

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 8 • Numero 2 • Giugno 2016

RASSEGNE

**Costo-efficacia della terapia con statine nella prevenzione
primaria delle malattie cardiovascolari**

**La prescrizione di antidiabetici nel paziente anziano:
trend prescrittivi**

**La lipemia postprandiale: dai risultati sperimentali
all'intervento terapeutico**

TAVOLA ROTONDA

**Innovazione Farmacologica e Sostenibilità
del nostro Servizio Sanitario Nazionale - Napoli, 2 maggio 2016**

RECENSIONI DALLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

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

Pubblicazione trimestrale

Volume 8 • Numero 2 • Giugno 2016

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Costo-efficacia della terapia con statine nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari** 5
Serena Petrelli, Manuela Casula, Elena Tragni
 - La prescrizione di antidiabetici nel paziente anziano: trend prescrittivi** 17
Daria Putignano, Francesca Guerriero, Valentina Orlando, Denise Fiorentino, Enrica Menditto
 - La lipemia postprandiale: dai risultati sperimentali all'intervento terapeutico** 24
Andrea Baragetti
- ▶ **TAVOLA ROTONDA**
 - ▶ **Innovazione Farmacologica e Sostenibilità del nostro Servizio Sanitario Nazionale Napoli, 2 maggio 2016** 36
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Sicurezza cardiovascolare dei Fans**
 - ▶ **Utilizzo di antibiotici in bambini con età inferiore ai due anni e rischio di obesità infantile**
 - ▶ **Trattamento precoce dell'epatite c: costo-utilità da una prospettiva italiana** 43
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** 49

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

EDITORIALE

Cari colleghi,

il secondo numero della rivista porta alla vostra attenzione tre argomenti attuali e interessanti.

Nella prima rassegna di Petrelli et al. vengono presentati e discussi i risultati dei più importanti studi sulla costo-efficacia della terapia con statine, effettuati su tipologie differenti di soggetti in prevenzione primaria e con diversi livelli di rischio cardiovascolare, un ambito in cui il ricorso alla terapia con statine è ancora discusso, anche in ottica di rimborso da parte del sistema sanitario, a causa del minor numero di evidenze disponibili e della scarsità di risorse.

Nella seconda rassegna, Putignano et al. affrontano la problematica della gestione della patologia diabetica negli anziani in un contesto complesso di multimorbilità e politerapie, rivedendo il ruolo delle singole molecole nella terapia in questa fascia d'età e descrivono il trend prescrittivo dei farmaci antidiabetici in Italia.

Nel terzo articolo Baragetti ripercorre le recenti scoperte relative al ruolo della lipemia post-prandiale nello sviluppo delle patologie cardiovascolari e le opzioni di trattamento, portando all'attenzione dei lettori l'importanza di studiare e conoscere il profilo lipidico post-prandiale di soggetti dislipidemici per impostare in modo appropriato la terapia ipolipemizzante.

In questo numero vengono inoltre pubblicati gli atti della Tavola rotonda tenutasi a Napoli in occasione dell'inaugurazione del Master di II Livello in Farmacovigilanza, Farmacoepidemiologia e Attività regolatorie della Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN).

Come di consueto, la rivista ospita le tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, svolto presso la IBSA Institute Biochimique SA (Svizzera), ha analizzato il servizio di Medical Literature Monitoring dell'EMA evidenziandone i punti di forza e gli eventuali benefici, ma anche i limiti e gli oneri per le attività di farmacovigilanza delle Aziende farmaceutiche. Il secondo lavoro, svolto presso la Novo Nordisk SpA (Roma), ha focalizzato l'attenzione sui Medication Error nella gestione della terapia antidiabetica e la loro rilevanza in termini di reazioni avverse, descrivendo anche alcune azioni intraprese dall'azienda in termini di modifiche del packaging e informazioni al paziente per minimizzare il rischio di errori.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano

Editor in Chief

COSTO-EFFICACIA DELLA TERAPIA CON STATINE NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cost-effectiveness of statins for primary prevention of cardiovascular diseases

Serena Petrelli, Manuela Casula, Elena Tragni

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

Keywords

Statins
Cost-efficacy
Cardiovascular prevention

Abstract

Cost-effectiveness analyses have generally found that statins are cost-effective in secondary prevention, since patients with established heart disease are at the greatest risk. However, it remains unclear whether statins are cost-effective when treating healthy patients without known cardiac disease.

Data clearly support the use of statins for primary prevention in high-risk individuals, in whom the strategy is cost-effective and the benefits exceed the risks, while the benefit in individuals at low or moderate risk is not certain. For primary prevention of cardiovascular disease, cost per quality adjusted life years is variable depending on the level of cardiovascular disease risk, age, and cost of statins. As statin incremental cost-effectiveness ratios improve as drug prices fall, from a cost perspective it will eventually become appropriate to treat very low-risk patients.

Introduzione

I dati supportano chiaramente l'utilizzo di statine per la prevenzione primaria in individui ad alto rischio, nei quali la strategia è costo-efficace e i benefici superano i rischi. Se la prevenzione primaria in individui a basso o moderato rischio sia utile non è invece certo.

Le malattie cardiovascolari sono la causa più comune di decesso in tutto il mondo. Insieme a ipertensione, fumo di sigaretta e diabete, l'ipercolesterolemia (associata anche a bassi livelli di colesterolo-HDL) è uno dei più importanti fattori di rischio indipendente per le malattie coronariche (*coronary heart disease*, CHD). Numerosi studi controllati vs placebo hanno dimostrato che le statine, farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipercolesterolemia, sono associate a una riduzione statisticamente significativa nel rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare (CV). Le statine sono anche generalmente ben tollerate e con un buon profilo di sicurezza, come sostenuto sia dagli esiti degli studi clinici che dai dati di sorveglianza post-marketing; sono stati segnalati casi di innalzamento dei livelli di creatinasi e di miopatia, mentre rabdomiolisi e epatotossicità sono rare. I risultati di questi studi sono da considerarsi però limitati a causa dell'esclusione di particolari sottogruppi di pazienti (in base all'età o a condizioni patologiche concomitanti); come risultato, l'efficacia del trattamento potrebbe essere inferiore quando le statine sono utilizzate in una popolazione non selezionata. Infine, oggi è necessario fare i conti con una questione difficilmente gestibile ma inevitabile, quale quella economica.

Gli studi di economia sanitaria confrontano i costi e i benefici di due o più programmi sanitari diversi (tra cui i farmaci) per fornire al decisore pubblico dati oggettivi, espliciti, su cui fondare le decisioni allocative [1]. Il principio fondamentale che sta alla base della valutazione economica dei programmi sanitari è di identificare e misurare simultaneamente i loro costi e i loro esiti. L'obiettivo è quello di valutare esiti di mortalità e/o morbilità, come il costo per anno di vita salvato (*Life Years Saved*, LYS) che può essere o meno aggiustato per la qualità della vita (*Quality Adjusted Life Years*, QALY).

Corrispondenza: Manuela Casula. Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: manuela.casula@guest.unimi.it

Conoscendo i costi (C) e l'efficacia (E) delle due alternative (trattamento sperimentale t, trattamento di controllo c), l'analisi comparativa può risolversi in una delle seguenti situazioni:

- 1) la terapia sperimentale è meno costosa e più efficace, quindi preferibile rispetto a quella di controllo (situazione di dominanza del trattamento);
- 2) la terapia sperimentale è più costosa e meno efficace, quindi da rifiutare rispetto al trattamento di controllo (situazione di dominanza del controllo);
- 3) la terapia sperimentale è più costosa ma anche più efficace, oppure è meno costosa ma anche meno efficace; l'assenza di dominanza di una delle due alternative rende necessaria la valutazione del rapporto incrementale.

Il Rapporto Incrementale di Costo Efficacia (ICER) è un rapporto che definisce i costi incrementali che devono essere sostenuti per una unità di efficacia addizionale conseguente al trattamento sperimentale:

Il trattamento è da considerarsi costo-efficace se il valore dell'ICER stimato è inferiore a quello di un valore soglia fissato come massimo riferimento accettabile in base a considerazioni di "disponibilità di pagare" a livello di decisore politico o di società. L'OMS ha stabilito un valore di costo-efficacia non accettabile quando $>3 \times \text{PIL}$ procapite, da valutare valori tra $1-3 \times \text{PIL}$ procapite e accettabile un valore inferiore a $1 \times \text{PIL}$ procapite [2]. In maniera analoga, il NICE ha stabilito come accettabili valori inferiori a 30.000 £, da valutare tra 30.000 e 60.000 £, non accettabili valori superiori a 60.000 £ [3]. Mentre il ricorso alle terapie ipolipemizzanti in soggetti che hanno già sperimentato un evento cardiovascolare è fortemente supportato da evidenze di vantaggi clinici ed economici, il crescente utilizzo delle statine in individui senza malattie CV ha sollevato alcune perplessità. In primo luogo, le evidenze suggeriscono come in prevenzione primaria le statine diminuiscano sostanzialmente la morbilità ma solo moderatamente riducano la mortalità cardiovascolare. In secondo luogo, l'utilizzo di statine a lungo termine potrebbe causare effetti avversi, come il diabete mellito. Terzo, la costo-efficacia di tale strategia non è chiara e deve essere bilanciata con il rischio di sovrastimare la popolazione che deve essere trattata. I trial clinici che hanno indagato le statine suggeriscono che la riduzione del rischio relativo di malattia cardiaca è costante, indipendentemente dal rischio globale di ogni paziente. Pertanto, il numero necessario da trattare (NNT) per evitare un evento è minore nei gruppi ad alto rischio: trattando 100 soggetti a basso rischio e 100 soggetti ad alto rischio CV si eviterà un maggior numero di eventi nel secondo gruppo che non nel primo. Di conseguenza, le terapie ipolipemizzanti per la prevenzione secondaria sono generalmente più costo-efficaci rispetto a quelle per la prevenzione primaria in quanto gli individui con malattie cardiovascolari sono a più alto rischio di eventi ricorrenti e dunque può essere maturato un maggior risparmio sui costi grazie agli eventi CV evitati ad un costo simile del trattamento.

Pazienti a diversi livelli di rischio cardiovascolare

I risultati di queste analisi mostrano che gli ICER migliorano all'aumentare del rischio CV globale e il trattamento con statine non sembra essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, nonostante il minor costo delle statine generiche.

Le analisi concordano inoltre nell'osservare valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini.

L'analisi di Greving et al. [4] ha utilizzato un modello di Markov per valutare il rapporto costo-efficacia delle statine a basso dosaggio per la prevenzione primaria delle malattie vascolari, incorporando i risultati dello studio JUPITER e valutando i QALY guadagnati, i costi (dal punto di vista dei pagatori del servizio sanitario) e gli ICER separatamente per uomini e donne di diverse età (tra 45 e 75 anni) e a diversi livelli di rischio CV a 10 anni ma senza una storia di malattia vascolare. Nell'analisi *base-case* condotta su uomini di 55 anni con rischio CV a 10 anni del 10% e un tasso di non aderenza ottenuto dai dati di letteratura (60% di aderenza dopo 1 anno, 45% dopo 2 anni, 40% dopo 3 anni e stabile negli anni successivi), il trattamento con statine ha portato a un guadagno medio di QALY da 8,80 a 8,82 oltre i 10 anni. Il trattamento con statine era associato a costi medi aggiuntivi di € 702 per persona. Il trattamento per 10 anni portava ad un ICER di € 35.000 per QALY guadagnato rispetto al non trattamento (**Tabella 1**). Il costo per QALY aumentava da circa € 5000 a € 125.000 quando il rischio CV a 10 anni variava dal 25% al 5%. Il trattamento con statine in uomini di 65 anni con un rischio CV del 10% portava ad un guadagno di QALY maggiore, da 8,15 a 8,18 in 10 anni ed era associato a un ICER pari a € 24.600 per QALY guadagnato. In generale, l'ICER migliorava all'aumentare del rischio CV (**Tabella 2**) e, a parità di rischio, diminuiva leggermente con l'aumentare dell'età. I benefici per la salute previsti erano leggermente inferiori nelle donne (**Tabella 1**), portando a ICER poco più elevati.

Tabella 1 QALY e costi del trattamento con statine vs non utilizzo in una coorte di uomini e donne olandesi di diverse età in un periodo di 10 anni.

Età (anni)	Rischio CV a 10 anni senza statine	Rischio CV a 10 anni con statine	QALY incrementali	Costi incrementali (€)	ICER (€/QALY)
UOMINI					
45	10,0%	8,6%	0,016	715	45.669
55	10,0%	8,6%	0,020	702	34.995
65	10,0%	8,7%	0,027	672	24.607
75	10,0%	8,7%	0,038	600	15.901
DONNE					
45	10,0%	8,6%	0,016	675	41.275
55	10,0%	8,6%	0,017	703	41.544
65	10,0%	8,7%	0,023	716	30.673
75	10,0%	8,7%	0,033	692	20.981

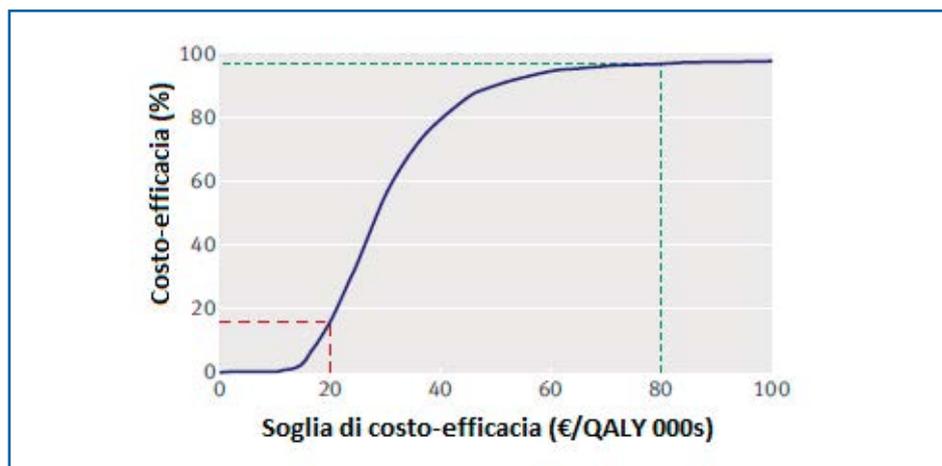
Tabella 2 QALY e costi del trattamento con statine vs non utilizzo in una coorte di uomini olandesi di 55 anni in un periodo di 10 anni, al variare del rischio CV.

