costante monitoraggio dei farmaci biologici di cui i pazienti hanno potuto usufruire nel corso di quest'anno, lo studio è stato caratterizzato da alcuni limiti. Primo fra tutti, la scelta fatta di non arruolare pazienti che abbiano già utilizzato un farmaco biologico in passato ha permesso di esaminare un numero troppo limitato di soggetti rispetto al numero di pazienti in terapia biologica. Tale problematica si manifestava più frequentemente nell'arruolamento di pazienti

affetti da patologie reumatiche, dermatologiche e gastrointestinali per i quali la perdita di efficacia di un farmaco biologico si accompagna alla possibilità di passare (switch) ad un altro farmaco della stessa classe o con altro bersaglio molecolare. Pertanto, nel corso dell'anno oggetto dello studio, molti di questi pazienti avevano una storia pregressa di terapia biologica e solo pochi si affacciavano per la prima volta a tali farmaci. Inoltre, la durata troppo breve dello studio potrebbe rappresentare un limite alla possibilità di rilevare eventi avversi a lungo termine.

L'attuazione del progetto di "Farmacovigilanza attiva sui farmaci biologici" ha senza dubbio rappresentato un'importante svolta nella gestione del profilo di sicurezza di tali farmaci. Infatti, prima che il progetto prendesse corpo, le segnalazioni di reazioni avverse per i farmaci biologici erano pressoché inesistenti. La presenza costante del Farmacista nel reparto, ha inoltre consentito di instaurare un rapporto di fiducia con i pazienti arruolati ed ha contribuito a renderli consapevoli dell'importanza della segnalazione delle reazioni avverse.

Alla luce di quanto esposto, tenuto conto anche dei costi sostenuti per la terapia biologica, l'individuazione precoce delle reazioni avverse consentirebbe di intervenire tempestivamente allo scopo garantire una migliore gestione dei suddetti eventi e di contenere la spesa sanitaria.

Bibliografia

- [1] Trail L, Buoncompagni A, Ravelli A. Gli antagonisti del tumor necrosis factor nella terapia dell'artrite idiopatica giovanile. *Prospettive in Pediatria* 2003; 33: 51-7.
- [2] Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(4):212-25; quiz 1p following 225.
- [3] Pichler WJ. Adverse side effects to biological agents. *Allergy*. 2006; 61: 912-20.
- [4] Scherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8(6):411-26.
- [5] Vila AT, Puig L, Fernández-Figueras MT, et al. Adverse cutaneous reactions to anakinra in patients with rheumatoid arthritis: clinicopathological study of five patients. *Brit J Dermatol*. 2005; 153: 417-23.
- [6] Medicines under additional monitoring, EMA/244682/2013, 25 April 2013.
- [7] Smolen JS, Landeè R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying drug. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 964-75.
- [8] Caporali R, Conti F, Aliverini S, et al. Raccomandazioni per l'utilizzo di farmaci biologici nella gestione dei pazienti con artrite reumatoide. *Reumatismo*. 2012; 64: 7-16.
- [9] Gossec L, Smolen JS, Gajoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendation for the management of psoriasis arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 4-12.
- [10] Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982; 6: 46-51.
- [11] CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London, 18 November 2004 CHMP/EWP/2454/02.