Rischio CV a 10 anni senza statine	Rischio CV a 10 anni con statine	QALY incrementali	Costi incrementali (€)	ICER (€/QALY)
2,5%	2,1%	0,000	898	NA
5,0%	4,3%	0,007	832	125.544
7,5%	6,5%	0,013	767	57.442
10,0%	8,6%	0,020	702	34.995
15,0%	13,0%	0,033	574	17.158
20,0%	17,4%	0,047	448	9.572
25,0%	21,8%	0,060	324	5.395

NA non applicabile

L'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) su uomini di 55 anni con un rischio CV a 10 anni del 10% ha mostrato che, alla soglia di € 20.000 per QALY, la probabilità che il trattamento con statine fosse costo-efficace è del 16%, mentre c'era una probabilità del 97% che il trattamento fosse costo-efficace ad una soglia di € 80.000/QALY (Figura 1).

L'analisi di Prosser et al. [5] ha valutato invece come i rapporti di costo-efficacia delle terapie ipolipemizzanti variavano a seconda dei differenti fattori di rischio considerati. L'analisi *base-case* ha valutato uomini e donne dai 35 agli 84 anni con livelli di c-LDL ≥ 160 mg/dL, divisi in 240 sottogruppi di rischio a seconda dell'età (35-44 anni, 45-54 anni, 55-64 anni, 65-74 anni o 75-84 anni), del sesso e dell'assenza/presenza di 4 fattori di rischio per coronaropatia: stato di fumatore, pressione diastolica (<95 mmHg

Figura 1 Curva di accettabilità di costo-efficacia

o ≥ 95 mmHg), c-LDL (160-189 o ≥ 190 mg/dL) e c-HDL (< 35 , 35-49 o ≥ 95 mm/dL). L'analisi ha utilizzato un orizzonte temporale di 30 anni e la prospettiva della società. Sono stati valutati gli ICER per diversi interventi: regime dietetico, terapia con statine o non trattamento. L'ICER del regime dietetico, comparato al non trattamento, era generalmente inferiore a \$ 100.000/QALY per uomini e donne con più di un fattore di rischio (eccetto per alcune donne con età < 45 anni). Gli ICER della terapia con statine variavano a seconda del sottogruppo considerato, da \$ 54.000/QALY a 420.000/QALY per gli uomini e da \$ 62.000/QALY a \$ 1.400.000/QALY per le donne (**Tabella 3**), ed erano più elevati di \$ 100.000/QALY per molti sottogruppi di rischio considerati.

Tabella 3 Costo-efficacia della prevenzione primaria con statine negli uomini e nelle donne in funzione della presenza/assenza di alcuni fattori di rischio.

Colesterolo-LDL, mg/dL	Pressione diastolica, mmHg	Stato di fumatore	Colesterolo-HDL, mg/dL	Costo-efficacia (\$/QALY)				
				35-44 anni	45-54 anni	55-64 anni	65-74 anni	75-84 anni
UOMINI								
160-189	<95	no	35-49	390.000	220.000	170.000	160.000	180.000
	≥ 95	sì	<35	100.000	110.000	110.000	88.000	95.000
DONNE								
160-189	<95	no	35-49	960.000	360.000	220.000	170.000	180.000
	≥ 95	sì	<35	220.000	170.000	150.000	88.000	94.000

In generale, l'ICER migliorava all'aumentare del numero dei fattori di rischio (considerando che alcuni, come la pressione diastolica e i livelli di c-HDL avevano un impatto maggiore rispetto ad altri) e dell'età, mentre era mediamente più elevato per le donne rispetto agli uomini. Alla soglia di costo-efficacia di \$ 50.000/QALY la prevenzione primaria con statine era costo-efficace per 62 dei 240 sottogruppi considerati; in particolare, non era costo-efficace per le donne sotto i 55 anni e per la maggior parte delle donne oltre i 55 anni ma con meno di tre fattori di rischio.

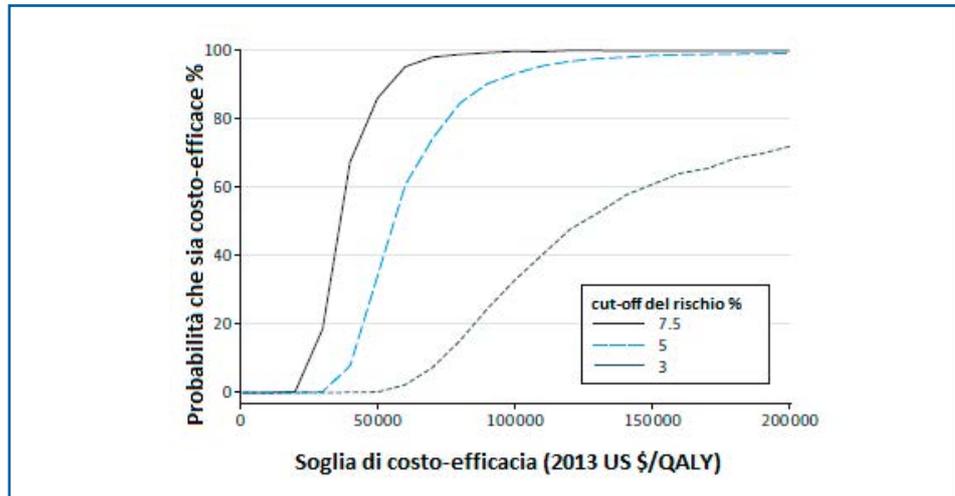
In un'analisi condotta da Pandya et al. [6] è stato valutato il rapporto di costo-efficacia di vari cut-off di rischio CV [7] a 10 anni che potrebbero essere utilizzati nella scelta dell'inizio del trattamento con statine, utilizzando un modello di microsimulazione, includendo l'orizzonte temporale di vita, la prospettiva della società statunitense e un tasso di sconto del 3% per i costi e risultati di salute. Nel modello, gli individui ipotetici appartenenti a una popolazione rappresentativa degli Stati Uniti di età compresa tra i 40 e i 75 anni hanno ricevuto il trattamento con statine e sono stati valutati gli eventi CV evitati e i costi incrementali per QALY guadagnato con 12 variazioni delle linee guida ACC/AHA. Nello scenario *base-case*, il cut off del rischio del 7,5% che porterebbe a trattare con le statine il 48% degli adulti, comportava un ICER di \$ 37.000/QALY rispetto a un cut-off del 10%, inferiore alle soglie di costo-efficacia comunemente utilizzate di \$ 50.000 a \$ 150.000 per QALY [8]. Cut-off più bassi, del 4% (61% degli adulti trattati) e del 3% (67% degli adulti trattati) comportavano rispettivamente ICER di \$ 81.000/QALY e di \$ 140.000/QALY, valori che possono essere considerati ottimali utilizzando soglie di costo-efficacia di \$ 100.000/QALY o \$ 150.000/QALY, rispettivamente [9, 10]. Il cut-off del 2% non era costo-efficace in quanto l'ICER era pari a \$ 830.000/QALY (**Tabella 4**).

Tabella 4 Analisi base-case: eventi CV, aspettativa di vita, QALY, costi, ICER.

ACC/AHA cut-off del rischio, %	Adulti idonei al trattamento	QALY	Costi, US\$	ICER (US\$/QALY)
$\geq 15,0$	39%	17,309	22.109	24.000/QALY
$\geq 10,0$	44%	17,320	22.455	30.000/QALY
$\geq 7,5$	48%	17,327	22.696	37.000/QALY
$\geq 5,0$	57%	17,333	23.039	57.000/QALY
$\geq 4,0$	61%	17,335	23.200	81.000/QALY
$\geq 3,0$	67%	17,336	23.406	140.000/QALY
$\geq 2,0$	75%	17,337	23.656	830.000/QALY

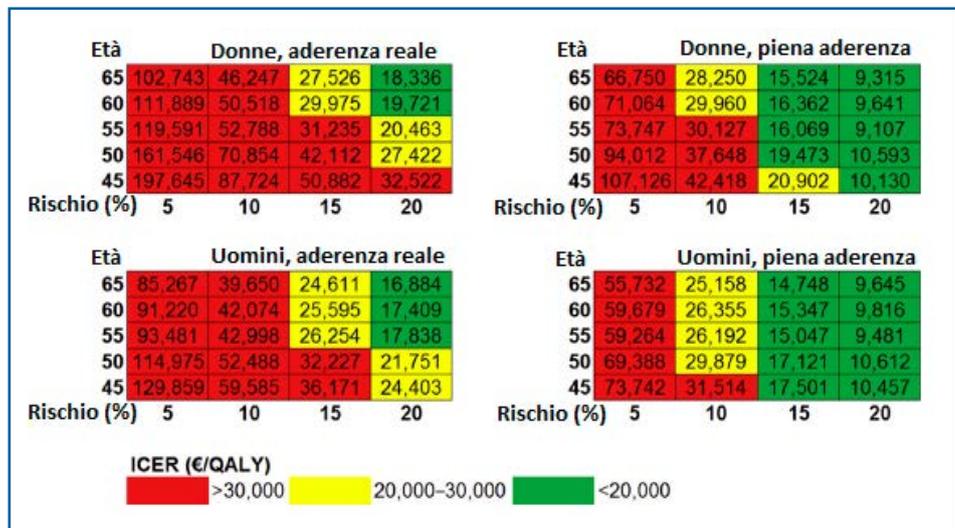
I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica mostravano che il cut-off del rischio usato nelle linee guida ACC/AHA era ottimale al 52% usando una soglia di costo-efficacia di \$ 50.000/QALY, mentre vi era una possibilità superiore al 99% che il cut-off ottimale fosse $\leq 7,5\%$ usando la soglia più comune di costo-efficacia di \$ 100.000/QALY (Figura 2).

Figura 2 Curva di accettabilità di costo-efficacia per diversi cut-off del rischio



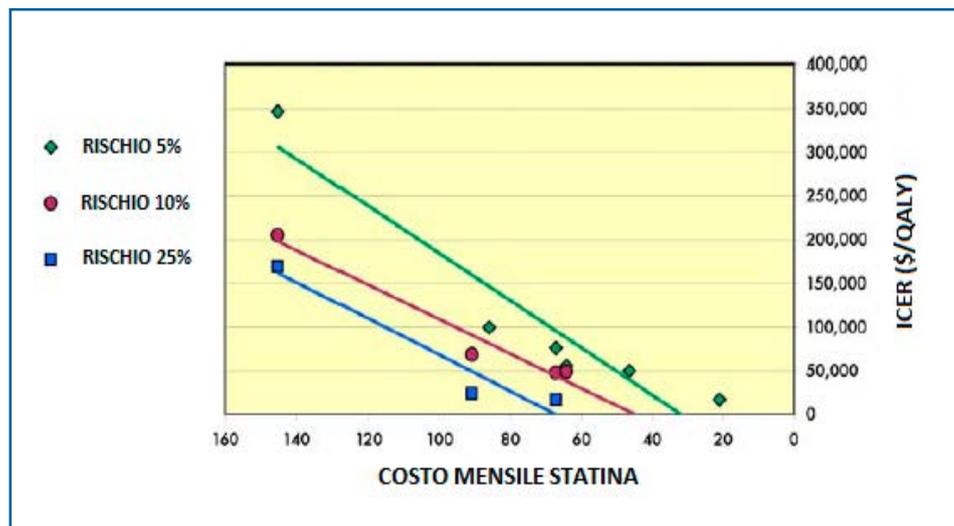
Un'analisi finlandese condotta da Aarnio et al. [11] ha invece valutato la costo-efficacia del trattamento con statine per la prevenzione primaria di CHD considerando l'aderenza alla terapia rilevata nel mondo reale. È stato applicato un modello di costo-efficacia con la prospettiva della società per stimare i costi a 10 anni e i QALY associati al trattamento con statine o al non trattamento, valutando separatamente ipotetiche coorti di uomini e donne finlandesi di diversa età (45, 50, 55, 60 e 65 anni) inizialmente senza CHD e con diversi livelli di rischio CHD a 10 anni. La costo-efficacia è stata valutata sia in condizioni di piena aderenza che in condizioni di aderenza reale, misurata come proporzione di giorni coperti dal farmaco (PDC; piena aderenza: PDC 100%, buona aderenza: PDC $\geq 80\%$, aderenza moderata: PDC 40-80%, aderenza scarsa: PDC $< 40\%$). Alla soglia di costo-efficacia di € 20.000 per QALY guadagnato, il trattamento con statine nello scenario di aderenza del mondo reale appariva costo-efficace tra i gruppi più anziani con un rischio CHD a 10 anni fino al 20% e non era costo-efficace nei gruppi più giovani, anche agli alti livelli di rischio testati in questo studio. Al contrario un trattamento con piena aderenza era costo-efficace per quasi tutti i gruppi di pazienti con un rischio CHD a 10 anni di almeno il 15% (Figura 3).

Figura 3 ICER per età e gruppi di rischio differenti a seconda del sesso e dell'aderenza



Al fine di comparare i risultati talvolta contrastanti degli studi di costo-efficacia, è stata condotta da Mitchell et al. una revisione sistematica su 4 studi che avevano riportato conclusioni contrastanti [12]. Una volta controllati i diversi livelli di rischio utilizzati, si è osservato come a guidare la costo-efficacia delle statine fosse il prezzo: meno costosa era la statina, più basso era l'ICER associato. Inoltre il trattamento di gruppi a basso rischio diveniva costo-efficace qualora le statine erano meno costose; usando la soglia di costo-efficacia di \$ 50.000/QALY, il trattamento di pazienti ad alto rischio a 10 anni era costo-efficace anche a prezzi più alti rispetto a quanto osservato per i pazienti a basso rischio. Inoltre diventava costo-efficace trattare pazienti con un rischio del 10% se il prezzo delle statine era sotto i \$ 843,27 per anno (circa \$ 70 al mese) e anche pazienti con un rischio del 5% al prezzo sotto i \$ 604,72 all'anno (\$ 50 euro al mese) (Figura 4).

Figura 4 Variazioni di ICER a seconda del costo mensile delle statine per pazienti a specifici livelli di rischio



Negli studi descritti è possibile notare come l'ICER migliori all'aumentare del rischio CV globale: il trattamento con statine non sembra dunque essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, nonostante il basso costo delle statine generiche, tenendo anche conto della possibile non aderenza. Inoltre, gli studi concordano nell'osservare un miglioramento di ICER all'aumentare dell'età e valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini. L'analisi di Prosser [5] ha confermato come la prevenzione primaria potrebbe non essere costo-efficace nei giovani uomini e nelle donne con pochi fattori di rischio.

Nella review di Mitchell [12] è stata invece riscontrata una forte interazione tra il prezzo delle statine e l'ICER, portando quindi a considerare il prezzo del farmaco come il determinante principale della costo-efficacia delle statine all'interno di un determinato gruppo di rischio. Con l'introduzione delle statine generiche sul mercato e il diminuire dei prezzi l'ICER migliora, quindi potrebbe risultare appropriato trattare pazienti anche a rischio molto basso.

Le conclusioni sono differenti da quelle di Greving [4] che aveva riscontrato una ridotta costo-efficacia anche assumendo un basso costo delle statine: Greving aveva considerato un'elevata non aderenza nello studio e una disutilità dovuta all'assunzione giornaliera della compressa, stimando costi e benefici in un periodo di 10 anni rispetto all'orizzonte temporale più lungo considerato nella revisione americana, tutti fattori che riducevano la costo-efficacia nelle analisi di sensibilità.

Era stata infatti considerata un'aderenza dopo il terzo anno pari al 60%, mentre nella review americana solo uno studio aveva incluso l'aderenza nel modello, e gli altri tre avevano assunto una aderenza pari al 95-100%, risultando in una costo-efficacia più favorevole.

Appare quindi evidente, come sottolineato anche dall'analisi di Aarnio [11], che l'aderenza ha un forte impatto sulla costo-efficacia, sottolineando l'importanza di migliorare l'aderenza tra i pazienti per ottenere pieni benefici dalle statine.

Pazienti anziani

La correlazione colesterolemia-rischio CV è più evidente tra 40 e 70 anni ed il peso del colesterolo tende a diminuire con l'età più avanzate. Oltre i 75 anni, i pochi dati disponibili non confermano che la riduzione della colesterolemia produca gli stessi benefici che nella fascia di età 40-70 anni e, in prevenzione primaria, l'utilità di un trattamento con statine negli over 75 è dubbia.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che la dislipidemia è spesso sotto diagnosticata e sotto trattata nella popolazione anziana [13], probabilmente come risultato di una scarsità di dati che riguardano i benefici del trattamento nel ritardare la progressione della malattia aterosclerotica, le preoccupazioni per un maggiore rischio di eventi avversi o di interazioni tra farmaci e dubbi riguardanti la costo-efficacia della terapia ipolipemizzante; questo è stato descritto come un paradosso in quanto gli anziani sono a maggior rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare correlate alla dislipidemia, ma sono trattati in modo sub ottimale. Le linee guida ACC/AHA [7] hanno fornito limitate raccomandazioni negli adulti di 75 anni o più, così come le linee guida europee [14], dove le carte del rischio includono solo individui tra i 40 e i 65 anni, suggerendo che condizioni di comorbilità, sicurezza e priorità di cura devono essere tenute in considerazione dal medico curante nelle decisioni.

In un'analisi condotta da Odden et al. [15] sono stati valutati i benefici e la costo-efficacia della statine in soggetti americani tra i 75 e i 94 anni d'età senza storia di eventi CV in un orizzonte temporale di 10 anni, con la prospettiva del sistema sanitario. Utilizzando il *Cardiovascular Disease Policy Model* (CVDPM), un modello di Markov, è stata condotta una simulazione per paragonare gli effetti della prevenzione primaria utilizzando tre cut off di colesterolo LDL: 190 mg/dL, 160 mg/dL e 130 mg/dL. È stato stimato che nel 2014 19 milioni di adulti negli Stati Uniti avessero età compresa tra 75 e 94 anni; di questi, il 30% aveva una malattia cardiovascolare. Nei successivi 10 anni, ai tassi attuali di utilizzo di statine, questa popolazione svilupperebbe 2,5 milioni di infarti del miocardio e 3,1 milioni di decessi per malattia coronarica, comportando costi per malattie cardiovascolari pari a \$ 881.000.000.000. Se tutti gli adulti di età compresa tra 75 e 94 anni con una storia di malattia cardiovascolare che non stiano attualmente utilizzando una statina venissero trattati con una statina nei successivi 10 anni, i costi sociali della malattia cardiovascolare dovrebbero diminuire di circa \$ 14 miliardi. L'aggiunta di una statina negli anziani non attualmente trattati e con un livello di c-LDL ≥ 190 mg/dL comporterebbe un risparmio di costi, ma avrebbe un impatto minimo sulla prevenzione di decessi per infarti del miocardio e CHD nella popolazione generale perché questo gruppo a rischio comprende una piccola percentuale della popolazione. Anche diminuendo la soglia di trattamento del c-LDL a 160 mg/dL si avrebbe un risparmio di costi; comportando il trattamento di un maggior numero di soggetti, il numero di eventi prevenuti aumenterebbe di conseguenza. A una soglia di 130 mg/dL, più di 3 milioni di anziani attualmente non trattati riceverebbero statine per la prevenzione primaria, e questa strategia impedirebbe 56.000 decessi per infarti del miocardio e 36.000 per malattia coronarica permettendo di risparmiare 108.000 anni di vita aggiustati per la disabilità (DALY) ad un ICER di \$ 5000 per DALY rispetto alla soglia di 160 mg/dL. Il trattamento di tutti i soggetti in questa fascia d'età comporterebbe 8 milioni di utilizzatori aggiuntivi ed eviterebbe 105.000 infarti (4,3%) e 68.000 (2,3%) morti per malattia coronarica, ad un costo incrementale di \$ 25.200 per DALY (Tabella 5).

Tabella 5 Costo efficacia di strategie multiple per l'uso di statine negli adulti americani dal 2014 al 2023.

Strategia di trattamento	Costi totali, milioni di \$	Costi CV, milioni di \$	ICER, \$
Situazione attuale	4.351.900	880.900	–
Prevenzione secondaria ottimale rispetto alla situazione attuale	4.346.200	866.900	Cost-saving
PREVENZIONE PRIMARIA			
C-LDL ≥ 190 mg/dL	4.346.000	866.100	Cost-saving
C-LDL ≥ 160 mg/dL	4.345.900	862.400	Cost-saving
C-LDL ≥ 130 mg/dL	4.346.200	861.600	5.300
Tutti	4.348.500	856.900	25.200

Se le statine non avessero alcun impatto sulla limitazione funzionale o sul deterioramento cognitivo, tutte le strategie di prevenzione primaria sarebbero costo-efficaci. I risultati dell'analisi di sensibilità hanno mostrato infatti come un aumento del rischio

di limitazione funzionale o di decadimento cognitivo potrebbe contrastare i benefici cardiovascolari.

Un'altra analisi condotta a Singapore [16] ha utilizzato un modello di Markov per valutare i costi, calcolati in dollari di Singapore, SGD (1 SGD = 0,76225 dollari americani, USD, aggiornato a dicembre 2014), i QALY e gli ICER del trattamento con statine in adulti oltre i 65 anni senza storia di ictus o infarto miocardico, dalla prospettiva del sistema sanitario, con un orizzonte temporale che copriva tutto l'arco della vita e con costi ed esiti scontati del 3%. Nell'analisi *base-case* il trattamento con statine preveniva 4 casi di infarto miocardico e 8 ictus ogni mille sessantacinquenni sani nell'arco della vita ed era associato a costi aggiuntivi pari a SGD 11.314 e a un guadagno di QALY di 0,26 per persona, con un ICER pari a SGD 43.925 (USD 33.495) per QALY guadagnato rispetto al non trattamento. Il sesso femminile, come è possibile osservare dalla **Tabella 6**, era associato a ICER e costi più elevati a causa del rischio CV inferiore: mentre in un uomo di 65 anni il trattamento con statine comportava costi aggiuntivi di SGD 10.210 e un guadagno medio di QALY di 0,28 durante tutto l'arco della vita, portando ad un ICER di SGD 36.633 (USD 27.935) per QALY guadagnato, una donna della stessa età sosteneva costi pari a SGD 12.380 insieme a un guadagno di QALY in media più basso di 0,24, con un ICER di SGD 52.534 (USD 40.060) per QALY guadagnato. L'ICER variava anche a seconda dell'età, in particolare era più alto tra i più giovani, anche quando l'orizzonte temporale veniva fissato a 10 anni. Indipendentemente dall'età e dal sesso, gli ICER erano più elevati quando l'orizzonte temporale era ridotto a 10 anni; il trattamento con statine di uomini e donne era associato con un più alto ICER, pari a SGD 219.313 (USD 167.237) per i sessantacinquenni e di SGD 67.353 (USD 51.360) per i settantacinquenni, e considerando la soglia di costo-efficacia pari a SGD 65.000 il trattamento non può essere considerato costo-efficace.

Tabella 6 Risultati dell'analisi di costo-efficacia (orizzonte temporale: tutta la durata della vita) per sesso e età.

	Costi (SGD)			QALY			ICER (SGD/QALY)
	Senza statine	Con statine	Costi incrementali	Senza statine	Con statine	QALY guadagnati	
TOTALE							
65 anni	13.165	24.479	11.314	13,62	13,88	0,26	43.925
75 anni	11.636	19.017	7.381	9,26	9,50	0,24	30.521
85 anni	6.171	10.515	4.344	5,28	5,43	0,15	28.846
MASCHI							
65 anni	14.344	24.554	10.210	12,65	12,93	0,28	36.633
75 anni	12.095	18.696	6.601	8,50	8,76	0,25	26.054
85 anni	5.972	9.993	4.021	4,92	5,08	0,16	25.717
FEMMINE							
65 anni	11.899	24.279	12.380	14,45	14,68	0,24	52.534
75 anni	11.207	19.215	8.007	9,82	10,05	0,23	34.380
85 anni	6.284	10.775	4.490	5,45	5,60	0,15	30.031

L'analisi di sensibilità probabilistica ha dimostrato che la probabilità che il trattamento con statine fosse costo-efficace era del 72% alla soglia di *willingness to pay* di SGD 65.000 (USD 49.546) per QALY guadagnato.

I risultati dell'analisi di Singapore [16] sono coerenti con quelli americani [15], quindi le statine sono costo-efficaci per la prevenzione primaria in adulti oltre i 75 anni, comportando anche un risparmio in alcuni sottogruppi ad alto rischio. È necessario però considerare che un piccolo aumento degli effetti avversi potrebbe annullare i benefici CV e quindi occorrono ulteriori dati sui rischi e benefici per fornire informazioni utili per il processo decisionale.

Pazienti con diabete mellito

I pazienti con diabete di tipo 2 hanno un elevato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Il beneficio nell'utilizzo delle statine nei diabetici è stato dimostrato in numerosi studi clinici controllati e randomizzati, incluso lo studio CARDS [17]. Ba-

I pazienti affetti da diabete mellito presentano un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari, che rappresentano la più importante causa di morbilità e mortalità in questo gruppo della popolazione. Nel diabetico le anomalie lipidiche dovrebbero essere identificate e trattate come parte del trattamento antidiabetico complessivo, al fine di prevenire la malattia cardiovascolare.

sandosi sui dati di questo studio, la costo-efficacia di atorvastatina 10 mg nei pazienti con diabete di tipo 2 è stata dimostrata in molti Paesi, tra cui UK [18], Francia [19], Stati Uniti [20] e Belgio [21].

Nell'analisi condotta in Belgio da Annemans et al. [21] è stato utilizzato un modello di Markov per simulare il rischio di eventi CV e di morte in pazienti diabetici senza storia di malattie CV considerati nello studio belga OCAPI, *Belgian Optimize Cardiovascular Prevention in Diabetes* [22]: pazienti con età media di 64 anni, per il 51% donne, a cui era stato diagnosticato il diabete da una media di 12 anni, per il 13% fumatori, con pressione sistolica media di 137,5 mmHg, colesterolo totale di 190 mg/dL e c-HDL pari a 50 mg/dL. La prospettiva adottata per il calcolo dei costi, valutati all'anno 2009 con uno sconto del 3%, è stata quella dei pagatori della sanità pubblica, mentre l'aderenza al trattamento con atorvastatina è stata fissata al 94%, con un calo annuo del 6% fino al quarto anno, quando l'aderenza rimaneva costante intorno al 78%. Per coerenza con le linee guida belga per le valutazioni farmaco-economiche, è stato considerato un orizzonte temporale di 25 anni, che sulla base dell'età media di 64 anni dei soggetti considerati, è vicino all'intera prospettiva di vita, presentando anche i risultati a 5 anni, periodo abbastanza simile alla durata dello studio CARDS [17] di 3,9 anni. In un orizzonte temporale di 5 anni il trattamento con atorvastatina 10 mg produceva 0,4 QALY e portava a una riduzione del 35% degli eventi CHD. Entro lo stesso periodo, è stata riscontrata una riduzione del 36% di ictus. Per questo miglioramento, i costi sanitari totali diretti erano più alti di € 389 nel gruppo trattato con atorvastatina rispetto a quello non trattato, mentre in un orizzonte temporale di 25 anni, vi era un risparmio di € 195. Inoltre, il trattamento con atorvastatina era associato con un beneficio di 0,10 *Disease Free Life Year* (DFLY) ed era costo-efficace con un aumento dei costi di € 3833 per DFLY guadagnato e di € 16.681 per QALY guadagnato, mentre a 25 anni il trattamento con atorvastatina risultava essere *cost-saving* (Tabella 7).

Tabella 7 Risultati dell'analisi base-case in pazienti con diabete di tipo 2.

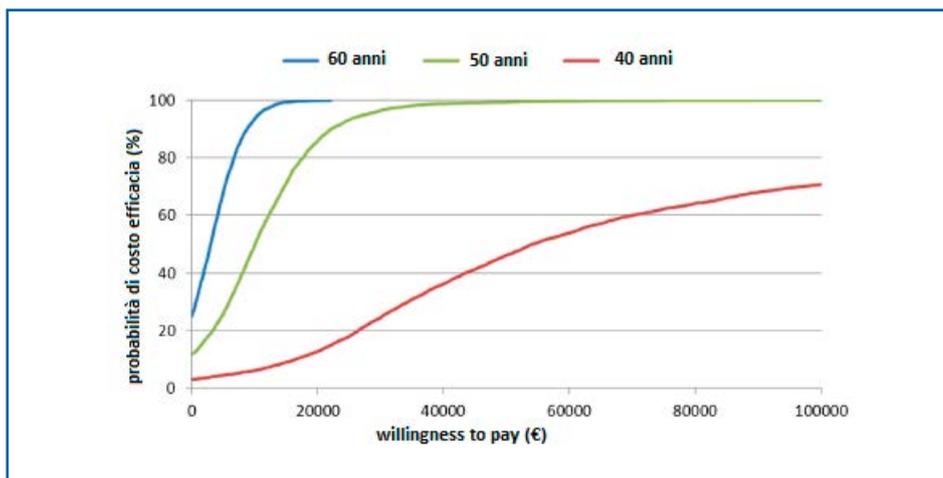
	Risultati a 5 anni	Risultati a 25 anni
EFFICACIA ATORVASTATINA VS NON TRATTAMENTO		
Evento/paziente incrementale	-0,04 (0,08 vs 0,12)	-0,06 (0,33 vs 0,39)
DFLY/paziente incrementale	+0,10 (4,49 vs 4,39)	+1,44 (11,83 vs 10,39)
LY/paziente incrementale	+0,02 (4,63 vs 4,61)	+0,45 (14,58 vs 14,13)
QALY/paziente incrementale	+0,02 (3,51 vs 3,49)	+0,40 (10,71 vs 10,30)
COSTI		
Costo/paziente incrementale	+€ 389(€ 1598 vs € 1209)	-€ 195(€ 9164 vs € 9359)
ICER		
Costo/evento incrementale	€ 8.935	Cost-saving
Costo/DFLY incrementale	€ 3.833	Cost-saving
Costo/LY incrementale	€ 16.981	Cost-saving
Costo/QALY incrementale	€ 16.681	Cost-saving

I risultati dell'analisi PSA sono stati riassunti in una curva di accettabilità che mostrava come alla soglia di € 30.000/QALY atorvastatina 10 mg aveva una probabilità del 98% di essere costo-efficace in un orizzonte temporale di 25 anni.

Anche le altre analisi farmaco-economiche basate sullo studio CARDS hanno dimostrato una costo-efficacia vantaggiosa nell'uso di atorvastatina 10 mg in pazienti con diabete di tipo 2, ma sono da considerarsi limitate in quanto hanno fatto uso di dati provenienti dallo stesso trial clinico che includeva un ristretto campione di pazienti con alti livelli di aderenza, senza porre l'attenzione al livello di rischio a cui il trattamento diviene costo-efficace. L'obiettivo di uno studio condotto nei Paesi Bassi da de Vries et al. [23] è stato quindi quello di determinare se il trattamento con statine per la prevenzione primaria nel diabete di tipo 2 di nuova diagnosi, spesso in pazienti di giovane età e quindi a basso rischio CV, sia costo-efficace, considerando la scarsa aderenza, il rischio basale e l'età, utilizzando un modello di Markov con un orizzonte temporale di 10 anni. Il rischio CV basale a 10 anni è stato stimato in una popolazione

di pazienti olandesi, identificati nel *Groningen Initiative to Analyse Type 2 Diabetes* (GIANNT), utilizzando il calcolatore di rischio del *Prospective Diabetes Study* del Regno Unito, in particolare in 4683 pazienti, con un'età media di 61 anni, per il 51% donne con livelli medi di emoglobina glicata pari a 6,7%, pressione sistolica di 140 mmHg e rapporto lipidico pari a 5 (colesterolo totale/c-HDL); il 18% dei pazienti erano fumatori e l'1,6% aveva fibrillazione atriale. L'aderenza alle statine è stata ricavata da dati del mondo reale dal database farmaceutico IADB.nl e misurata come giorni coperti dal farmaco o PDC (81% durante il primo anno di utilizzo delle statine, 77% nel secondo anno e 75% nel terzo anno). Per un paziente di 60 anni (*base-case*) il trattamento con statine era altamente costo-efficace, pari a € 2.245 per QALY e il rapporto favorevole era robusto nelle analisi di sensibilità. Differenze di età e di rischio CV a 10 anni comportavano notevoli differenze di costo-efficacia da circa € 100.000 per QALY a una situazione di risparmio: trattare tutti i pazienti con diabete di tipo 2 per la prevenzione primaria di eventi CV e cerebrovascolari più giovani dei 45 anni non era conveniente, con il costo di € 57.243 per QALY; trattare tutti i pazienti tra i 45 e i 55 anni alla diagnosi di diabete era costo-efficace, con un costo di € 8.295 per QALY, tranne quando il rischio di eventi CHD a 10 anni era inferiore al 6%; trattare tutti i pazienti tra i 55 e i 65 anni comportava costi aggiuntivi di € 2480 per QALY ed era quindi costo-efficace. L'analisi PSA ha invece mostrato come la probabilità che il trattamento con statine fosse costo-efficace in pazienti con una media di 60 anni era pari al 100% utilizzando una soglia di € 20.000 per QALY. Considerando i pazienti con una media di 40 anni, l'analisi mostrava che con la soglia di € 20.000 per QALY, la probabilità che il trattamento fosse costo-efficace è inferiore al 15% (**Figura 5**).

Figura 5 Curva di accettabilità dall'analisi di sensibilità probabilistica



In conclusione, il trattamento con statine per la prevenzione primaria CV nei pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2 intorno ai 60 anni è costo-efficace, come indicato anche nelle altre analisi farmaco-economiche, nonostante la scarsa aderenza osservata nella pratica attuale, ma la probabilità che il trattamento sia costo-efficace nei soggetti di 40 anni è inferiore al 15%; l'efficacia del trattamento potrebbe quindi essere aumentata limitandosi a pazienti con un rischio CV relativamente più elevato e di età maggiore.

Conclusioni

Mentre è chiaramente accettato il ruolo delle statine nella prevenzione secondaria degli eventi CV e la loro costo-efficacia, diversi e in continua evoluzione sono i pareri riguardo l'indicazione all'uso di questi farmaci nella prevenzione primaria. La prevenzione primaria di CHD è probabilmente più costosa perché il rischio globale cardiovascolare di un individuo è di solito inferiore rispetto a quello di individui trattati in prevenzione secondaria. I risultati di queste analisi mostrano che gli ICER migliorano all'aumentare del rischio CV globale (per esempio in pazienti diabetici) e il trattamento con statine non sembra essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popola-

I risultati delle analisi mostrano che gli ICER migliorano all'aumentare del rischio CV globale (per esempio in pazienti diabetici o con patologia renale cronica) e il trattamento con statine non sembra essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, nonostante il basso costo delle statine generiche.

zioni a basso rischio, nonostante il minor costo delle statine generiche. Le analisi concordano inoltre nell'osservare valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini. Se le statine non avessero alcun impatto sulla limitazione funzionale o sul deterioramento cognitivo, tutte le strategie di prevenzione primaria sarebbero costo-eficaci anche in adulti oltre i 75 anni, comportando anche un risparmio in alcuni sottogruppi ad alto rischio; è necessario però considerare che un piccolo aumento degli effetti avversi potrebbe annullare i benefici CV e occorrono quindi ulteriori dati sui rischi e benefici per gli anziani per fornire informazioni utili per il processo decisionale.

Tutte le analisi sono sensibili al costo delle statine, portando quindi a considerare il prezzo del farmaco come il determinante principale della costo-eficacia delle statine: i risultati delle analisi devono quindi essere rivisti alla luce di ogni significativo cambiamento di prezzo delle statine. Se le soglie per il trattamento raccomandate nelle diverse linee guida rimanessero invariate, qualsiasi riduzione nel prezzo delle statine comporterebbe una riduzione dei costi per i sistemi sanitari di ogni Paese, e migliorando la costo-eficacia alcuni gruppi di età diverrebbero idonei al trattamento con statine. Va ricordato però che le analisi non prendono in considerazione i costi per l'identificazione e lo screening della popolazione interessata; in prevenzione primaria, con l'aumentare della popolazione idonea al trattamento, il numero di pazienti richiedente un monitoraggio regolare è in continua espansione, portando richieste supplementari per gli ambulatori, con conseguenti costi aggiuntivi.

La costo-eficacia del trattamento con statine per soggetti a basso rischio solleva quindi le maggiori incertezze, tra cui la probabile assunzione di farmaci per tutta la vita da parte di pazienti asintomatici che potrebbe portare problemi di aderenza e continuità, in particolare dei pazienti più giovani. Uno dei principali limiti delle analisi è l'esigenza di estrapolare i risultati ben oltre il periodo di durata dei trial clinici; questo periodo sarà più lungo per i pazienti più giovani e quindi i risultati per le fasce di età più basse sono soggetti a maggiore incertezza. Inoltre, le analisi in prevenzione primaria estrapolano i risultati di efficacia da popolazioni ad alto rischio a popolazioni a rischio molto più basso e devono essere trattati con cautela.

Un'altra limitazione è la questione della possibilità di generalizzare i risultati degli studi controllati randomizzati alla pratica clinica, in quanto l'efficacia delle statine potrebbe essere inferiore a causa della minor aderenza alla terapia e delle discontinuità; è stato infatti osservato che l'aderenza ha un forte impatto sulla costo-eficacia soprattutto considerando popolazioni a basso rischio che non presentano sintomi di CHD che dovrebbero assumere la terapia per tutto l'arco della loro vita e sottolineando l'importanza di migliorarla tra i pazienti per ottenere pieni benefici dalle statine.

Sono però analisi fondamentali per l'industria farmaceutica che incorpora la ricerca farmacoeconomica nel processo di sviluppo dei farmaci dall'esordio, al fine di prevenire lo spreco di risorse e reindirizzarle verso aree socialmente più desiderabili e commercialmente più vitali, nella fase di determinazione del prezzo, fino alla fase in cui si intraprende la sorveglianza post-marketing e dove l'attenzione si sposta sulla prescrizione e l'utilizzazione razionali, con l'obiettivo complessivo di assicurare l'uso il più possibile efficace di risorse limitate. Inoltre criteri di economia sanitaria vengono tenuti presente quando l'Autorità pubblica stabilisce gli interventi in tema di concedibilità di interventi terapeutici, diagnostici e riabilitativi, il budget di spesa da distribuire in ambito territoriale e gli stanziamenti per la ricerca in campo sanitario.

Bibliografia

- [1] Drummond MF and Drummond MFMteeohcp, *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford medical publications. 2005, Oxford; New York: Oxford University Press. xv, 379 p.
- [2] Marseille E, Larson B, Kazi DS, et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bulletin of the World Health Organization* 2015; 93: 118-124.
- [2] McCabe C, Claxton K and Culyer AJ, The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *PharmacoEconomics* 2008; 26: 733-744.
- [4] Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, et al. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *Bmj* 2011; 342: d1672.
- [5] Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al., Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Annals of internal medicine* 2000; 132: 769-779.
- [6] Pandya A, Sy S, Cho S, et al., Cost-effectiveness of 10-Year Risk Thresholds for Initiation of Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Jama* 2015; 314: 142-150.

- [7] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl. 2): S1-45.
- [8] Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 796-797.
- [9] Hunink MGM, *Decision making in health and medicine: integrating evidence and values*. 2001, Cambridge ; New York, NY: Cambridge University Press. xvi, 388 p.
- [10] Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al., Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996; 276: 1253-1258.
- [11] Aarnio E, Korhonen MJ, Huupponen R, et al. Cost-effectiveness of statin treatment for primary prevention in conditions of real-world adherence—estimates from the Finnish prescription register. *Atherosclerosis* 2015; 239: 240-247.
- [12] Mitchell AP and Simpson RJ, Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC research notes* 2012; 5: 373.
- [13] Low incidence of assessment and modification of risk factors in acute care patients at high risk for cardiovascular events, particularly among females and the elderly. The Clinical Quality Improvement Network (CQIN) Investigators. *The American journal of cardiology* 1995; 76: 570-573.
- [14] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011. 217(1): 3-46.
- [15] Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al., Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Annals of internal medicine* 2015; 162: 533-541.
- [16] Lin L, Teng M, Zhao YJ, et al., Long-term Cost-effectiveness of Statin Treatment for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 29: 187-197.
- [17] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- [18] Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, et al. Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2007; 50: 733-740.
- [19] Lafuma A, Colin X and Solesse A, Cost-effectiveness of atorvastatin in the prevention of cardiovascular events in diabetic patients: a French adaptation of CARDS. *Archives of cardiovascular diseases* 2008; 101 327-332.
- [20] Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, et al., An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 329-339.
- [21] Annemans L, Marbaix S, Webb K, et al., Cost effectiveness of atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pharmacoeconomic analysis of the collaborative atorvastatin diabetes study in the belgian population. *Clinical drug investigation* 2010; 30: 133-142.
- [22] Scheen AJ and Paquot N, [Multirisk approach of the type 2 diabetic patient: controversies surrounding target values after the ACCORD trial]. *Revue medicale suisse* 2010; 6: 1582-1587.
- [23] de Vries FM, Denig P, Visser ST, et al., Cost-effectiveness of statins for primary prevention in patients newly diagnosed with type 2 diabetes in the Netherlands. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014; 17: 223-230.

LA PRESCRIZIONE DI ANTIDIABETICI NEL PAZIENTE ANZIANO: TREND PRESCRITTIVI

Antidiabetic drugs in the elderly: prescribing trends

Daria Putignano, Francesca Guerriero, Valentina Orlando, Denise Fiorentino, Enrica Menditto

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (C.I.R.F.F),
Dipartimento di Farmacia - Università degli Studi di Napoli 'Federico II'

Keywords

Antidiabetic drugs
Elderly
Prescribing trends
Drug utilization

Abstract

The treatment of diabetes in the elderly represents a major challenge both in terms of clinical management and of public health. The prevalence of diabetes in Italy increases with age, up to reach the 20.3% in the over 75 years. Over the past decade there was an increase in use of antidiabetic drugs, probably due to increase of prevalence disease and the marketing of new therapeutic agents. Therefore, the monitoring of drug prescriptions is an effective indicator of the quality of healthcare, mostly when this analysis allows to assess the appropriateness of drug therapy. We carried out an overview to identify all the most recent studies that provided a snapshot of the current Italian clinical practice in the field of diabetology. In these studies, patterns of antidiabetic drugs use, as well as their time trends, were described for Italian elderly patients using administrative and clinical databases. These findings allowed to understand what kind of therapy is prescribed for diabetic elderly, what are the certainties and uncertainties of practitioners and what are the ideas from which to improve the overall national picture of the treatment.

Analisi di contesto

Le innovazioni in ambito medico e sociale, intese come i miglioramenti dello stile di vita, la disponibilità di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche e l'implementazione del welfare state, hanno determinato negli ultimi decenni un aumento dell'età media della popolazione e del numero di pazienti con patologie croniche e quadri polipatologici.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in quasi tutti i Paesi del mondo la proporzione di persone con più di 65 anni sta aumentando velocemente. Il numero di anziani è destinato a crescere di circa il 3% all'anno e raggiungerà 1,4 miliardi entro il 2030, 2,1 miliardi entro il 2050, e a 3,2 miliardi nel 2100 [1].

L'Europa ha una percentuale di anziani pari al 18% della popolazione totale [2]. L'Italia risulta il Paese più vecchio nel panorama mondiale. Secondo le proiezioni epidemiologiche, nel 2050 la porzione di anziani e grandi anziani italiani rappresenterà il 30% dell'intera popolazione [3]. L'invecchiamento della popolazione si accompagna anche a una molteplicità di patologie croniche. Negli ultimi decenni abbiamo infatti assistito a una transizione epidemiologica per cui è aumentata l'incidenza delle patologie cronicodegenerative. Queste, apparentemente indipendenti l'una dall'altra e presenti nello stesso paziente, si manifestano nelle fasce d'età sempre più avanzata determinando un aumento dei bisogni assistenziali.

La multimorbilità o coesistenza di più patologie, di eventuali disabilità fisiche e/o cognitive o di sindromi geriatriche, è la principale peculiarità del paziente anziano 'moderno', meglio definito come 'complesso'. Essa va distinta dalla comorbilità caratterizzata, invece, dalla presenza di ogni altra patologia distinta, preesistente o coesistente rispetto alla malattia "indice", ovvero alla malattia che determina un peggioramento dello stato di salute in un individuo e/o l'evento acuto o la malattia che ne condiziona maggiormente la prognosi. La prevalenza della multimorbilità, pur variando a seconda della casistica considerata e degli studi condotti, si attesta intorno a un terzo della

Corrispondenza: Daria Putignano - Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (C.I.R.F.F) - Dipartimento di Farmacia - Università degli Studi di Napoli 'Federico II', Via Domenico Montesano, 49 - 80131 - Napoli. E-mail: daria.putignano@gmail.com

popolazione adulta e aumenta con l'età, raggiungendo il 60% degli individui tra 55 e 74 anni [4]. In Italia, nel 2012 circa 38 pazienti su 100 di età superiore ai 65 anni erano affetti da patologie croniche. Il 57% degli anziani soffre di artrite, il 55% di ipertensione, il 38% di problemi respiratori, il 17% di diabete, il 17% di cancro, il 16% di osteoporosi [5]. Le statistiche di mortalità offrono inoltre un chiaro quadro epidemiologico, evidenziando come tali patologie siano responsabili del 92% di tutte le morti nel nostro Paese, con una maggiore rilevanza per quelle cardiovascolari (41%) e oncologiche (28%) [6].

La terapia farmacologica rappresenta la strategia più comunemente adottata per il trattamento della multimorbilità. Tuttavia la scelta di una terapia appropriata per il paziente anziano è molto difficile a causa delle alterazioni dei processi di farmacocinetica e farmacodinamica indotte dall'invecchiamento e della complessità delle condizioni cliniche. Il regime terapeutico di elezione è rappresentato dalla politerapia, definita come la prescrizione di cinque o più tipi di farmaci al giorno. Secondo quanto pubblicato dal *Geriatrics Working Group* dell'Agenzia Italiana del Farmaco, il 55% degli anziani italiani assume dai 5 ai 9 farmaci al giorno e il 14% 10 o più [7].

Diabete nell'anziano

Il diabete è una malattia la cui crescita è inarrestabile nei Paesi sviluppati, in quelli emergenti e in quelli in via di sviluppo, rappresentando uno dei principali problemi mondiali in ambito socio-sanitario.

Il diabete è una delle malattie cronic-degenerative più diffuse nella popolazione, gravata da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sulla quantità e sulla qualità della vita dei pazienti. Gli individui affetti dalla malattia nel mondo sono ormai vicini ai 400 milioni e si stima che raggiungeranno i 600 milioni entro il 2035 [8]. La crescita riguarda soprattutto il diabete tipo 2 che rappresenta circa il 90% dei casi ed è fortemente legato, anche nel nostro Paese, all'eccesso ponderale [9], a sua volta riferibile all'iperalimentazione e alla scarsa attività fisica [10]. Nel 1985 in Italia i casi noti di diabete erano circa 1,5 milioni [11], attualmente sono circa 4 milioni [12] ai quali si affiancano casi non diagnosticati non ancora clinicamente palesati. In totale, quindi, circa 5 milioni di persone in Italia soffre di diabete (1 caso ogni 12 residenti) e tale numero salirà probabilmente a 7 milioni fra 15-20 anni. Sono circa 250.000 le nuove diagnosi di diabete tipo 2 e circa 25.000 quelle di diabete tipo 1 ogni anno [13]. È presente inoltre un chiaro gradiente geografico con una prevalenza mediamente più alta nel Sud (6,6%) e nelle Isole (6,0%) e più bassa nel Centro (5,5%) e nel Nord (4,7%).

Dall'analisi dei dati ISTAT 2014 emerge come la prevalenza di diabete aumenta con l'età, fino a raggiungere il 20,3% negli over 75 anni (**Figura 1**); nei soggetti tra i 65 e i 74 anni più di un anziano su 10 risulta affetto da diabete mellito, mentre oltre i 75 anni uno su 5 [14].

Tali dati risultano confermati anche dall'indagine PASSI 2013, che ha evidenziato che una persona su dieci, tra i 50 e i 69 anni dichiara di avere ricevuto una diagnosi di diabete [15]. Secondo quanto pubblicato dall'Osservatorio ARNO, nel 2015 i 2/3 dei

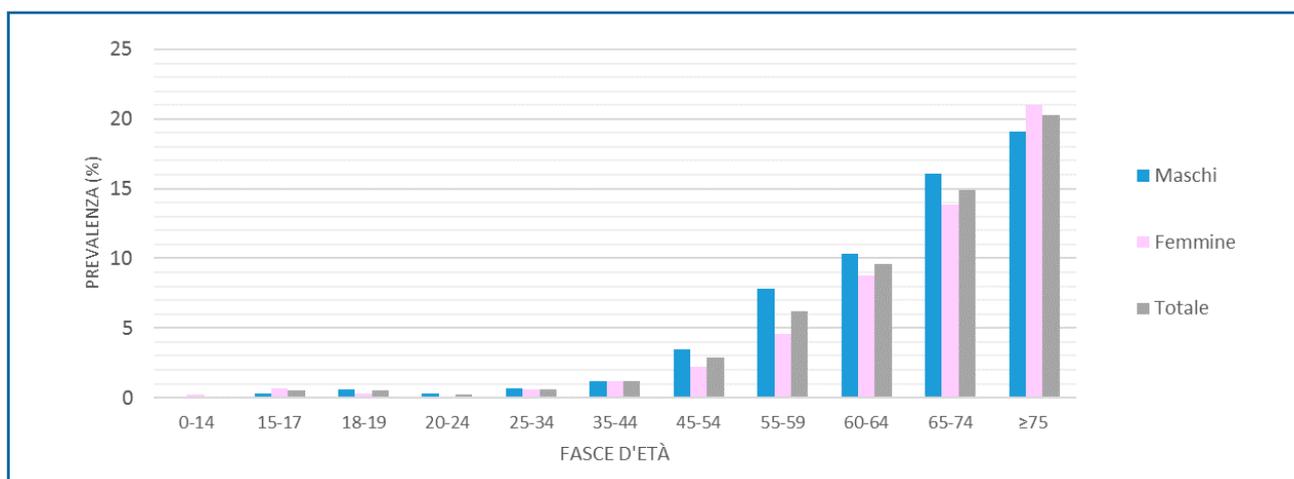


Figura 1 Prevalenza del diabete in Italia per fasce d'età e sesso. *Adattato da Annuario Statistico Italiano – 2014* [14]

casi di diabete hanno tra i 50 e gli 80 anni, 1 caso su 4 oltre gli 80 anni e solo 7 casi su 100 e 24 casi su 100 hanno meno di 19 e 34 anni [12]. Nell'*Italian Longitudinal Study on Aging* [16], uno studio prospettico di coorte che ha coinvolto 5.632 soggetti fra 65 e 84 anni, la prevalenza del diabete risultava pari al 13,8%. L'età, pertanto, oltre a rappresentare un rischio per lo sviluppo del diabete, rappresenta un potente promotore delle relative complicanze, acute e croniche.

La locuzione 'anziano con diabete mellito' è un termine generico che sottintende una grande varietà di situazioni. Esistono innanzitutto buone evidenze per cui un intervento multidisciplinare, volto a fornire un'educazione al monitoraggio glicemico e al corretto utilizzo dei farmaci, possa significativamente migliorare il quadro clinico di pazienti diabetici di mezza età e anziani. D'altro canto non vi è unanimità sull'assioma che questa popolazione debba essere trattata con la stessa modalità dei soggetti di minore età. Gli epidemiologi clinici invitano alla cautela, segnalando che i dati di *Evidence Based Medicine* sulla popolazione geriatrica sono carenti in quanto desunti da studi clinici condotti su campioni di popolazione under 75 anni. I geriatri insistono su una visione globale delle comorbidità del paziente diabetico anziano con un approccio più morbido e olistico, frenando alcuni atteggiamenti prescrittivi intensivi e privilegiando il trattamento di fattori di rischio come quelli cardiovascolari. Alcuni diabetologi e cardiologi, infine, sottolineano l'importanza degli interventi preventivi per eventi cardiovascolari in questa categoria di pazienti.

Al fine di definire una strategia terapeutica appropriata sarebbe preferibile tener presente che gli anziani diabetici, rispetto agli under 65 anni, presentano:

- un tasso maggiore di amputazioni dell'estremità inferiori degli arti, di infarto del miocardio, di deficit visivo e di compromissione della funzionalità renale [17];
- una maggiore incidenza di tutte le complicanze correlate al diabete;
- una mortalità per crisi iperglicemiche significativamente più alta [18];
- una ridotta *compliance* alla terapia prescritta soprattutto nei casi con crisi iperglicemiche, probabilmente per il dimostrato legame tra le suddette crisi e i deficit cognitivi [19];
- un rischio doppio di ipoglicemia, potenzialmente fatale;
- maggior rischio di disabilità, cadute e fragilità, condizioni che possono avere un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e che possono rappresentare un nuovo ed ulteriore problema per il sistema sanitario nazionale.

La definizione della strategia terapeutica più appropriata dovrebbe prevedere l'inquadramento del paziente attraverso una valutazione multidimensionale, tenendo presente sia della suddetta eterogeneità clinica e funzionale sia il contesto culturale, economico e sociale del paziente. Il paziente anziano con diabete rappresenta pertanto l'esempio paradigmatico per un "*patient-centered approach*". Alla luce di quanto detto, in compliance con il *position statement* congiunto tra l'*American Diabetes Association* (ADA) e la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [20], si sottolinea che la terapia antidiabetica di questi pazienti dovrebbe favorire l'estrema personalizzazione della cura e perseguire obiettivi prioritari come: assenza di sintomi, migliore qualità di vita possibile, prevenzione dell'ipoglicemia e delle complicanze acute e croniche.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nell'ambito della valorizzazione dei percorsi decisionali nell'impiego dei medicinali, ha ideato, realizzato e sviluppato, attraverso algoritmi matematici e in collaborazione con gli esperti italiani della Società Italiana Diabetologi (SID), un percorso decisionale relativo alla più appropriata terapia farmacologica per il diabete. Lo scopo di questo nuovo strumento informatico è quello di permettere ai pazienti di beneficiare della più idonea terapia al momento disponibile e rendere trasparente, oggettivo e tracciabile in qualsiasi momento, il percorso che porta all'identificazione del farmaco da utilizzare. In tale contesto le linee generali di indirizzo alla terapia definiscono la metformina come il farmaco di prima scelta, in quanto generalmente ben tollerata e in grado di attenuare la sarcopenia (tipica dell'età geriatrica). Tra le sulfaniluree, quella da preferire è la glicazide in quanto associata a un minor rischio di ipoglicemia, mentre è sconsigliato l'uso di glibenclamide. Una valida alternativa alle sulfaniluree è data dalle glinidi (ad eccezione della repaglinide) caratterizzate da un minor rischio di eventi ipoglicemici. L'esperienza clinica negli over 75 anni con gli agonisti/analoghi GLP-1 è scarsa e pertanto tali farmaci non posseggono,

al momento, indicazioni per il gruppo di pazienti in questione e non risultano nemmeno tra i più adatti per gli under 75 anni [21]. Negli ultimi dieci anni inoltre, sono stati introdotti sul mercato nuovi farmaci antidiabetici. Gli inibitori della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin), per i quali esistono trial sugli over 65 anni, sono somministrabili per os e presentano un bassissimo rischio di ipoglicemia, sebbene il controllo glico-metabolico sia leggermente inferiore agli altri ipoglicemizzanti orali. È proprio per la loro praticità d'uso e la scarsità di effetti collaterali che risultano particolarmente adatti al trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina. La terapia insulinica nel soggetto anziano dovrà tenere conto della farmacocinetica dei diversi tipi di insulina e della capacità di autogestione della terapia da parte del paziente o del *caregiver*. È necessario personalizzare il numero di iniezioni, lo schema terapeutico e valutare il rischio ipoglicemico, che rimane comunque il più alto tra tutti i farmaci antidiabetici. Purtroppo ad oggi pochi sono gli studi che hanno valutato l'utilizzo di insulina esclusivamente nella popolazione anziana. Il trattamento con insulina basale rappresenta la scelta raccomandata in questa popolazione in considerazione della dimostrata efficacia, della semplicità di gestione, della mono-somministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con le insuline premiscelate o con gli analoghi rapidi. La raccomandazione suggerita dal *position statement* congiunto tra l'*International Association of Gerontology and Geriatrics* (IAGG), l'*European Diabetes Working Party for Older People* (EDWOP) e l'*International Task force of Experts in Diabetes* (ITFED) [22] è quella di preferire un regime insulinico basale associato o meno agli ipoglicemizzanti orali, che risulta più sicuro in termini di rischio ipoglicemico rispetto a un regime *basal-bolus* o con insuline premiscelate.

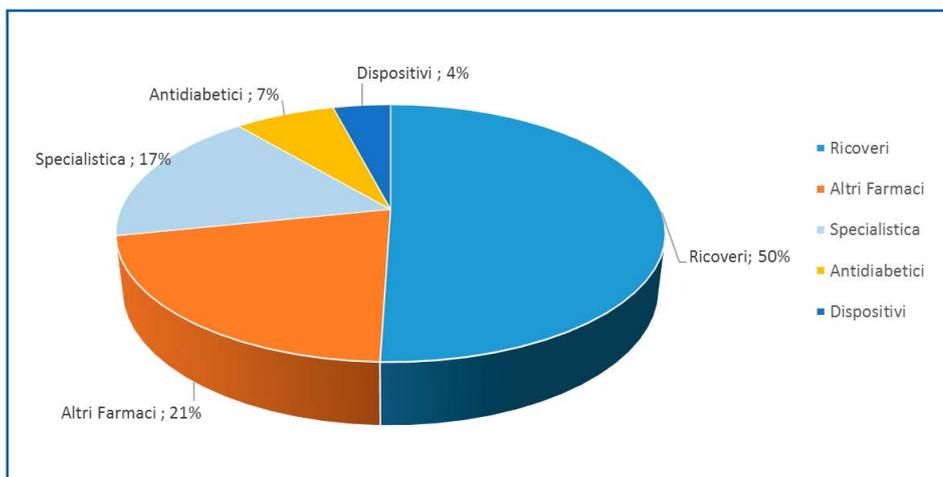
Trend prescrittivi in Italia

Negli ultimi dieci anni si è verificato in tutto il mondo un aumento di utilizzo di farmaci antidiabetici e dei costi ad essi correlati, probabilmente a seguito dell'aumento della prevalenza della patologia e dell'immissione in commercio di nuovi agenti terapeutici.

L'assistenza sanitaria erogata per il diabete rappresenta una delle voci più rilevanti nel bilancio dello Stato e delle Regioni. In Italia la quota di spesa del Fondo Sanitario Nazionale destinata alla cura dei diabetici è di circa 15 miliardi di euro all'anno, pari ad oltre il 10% del totale [11, 12]. A questa grande quantità di denaro pubblico vanno aggiunti circa 3 miliardi di euro di spese dirette sostenute dai malati e dalle loro famiglie e non meno di 10-12 miliardi di euro di costi indiretti, molti dei quali a carico delle casse dello stato per prepensionamenti e assenze dal lavoro [23]. Il totale ammonta a 25-30 miliardi di euro. In particolare circa il 30% dei costi per la gestione del diabete è adducibile a farmaci antidiabetici e non (**Figure 2 e 3**).

Dunque, nell'attuale ottica di appropriatezza terapeutica, ottenere informazioni circa l'utilizzo di tali farmaci rappresenterebbe una buona strategia per lo sviluppo di programmi volti a migliorare la qualità e la sostenibilità delle cure. In tale contesto il monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche è un efficace indicatore della qualità dell'assistenza sanitaria, soprattutto quando la descrizione e l'analisi del profilo prescrittivo consentono di valutare il grado di razionalità di una terapia farmacologica. Gli

Figura 2 Composizione percentuale della spesa sanitaria per i pazienti diabetici. *Adattato da Osservatorio ARNO Diabete - 2015* [12]



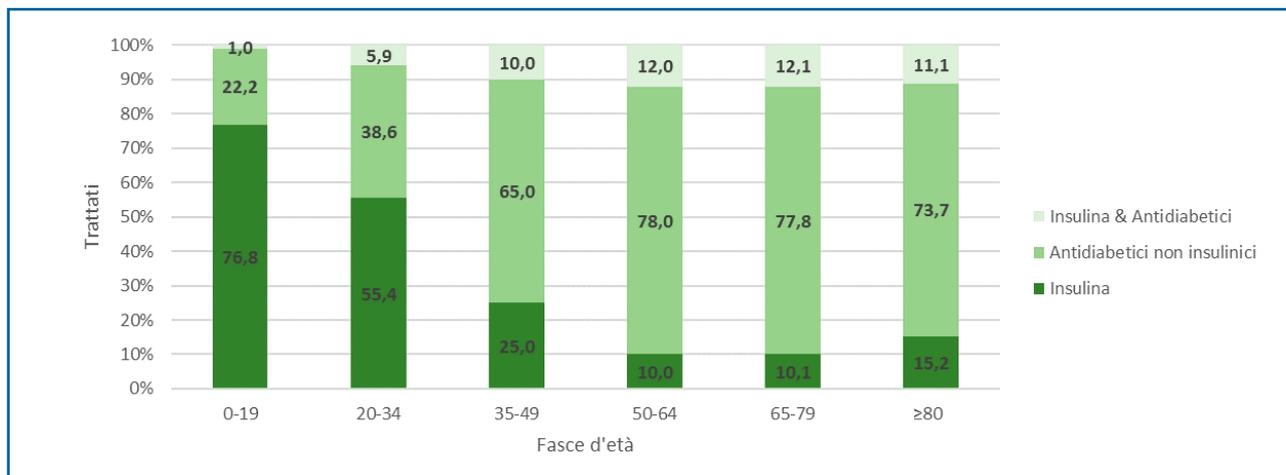


Figura 3 Trattamenti farmacologici antidiabetici per fascia d'età. *Adattato da Osservatorio ARNO Diabete - 2015 [12]*

archivi amministrativi rappresentano quindi una possibile fonte alla valutazione delle modalità di utilizzo del trattamento farmacologico [24] e da anni la sanità pubblica se ne avvale. I database amministrativi offrono infatti informazioni a basso costo, tendenzialmente relative a tutti i servizi presenti in un determinato contesto e soprattutto, diversamente dalle altre modalità di monitoraggio e valutazione della qualità dell'assistenza, non richiedono investimenti aggiuntivi in termini di risorse.

Recenti studi hanno fornito una fotografia della attuale pratica clinica italiana nell'ambito della diabetologia. In particolare sono stati descritti i pattern di utilizzo dei farmaci antidiabetici e i relativi trend temporali, in pazienti anziani, utilizzando le informazioni desunte dai database amministrativi e clinici.

Nel 2011, grazie alla attività della Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha preso il via un progetto di ricerca standardizzata, proposta alla comunità scientifica e all'industria farmaceutica, volto alla descrizione dei profili assistenziali e dei bisogni ineludibili del trattamento antidiabetico nei pazienti anziani [25]. Complessivamente sono stati valutati 414.814 soggetti con diabete mellito di tipo 2 che, in un anno hanno avuto almeno un accesso ai Servizi di Diabetologia italiani partecipanti al progetto. Per la conduzione dello studio sono state utilizzate le informazioni desunte cartelle cliniche informatizzate, contenenti informazioni sia anagrafiche che cliniche dei pazienti arruolati. Un paziente su tre ha mostrato un'età superiore a 65 anni e uno su quattro superiore a 75 anni. Riguardo al trattamento farmacologico sono stati evidenziati, al crescere dell'età, una riduzione di utilizzo di metformina e un aumento di quello di insulina. Fra i pazienti under 65 la metformina in monoterapia è stato il farmaco più prescritto. Inoltre per una quota di pazienti over 75 sono stati utilizzati schemi di politerapia orale con tre o più differenti molecole. Nei casi di terapia insulinica mista, l'insulina basale è stata usata preferenzialmente in associazione alle sulfaniluree o alle glinidi; quest'ultima classe di farmaci, il cui consumo è tre volte superiore fra i grandi anziani rispetto agli adulti, viene preferibilmente associata a insulina rapida da sola o con insulina basale. Il 45,8% dei soggetti tra 65 e 74 anni ha utilizzato ipolipemizzanti insieme agli antidiabetici, probabilmente per una maggior necessità di prevenzione secondaria. L'uso di farmaci antipertensivi, in particolare di calcio-antagonisti e diuretici, ha mostrato un andamento crescente in funzione dell'età.

Per i trend temporali dei consumi e dei pattern prescrittivi dei farmaci antidiabetici sono disponibili diverse ricerche, che si differenziano per l'area geografica in cui sono state condotte. In particolare *Baviera et al* [26] hanno evidenziato i principali cambiamenti avvenuti nella prescrizione dei farmaci in studio tra il 2000 e il 2010 in Regione Lombardia. I risultati hanno mostrato un aumento nell'utilizzo di metformina (dal 38,2% nel 2000 al 63,6% nel 2010) e un decremento significativo per le sulfoniluree (dal 77,8% nel 2000 al 51,2% nel 2010), in particolar modo glibenclamide e glicazide e nei pazienti tra i 65 e i 74 anni. Nel 2010 solo una piccola percentuale di diabetici ha assunto tiazolidindioni (5,2%) probabilmente a causa del documentato rischio di eventi

Ogni diabetico anziano è una storia a sé e nessun trattamento può essere considerato sicuro a priori, né, a priori, può essergli negato in considerazione dell'età. Fra gli antidiabetici ad azione insulinico-sensibilizzante la metformina può risultare efficace e sicura se si tengono nella dovuta considerazione le note controindicazioni. I farmaci insulinico-secretori vanno utilizzati con cautela per evitare il rischio di crisi ipoglicemiche che in questa fetta di popolazione sono più frequenti, gravi e prolungate. Occorrerà inoltre far attenzione alle possibili interferenze con altri farmaci che l'anziano assume, preferire ipoglicemizzanti a breve durata d'azione, evitare posologie massimali.

cardiovascolari. Questa tendenza risulta in linea con quanto già evidenziato negli Stati Uniti proprio per le informazioni di sicurezza evinte nella fase post-marketing [27, 28]. Meno dell'1% della popolazione in studio è risultata in terapia con i nuovi antidiabetici (11,7%) [26]. Questo comportamento prescrittivo, alla luce delle informazioni disponibili circa i farmaci in questione, si è mostrato particolarmente precauzionale e sicuramente sottolinea l'esigenza dei medici prescrittori di disporre di informazioni di efficacia e sicurezza desunte da trial a lungo termine. Altra motivazione potrebbe essere rappresentata dall'elevato costo di tali farmaci. Tra le prescrizioni concomitanti, in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, i farmaci per la prevenzione del rischio cardiovascolare sono risultati sicuramente quelli più utilizzati, soprattutto nel 2010 e in tutte le classi d'età. L'aumento di utilizzo di tali farmaci ha indotto probabilmente una riduzione dei ricoveri e della mortalità per la popolazione fino agli 85 anni, migliorando la gestione del paziente diabete in *setting* ambulatoriali e domiciliari.

Al fine di fornire una immagine dell'utilizzo dei farmaci antidiabetici nel Sud Italia, *Orlando et al.* [29] nel 2015 hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando i dati estratti dalla banca dati della farmaceutica territoriale di un campione di soggetti over 65 della Regione Campania in un orizzonte temporale dal 2010 al 2014. In accordo con le attuali linee guida nazionali e internazionali il farmaco ipoglicemizzante più utilizzato è risultato la metformina; il suo utilizzo si è rilevato particolarmente marcato nei pazienti tra i 65-74 anni rispetto alle fasce di età più anziane. Ciò è probabilmente ascrivibile alle recenti preoccupazioni circa il suo uso nell'anziano fragile con funzionalità renale compromessa. Anche in questo studio, come quello di Baviera, emerge come meno dell'1% dei pazienti diabetici anziani sia stato trattato con inibitori DPP-4, sebbene sembri che questi comportino un minor rischio di ipoglicemia. Dalle analisi si evince inoltre che il trattamento con insulina in monoterapia ha riguardato una percentuale significativa di pazienti anziani ed è aumentata nel corso degli anni e all'aumentare dell'età. Riguardo i trattamenti concomitanti, circa il 90% della popolazione diabetica anziana in studio è risultata in trattamento con i farmaci per la prevenzione del rischio cardiovascolare con una tendenza al rialzo (87,4% nel 2010; 89,8% nel 2014). I dati ottenuti dalla analisi dei costi della terapia farmacologica hanno mostrato come il 28,5% di essi riguarda la terapia antidiabetica mentre circa il 70% è legato ad altri farmaci. Questo potrebbe essere spiegato dalla grande quantità di farmaci necessari per curare le comorbidità dei pazienti anziani diabetici e le complicazioni.

In un ulteriore studio condotto a partire da dati di prescrizione della Regione Campania [30] sono stati indagati i pattern prescrittivi per i farmaci antidiabetici e i relativi cambiamenti a seguito della diagnosi di malattia renale cronica (CKD), una delle principali complicazioni associate al diabete. Nel periodo di osservazione (2006-2011) 725 sono risultati i pazienti con CKD. In particolare, la prescrizione degli antidiabetici non è cambiata in maniera significativa dopo la diagnosi. La riduzione di utilizzo degli ipoglicemizzanti orali (biguanidi, combinazioni di ipoglicemizzanti orali e sulfoniluree) e l'incremento delle insuline, infatti, sono risultati minimi. Il 63,2% dei casi non ha subito cambiamenti di terapia, mentre per il 17,8%, il 15,6% e il 3,4% si sono verificati, rispettivamente, aggiunta di un farmaco alla terapia iniziale, switch tra principi attivi e interruzione del trattamento. Gli utilizzatori di insulina sono i più persistenti al trattamento (>80% continuano la terapia iniziale), mentre più del 20% degli utilizzatori di biguanidi, sulfoniluree e combinazioni interrompe il trattamento entro 3 mesi dalla diagnosi.

Riflessioni conclusive

La fotografia fornita dagli studi illustrati ha permesso di tracciare la tipologia di terapia che viene destinata agli anziani diabetici nella reale pratica, fornendo degli interessanti spunti da cui partire per migliorare il quadro nazionale complessivo del trattamento. L'analisi dei profili prescrittivi in questo senso può essere un valido supporto alla gestione, pianificazione e, se necessario, alla razionalizzazione della spesa sanitaria. La disponibilità di dati validi e validati su cui costruire sistemi appropriati di indicatori può difatti consentire efficaci attività di programmazione e pianificazione. Ciò rappresenta sicuramente un contributo di estrema utilità alla costruzione di raccomandazioni condivise tra epidemiologi, geriatri e diabetologi.

Bibliografia

- [1] OECD. Ageing: Debate the Issues, OECD Insights. OECD Publishing. 2015.
- [2] Eurostat. People in the EU: who are we and how do we live? 2015.
- [3] <http://demo.istat.it/uniprev2011/index.html?lingua=ita>. Ultimo accesso 6/6/2016.
- [4] Ministero della Salute. Piano Nazionale delle cronicità. 2016.
- [5] Ministero della Salute. Criteri di Appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza al paziente complesso. Quaderni del Ministero della Salute 2013.
- [6] Istat. Le principali cause di morte in Italia. 2012.
- [7] Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al.; on behalf of the Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency (AIFA). 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(4): 430-437.
- [8] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103: 137-149.
- [9] Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. on behalf of the Bruneck study. Population based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes*. 2004; 53: 1782-1789.
- [10] Muggeo M, Verlatto G, Bonora E, et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia*. 1995; 38: 318-325.
- [11] Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. Vaccaro O et al. eds. Kurtis Editrice, Milano, 1996.
- [12] CINECA e Società Italiana di Diabetologia. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Report 2015. Collana Rapporti ARNO. Vol. XXIII. CINECA, Bologna, 2015.
- [13] Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. Bruno G ed. Minerva Medica, Torino, 2012.
- [14] Annuario statistico italiano ISTAT 2014. <http://www.istat.it/it/archivio/134686>. Ultimo accesso 6/6/2016.
- [15] Rapporto nazionale Passi 2013: diabete. <http://www.epicentro.iss.it/passi/>. Ultimo accesso 6/6/2016.
- [16] Limongi F, Noale M, Crepaldi G, Maggi S; on behalf of the ILSA Working Group. Prevalence of diabetes and depressive symptomatology and their effect on mortality risk in elderly Italians: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Diabetes Metab*. 2014; 40(5): 373-378.
- [17] Meneilly GS. Diabetes in the elderly. *Med Clin North Am*. 2006; 90: 909-923.
- [18] Kirkman SM, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: 2342-2356.
- [19] Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly. Role of incretin therapies. *Drugs Aging*. 2008; 25: 913-925.
- [20] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-1379.
- [21] Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=Standard+italiani+per+la+cura+del+diabete+mellito+2014. Ultimo accesso 6/6/2016.
- [22] Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañás L, et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes JAMDA. 2012; 13: 497-502.
- [23] Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ*. 2016; 17: 139-147.
- [24] Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999; 21(6): 1074-1090.
- [25] Boemi M, Candido R, Felace G, et al. Anziani con diabete. Le monografie degli annali, 2011.
- [26] Baviera N, Cortesi L, Tettamanti M, et al. Changes in prescribing patterns and clinical outcomes in elderly diabetic patients in 2000 and 2010: analysis of a large Italian population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70: 965-974.
- [27] Cohen A, Rabbani A, Shah N, Alexander GC (2010) Changes in glitazone use among office-based physicians in the U.S., 2003-2009. *Diabetes Care*. 33(4): 823-825.
- [28] Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Choudhry NK (2012) Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med*. 125(3): 302e1-302e7.
- [29] Orlando V, Guerriero F, Putignano D, et al. Prescription Patterns of Antidiabetic Treatment in the Elderly. Results from Southern Italy Current Diabetes Reviews. 2016; 12: 100-106.
- [30] Trifirò G, Parrino F, Pizzimenti V, et al. The Management of Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study in Southern Italy. *Clin Drug Investig*. 2016; 36: 203-212.

LA LIPEMIA POSTPRANDIALE: DAI RISULTATI SPERIMENTALI ALL'INTERVENTO TERAPEUTICO

Postprandial lipemia: from experimental evidences to therapeutic treatment

Andrea Baragetti

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano e Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (Milano)

Keywords

Postprandial lipemia
Remnant lipoproteins
Atherogenic dyslipidaemia

Abstract

Elevated non-fasting triglycerides levels and *remnant* lipoprotein cholesterol content are considered independent biomarkers for cardiovascular risk assessment; indeed, genetic approaches on large populations have suggested their causal role in the development of atherosclerotic process, corroborating previous experimental evidences from *in vitro* studies and animal models. On top of data from basic and clinical research, it should be acknowledged that a person spends the majority of its time in postprandial phase; thereby lipid metabolism is a dynamic condition in which enzymatic activities, the structure, the half life and the content of circulating lipoproteins are continuously changing. Indeed, it is largely known that these parameters determine the atherogenicity of the same lipoproteins, which, during postprandial phase, activate key pathways of the atherosclerotic process. The elevated content in triglycerides and cholesterol in circulating lipoproteins, therefore, favor the diagnosis of "atherogenic dyslipidaemia". Considering these aspects, it is easy to understand that this condition is not only significant for the clinical phenotype, but also for the response to pharmacological treatment and, finally, for the cardiovascular risk. Treatments of clinical use for dyslipidaemia are presently fibrates, niacin and omega-3. Both randomized trials and studies of postprandial kinetic confirmed their efficacy, on top of statins, even though contrasting data are not lacking, especially in high-risk patients. New therapeutic perspectives are therefore needed and studies of postprandial phase are useful to understand the physio-pathological mechanisms determining atherogenic dyslipidaemia. In the meanwhile, clinicians can obtain useful information to set more adequate therapies for each patient.

Introduzione

In una review del 2003 Hyson D. et al. definiscono la lipemia post-prandiale (PP) come "una condizione dinamica caratterizzata da un rialzo nei livelli di lipoproteine circolanti ricche in trigliceridi, in seguito all'assunzione di un pasto" e aggiungono che "tutti spendono la maggior parte del loro tempo in questa condizione" [1]. Questa definizione suggerisce come lo studio della lipemia PP e dei meccanismi fisio-patologici ad essa ricollegabili sia d'interesse non soltanto per la ricerca di base ma anche per il medico durante l'impostazione della terapia farmacologica. Infatti, lo studio della lipemia PP non deve considerare il metabolismo lipidico e lipoproteico come un rapporto fisso di colesterolo e trigliceridi tra i vari tessuti, bensì come un dinamico scambio di lipidi in cui si osserva, nel giro di ore nell'arco della giornata, una continua modifica nelle dimensioni e nel contenuto delle lipoproteine, nonché una alterazione nell'attività degli enzimi coinvolti nella loro comunicazione. Differenti fattori possono modulare il metabolismo lipidico di fase postprandiale e, tra questi, sicuramente vanno considerati le scorrette abitudini alimentari [2, 3], l'insulino-resistenza, il diabete mellito [4] e l'obesità [5]; al contempo ulteriori componenti fisio-patologiche e tratti

Corrispondenza: Andrea Baragetti. Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari - Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano (MI). Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Via Gorki, 50 - 20092 Cinisello Balsamo (Milano)
E-mail: andrea.baragetti@guest.unimi.it

genetici possono contribuire a una differente risposta lipidica postprandiale [6]. Inoltre, nel 1979 Zilvermist postulò che la lipemia postprandiale è un fattore determinante il processo aterosclerotico [7] e incoraggiò, da lì in avanti, sia approcci sperimentali sia osservazioni epidemiologiche volti a confermare che la lipemia postprandiale è un fattore di rischio causale e indipendente per la malattia cardiovascolare. Un recente *consensus statement* della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) e della Federazione Europea di Chimica Clinica e Medicina di Laboratorio ha riconosciuto che la lipemia PP integra un complesso spettro di più pattern cardio-metabolici e la determinazione del profilo lipidico non a digiuno può fornire informazioni utili per stimare il rischio individuale della patologia cardiovascolare [8]. Quanto qui riassunto permette al medico di medicina generale, all'internista e al cardiologo, di comprendere la rilevanza clinica della lipemia postprandiale in funzione di una opportuna terapia farmacologica ipolipemizzante.

Evidenze Epidemiologiche

Trigliceridi non a digiuno, colesterolo nelle lipoproteine remnants e rischio cardiovascolare; studi osservazionali e genetici.

Nel 1992 Patsch JR. et al. fornirono la dimostrazione che i pazienti con pregressa malattia cardiaca ischemica o con evidenze angiografiche di aterosclerosi coronarica presentavano un maggior rialzo di trigliceridi rispetto ai soggetti non coronaropatici tra le 4 e le 8 ore successive all'assunzione di un carico orale di lipidi [9], supportando quindi che la lipemia postprandiale rappresenta un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare [10]; questa associazione risulta indipendente dai livelli basali di trigliceridi in quanto anche pazienti non dislipidemicici con pregresso infarto acuto del miocardio mostrano una maggiore lipemia postprandiale [11]. Negli stessi studi, considerando il cambiamento nel contenuto di trigliceridi anche nelle lipoproteine ad alta densità (HDL) [12], l'aumento della trigliceridemia correla positivamente con la quantità di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) secrete dal fegato e le loro rimanenze (*remnants*) [13], in linea con i dati sperimentali che dimostrano che questa ultima frazione ricca in trigliceridi espleta un elevato potere aterogeno [14].

Queste evidenze sono state successivamente corroborate da osservazioni epidemiologiche su ampie popolazioni di differenti etnie. Infatti in uno studio giapponese che ha incluso oltre 11.000 soggetti, l'aumento di 1 mmol/L di trigliceridi non a digiuno si associava con un rischio di eventi cardiovascolari aumentato del 29% in un follow-up di 15 anni [15]; un risultato simile, esteso al rischio di infarto acuto del miocardio e della mortalità totale, era stato riscontrato dallo studio danese del *Copenhagen General Population Study* (oltre 13.000 soggetti, follow-up di 27 anni), stratificando anche per livelli di colesterolo totale, colesterolo HDL e per genere [16]. È da notare che l'associazione trovata in questi studi era dose-dipendente: in particolare, nei soggetti con trigliceridemia non a digiuno superiore alle 5 mmol/L (>440 mg/dL) il rischio di infarto acuto del miocardio era aumentato di circa 17 volte nelle donne e di 5 volte negli uomini, se paragonati con i soggetti con trigliceridemia inferiore a 1 mmol/L (88 mg/dL); aumenti simili erano indicati per il rischio di mortalità per tutte le cause.

Nel 2009 un consorzio di più popolazioni ha fornito dati congiunti su oltre 300.000 soggetti che confermavano i dati delle osservazioni sopra citate circa il ruolo predittivo della trigliceridemia non a digiuno [17]. E' da sottolineare che queste associazioni venivano soltanto attenuate se aggiustate per i livelli di colesterolemia HDL mentre diventavano non statisticamente significative quando l'analisi veniva controllata per i livelli di colesterolo contenuto nelle lipoproteine non-HDL [17], suggerendo che il rischio di malattia cardiovascolare non aumenta in funzione dell'elevata trigliceridemia per sé, ma per elevati valori di colesterolo contenuto nei *remnants* ricchi in apoB. Precedenti osservazioni che dimostravano come il 62% del contenuto di trigliceridi nelle varie lipoproteine è trasportato da quelle a densità intermedia (IDL, 1063-1019 kg/L) e nelle LDL di maggior dimensioni (1019-1034 kg/L), hanno anche correlato queste frazioni con il grado di aterosclerosi coronarica, corroborando quanto sopra riportato [18]. Questi dati sono stati successivamente confermati nelle due popolazioni danesi del *Copenhagen General Population Study* e del *Copenhagen City Heart Study*, ottenendo il dato di "colesterolo non-HDL" per ogni soggetto sottraendo dal valore di colesterolemia totale la colesterolemia HDL [19] e ribadendo la forte correlazione con la trigliceridemia [20]. La formula proposta da questi studi rappresenta una deduzio-

ne semplicistica e non sono da escludere sue deviazioni dal valore reale; Va infatti notato che il colesterolo non-HDL così calcolato non riflette il quadro dinamico di fase post-prandiale e la distribuzione dei trigliceridi tra chilomicroni, VLDL e rispettivi *remnants* [21]. Negli stessi studi, tuttavia, elevati livelli di colesterolo contenuto nei *remnants* si associavano a un maggiore rischio di malattia ischemica cardiovascolare e, al contempo, a elevati livelli di marcatori infiammatori (proteina C-reattiva) [20], suggerendo che le lipoproteine *remnants* ricche in trigliceridi sono causali per l'aterosclerosi attraverso meccanismi differenti da quelli mediati dalle lipoproteine LDL ricche in colesterolo [22].

Le evidenze epidemiologiche inferiscono un ruolo associativo della lipemia postprandiale con la malattia cardiovascolare e, nel corso degli anni, si è progressivamente sviluppata l'idea di utilizzare approcci genetici per testarne la rilevanza causale [23]. In particolare, l'approccio più utilizzato è stato quello di "randomizzare" i soggetti di una popolazione in portatori e non portatori di varianti su geni candidati per la codifica di mediatori rilevanti nel metabolismo delle lipoproteine; la necessità di questo approccio è che le varianti non siano co-segreganti con altre, così da poter essere testate come singoli determinanti genici, in conformità a quanto proposto dalle leggi mendeliane. Da qui, si è sviluppato nel tempo il concetto di "randomizzazione mendeliana", diverso dall'approccio epidemiologico osservazionale; infatti se l'obiettivo di quest'ultimo è quello di testare l'associazione tra il biomarcatore (nel caso presente, la trigliceridemia a digiuno) e la malattia non potendo escludere l'effetto di causalità inversa, la randomizzazione mendeliana è volta a scandagliare le varianti geniche determinanti indipendentemente (in quanto non in *linkage disequilibrium* tra loro) sia i livelli del biomarcatore sia il rischio di malattia [24]. Lo studio di randomizzazione mendeliana simula il trial randomizzato farmacologico, segregando due bracci di valutazione rappresentati dai soggetti portatori e quelli non portatori della variante in esame; in questo modo, questo approccio può essere considerato uno strumento utile per la razionalizzazione dell'intervento farmacologico [22]. In area cardiovascolare sono state fornite prove tangibili di quanto appena detto, se si considera che la colesterolemia LDL si riduceva del 12% nello studio IMPROVE-IT [25] traducendosi in una riduzione del 6% del rischio cardiovascolare in 7 anni, mentre una simile riduzione nella colesterolemia LDL indotta da mutazioni *loss-of function* sul gene *Nieman-Pick C1 Protein Like-1 (NPC1L1)* portava al dimezzamento dello stesso sin dalla nascita [26].

Applicando questo approccio nel contesto della lipemia postprandiale e delle lipoproteine ricche in trigliceridi, differenti studi hanno selezionato nella selezione dei geni candidati, fornendo prove volte a sostenere un ruolo causale della trigliceridemia non a digiuno per il rischio di infarto acuto del miocardio. Ad esempio, mutazioni sul gene *APOA5* che causano perdita di funzione (*loss-of-function*) dell'apolipoproteina A-V (deputata a modulare l'attività della lipoproteina lipasi, LPL e facilitare l'uptake epatico dei lipidi dei *remnants*), portano ad un aumento del 60% della trigliceridemia non a digiuno e a un aumentato rischio (dell'80% circa) di infarto acuto del miocardio [27]; al contempo, l'aumento geneticamente determinato (15 geni candidati) di 40 mg/dL di colesterolo contenuto nei *remnants* predice un aumento di oltre il 120% per il rischio di infarto acuto del miocardio [28, 29]. Seppur questi dati numerici non riflettano sempre il reale quadro clinico che spesso il medico di medicina generale o il cardiologo si trovano ad affrontare, essi forniscono utili informazioni nella scelta dell'approccio farmacologico. In questa direzione, i dati epidemiologici e farmacogenetici in continua evoluzione vanno integrati con le robuste evidenze sperimentali che rendono ragione del ruolo causale della trigliceridemia a digiuno e delle lipoproteine che la veicolano nell'ambito del processo aterosclerotico.

Le lipoproteine e il metabolismo lipidico di fase post-prandiale

Considerazioni biochimiche e fisiopatologiche della lipemia di fase post-prandiale.

Nel corso degli anni, le evidenze sperimentali hanno coinvolto sia approcci in vitro sia approcci in vivo sull'animale e sull'uomo [22]. In seguito al consumo di un pasto ricco di lipidi, aumenta la quota di chilomicroni di origine intestinale, i quali veicolano nel plesso ematico i grassi esogeni, distribuendoli al tessuto adiposo e al muscolo per interazione con la lipasi lipoproteica (LPL), comune substrato delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TGRL) di origine endogena (VLDL e IDL) (**Figura 1**); studi di

cinetica (attraverso studi di cinetica utilizzando lipoproteine incorporate con opportuni radiotraccianti) hanno dimostrato che i chilomicroni *per se* mostrano una maggiore affinità rispetto alle VLDL per LPL e che questa differenza è ancora più marcata in fase PP [30]; questa considerazione permette di comprendere l'aumentata emivita plasmatica delle TGRL endogene [31]. Al contempo, l'alterata attività di mediatori enzimatici rilevanti per il metabolismo lipidico, come la lipasi epatica e della Proteina di Trasferimento del Colesterolo Esterificato (CETP) [32], induce un cambiamento nel contenuto lipidico delle TGRL endogene, le quali diventano più ricche in colesterolo oltre ad assumere ridotte dimensioni (**Figura 1**). Nel paziente dislipidemico, questi processi biochimici sono ancora più evidenti, in quanto le TGRL di soggetti dislipidemici di tipo IIb mostrano, tra 2 e 6 ore successive al consumo di un carico orale ricco di lipidi, un quantitativo maggiore di colesterolo rispetto a quelle estratte da soggetti normolipemici [33]; in generale nel soggetto dislipidemico IIb, se i chilomicroni rappresentano i principali trasportatori dei trigliceridi ematici (fino anche a 8 ore dal carico orale di lipidi), le TGRL endogene sono le lipoproteine più numerose e di minori dimensioni [33].

Le dimensioni delle lipoproteine rappresentano un parametro rilevante per la comprensione della loro aterogenicità [34, 35]. Infatti, si è andata sempre più delineando l'idea che le lipoproteine di minori dimensioni (LDL e *remnants* delle TGRL endogene) siano al contempo quelle a più alto potere aterogeno, ovvero mostrino una maggiore capacità di penetrare attraverso lo strato intimo arterioso, se confrontate con le lipoproteine TGRL di maggiori dimensioni (chilomicroni e VLDL) (**Figura 1**). La prova clinica di questa ipotesi viene fornita dall'osservazione che i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare sia di natura eterozigote sia omozigote (in cui osserviamo livelli di colesterolo LDL superiori al 90mo percentile rispetto al valore mediano della popolazione generale) hanno un elevato rischio di aterosclerosi coronarica; questa osservazione non si riscontra nei pazienti affetti da iperchilomicronemia familiare, seppur con livelli di trigliceridi a digiuno mediamente superiori a 1000 mg/dL [36, 37]. Queste osservazioni sono state comprovate da modelli sperimentali nel coniglio verso gli inizi degli anni '90 [38, 39] e dettagliate caratterizzazioni della componente proteica delle lipoproteine LDL hanno confermato come questa rimanga "intrappolata" alla matrice extracellulare delle pareti arteriose [40, 41]. I *remnants* delle lipoproteine ricche in trigliceridi, di dimensioni ridotte rispetto ai loro precursori, mostrano una simile capacità di penetrare nell'intima ma una maggiore affinità per la struttura di proteoglicani, così da essere maggiormente ritenuti [14, 42-44] (**Figura 1**). Subendo l'azione della LPL, queste lipoproteine rilasciano acidi grassi liberi e monoacilgliceroli *in situ* e nei macrofagi [45, 46], favorendo l'attivazione del fenomeno infiammatorio associato con la patogenesi dell'aterosclerosi (almeno da evidenze sperimentali) [7, 35, 47]. Ulteriori studi *in vitro* su cellule endoteliali di cordone ombelicale (HUVEC) hanno corroborato l'aterogenicità delle TGRL endogene le quali, a 4 ore da un carico orale ricco di lipidi, attivano in soggetti ipertrigliceridemici l'espressione di membrane di molecole di adesione e l'espressione genica di mediatori pro-infiammatori in questa linea cellulare [48].

Parallelamente alle modificazioni ossidative delle LDL e alla loro interazione con le cellule dendritiche e macrofagi all'interno della placca ateromatosa [49], le TGRL modificate sia nella struttura sia nelle dimensioni attivano la risposta immunitaria innata, in quanto capaci di interagire con differenti recettori espressi sulla membrana delle cellule macrofagiche [50-52] (**Figura 1**). Tuttavia, la rimozione di lipoproteine LDL in circolo attraverso aferesi in pazienti ipercolesterolemici permette una significativa riduzione nel grado di infiammazione arteriosa, indicata da un ridotto assorbimento locale di ¹⁸F-fluorodesossiglucosio (valutato tramite tomografia a emissione di positroni, PET) [53], confermando che l'accumulo di lipoproteine LDL nelle pareti vascolari causa lo sviluppo del fenomeno aterosclerotico attraverso meccanismi infiammatori [54]. Ad oggi non vi sono similari dimostrazioni per le TGRL nell'uomo, sebbene modelli *in vitro* indichino che l'esposizione a stimoli pro-aterogeni induce una riprogrammazione nell'epigenoma di cellule mieloidi le quali, circolanti, evocano una continua sovra-attivazione del sistema immunitario [55, 56], supportando l'attività pro-infiammatoria sistemica anche di questa frazione lipoproteica. L'osservazione che rimane ad ogni modo chiara

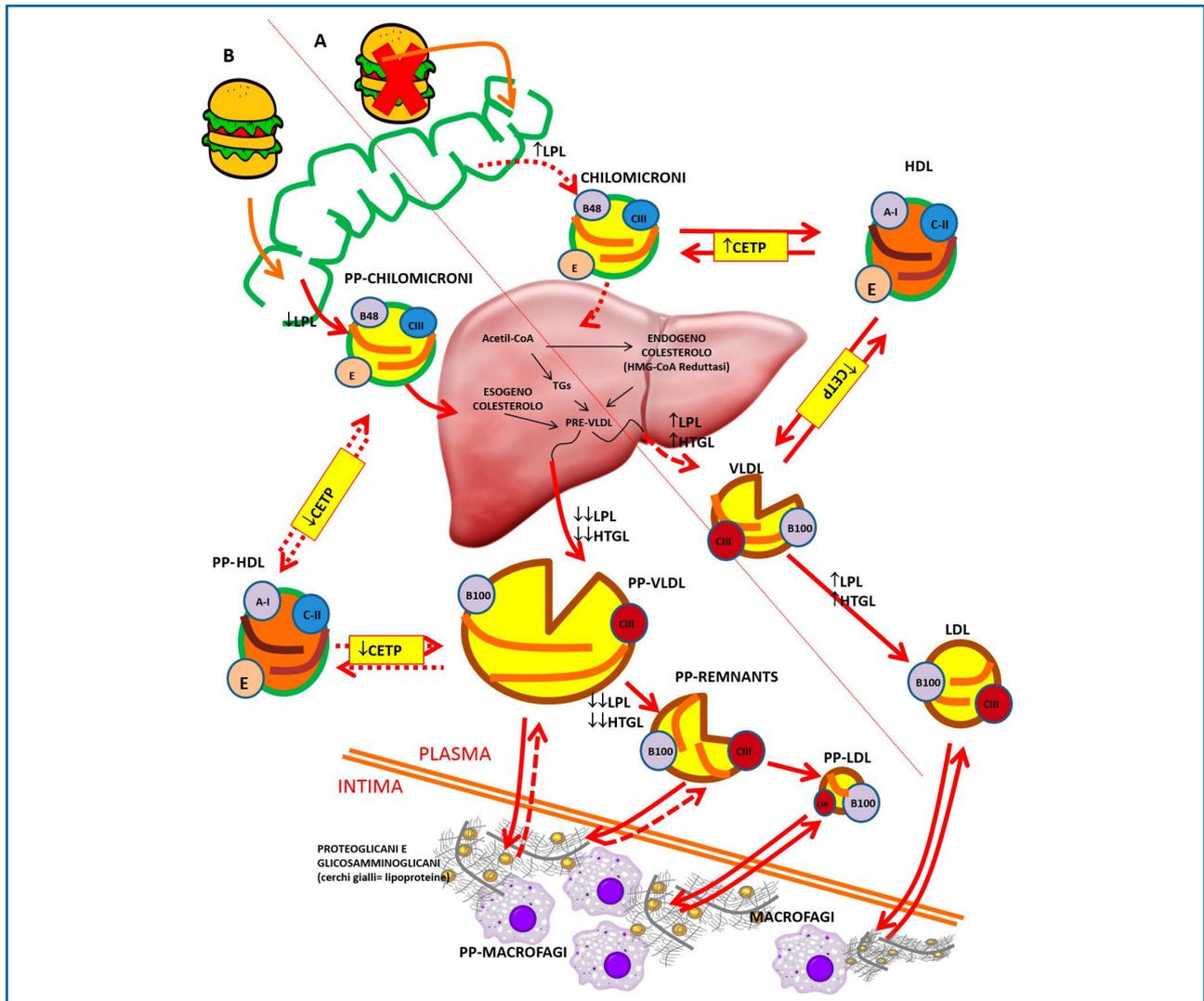


Figura 1 Metabolismo e aterogenicità delle lipoproteine a digiuno e in fase postprandiale.

In figura vengono schematizzati (e separati dalla linea diagonale rossa) il **(A)** metabolismo a digiuno e il **(B)** metabolismo di fase postprandiale.

(A) A digiuno, o in condizioni di ridotto carico esogeno di lipidi, viene meno la sintesi intestinale dei chilomicroni, le lipoproteine che portano in superficie l'Apolipoproteina B-48 e, in circolo, la LPL distribuisce efficientemente trigliceridi e acidi grassi nei tessuti periferici (tessuto adiposo e muscolo). Dal fegato vengono sintetizzati fisiologici livelli di VLDL, partendo dai loro precursori (Pre-VLDL), che vengono "impacchettati" di trigliceridi e colesterolo (sia di origine esogena sia di origine endogena); le VLDL portano sulla loro superficie l'Apolipoproteina B-100 che permette il loro riconoscimento e la loro interazione con i relativi recettori nella circolazione sistemica e nei tessuti periferici e nel fegato. Le VLDL subiscono efficacemente l'azione della LPL e della HTGL, riducendo così le loro dimensioni e il loro contenuto fino a diventare lipoproteine LDL.

(B) In seguito al consumo di un pasto ricco di grassi (in particolare se in condizioni di dislipidemia), l'intestino aumenta la produzione di chilomicroni (di aumentate dimensioni rispetto ad **(A)** e a maggiore contenuto lipidico); questi subiscono in misura minore (rispetto ad **(A)**) l'azione della LPL, la quale riduce la sua attività in fase postprandiale. Al contempo, il fegato produce una maggiore quantità di VLDL di fase postprandiale (PP-VLDL), anch'esse di maggiori dimensioni e con un superiore quantitativo di lipidi (rispetto ad **(A)**). L'inibita attività enzimatica (vedasi la HTGL) e il ridotto scambio di trigliceridi/esteri del colesterolo con la frazione PP-HDL (per ridotta attività della CETP), rispetto ad **(A)**, permette una maggiore emivita delle PP-VLDL e dei loro *remnants* (PP-REMNANTS).

Queste modificazioni biochimiche delle lipoproteine di fase postprandiale (rispetto alle relative a digiuno) rendono ragione di una differente aterogenicità; le PP-VLDL, le PP-REMNANTS e le PP-LDL entrano con maggiore facilità nell'intima dei vasi arteriosi e interagiscono con la matrice di proteoglicani e glicosaminoglicani in misura maggiore rispetto alle LDL a digiuno. Questo permette una loro maggiore ritenzione (freccie di ritorno tratteggiate) nell'intima, subendo maggiormente l'azione dei macrofagi e cellule del sistema immunitario e attivando così la cascata dei meccanismi alla base del processo aterosclerotico.

A-I= apolipoproteina A-I; E= Apolipoproteina E; CII= Apolipoproteina CII; CIII= Apolipoproteina CIII
HMG-CoA reduttasi= Idrossimetil, glutaryl-CoA reduttasi; CETP= Cholesteryl-Ester Transfer Protein; HTGL= lipasi epatica dei trigliceridi; LPL= Lipoproteina Lipasi.

Frecce nere in alto= aumento attività enzimatica; Frecce nere in basso= riduzione attività enzimatica; frecce rosse tratteggiate meccanismo/trasferimento/spostamento attivo; frecce rosse tratteggiate meccanismo/trasferimento/spostamento inibito

in ambito clinico è che i pazienti con disbetalipoproteinemia con elevati livelli di apolipoproteina E (ApoE) e di TGRL mostrano estesa aterosclerosi prematura e un elevato rischio cardiovascolare [57] e ancor più se con ridotti livelli di colesterolo HDL [58], sottolineando la rilevanza di questa combinazione lipidica nello sviluppo del processo aterosclerotico. Queste osservazioni hanno permesso di utilizzare la definizione di “dislipidemia aterogena”, comunemente accettata dalle Linee Guida Internazionali [58]. Considerando assieme queste evidenze, risulta chiara la necessità di contenere il potenziale aterogeno delle lipoproteine non a digiuno o, per lo meno delle TGRL. La valutazione della lipemia postprandiale, pertanto, è di aiuto per il medico per traslare la rilevanza delle TGRL nel metabolismo lipidico del singolo paziente e per stimarne il rischio cardiovascolare. Sono, ad ogni modo, necessarie ulteriori valutazioni per definire l'appropriata terapia in funzione dello specifico quadro clinico.

La lipemia postprandiale e la dislipidemia aterogena: trattamenti farmacologici

Riduzione della trigliceridemia non a digiuno e delle lipoproteine remnants: efficacia farmacologica

Numerose investigazioni osservative e studi randomizzati hanno valutato l'efficacia delle terapie oggi disponibili nel ridurre i livelli di TGRL. A tal proposito è utile considerare alcune recenti osservazioni dedotte dai dati provenienti da diverse popolazioni. Infatti i dati dell'*Emerging Risk Factors Collaboration* [17], replicati successivamente nella popolazione danese del *Copenhagen City Heart Study* [59], evidenziano che l'aumentata trigliceridemia e l'aumentato colesterolo non-HDL si associano a un elevato rischio di eventi cardiovascolari, se congiunti con ridotti livelli di colesterolo HDL; è da sottolineare che questa associazione sia indipendente dai livelli di colesterolo LDL. Quest'ultima considerazione suggerisce che la riduzione delle TGRL e l'aumento del colesterolo HDL sia rilevante per la riduzione del rischio cardiovascolare, indecentemente dal controllo della colesterolemia LDL [58].

Sebbene sia noto che il trattamento con statine permetta una riduzione del rischio cardiovascolare linearmente con la riduzione della colesterolemia LDL [60], meta-regressioni di più trial condotti su ampie coorti indicano che questo beneficio è maggiore in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (prevenzione secondaria e diabete), in cui si riscontrano anche elevati livelli di TGRL e ridotti livelli di colesterolo HDL [61, 62]. Nello studio TNT [63] e in una recente metanalisi condotta su oltre 170.000 soggetti [64], ridotti livelli di colesterolo HDL si associavano a un aumento rischio di eventi cardio-coronarici anche in pazienti a target per i livelli di LDL (<70 mg/dL, secondo linee guida per pazienti ad alto rischio cardiovascolare [65]). Allo stesso tempo, diversi trial di intervento hanno sottolineato che la riduzione della trigliceridemia e del colesterolo non-HDL siano di beneficio per la riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare [66-68]; in particolare, dagli studi TNT e IDEAL è chiaro che la riduzione della trigliceridemia, associata all'aumento della colesterolemia HDL [68], ma non quella LDL, permetteva una riduzione del rischio di eventi cardio-coronarici dal 30% al 70% (specialmente in pazienti in prevenzione secondaria [66], e in pazienti diabetici [69, 70]).

Considerando questi dati congiunti, risulta evidente che sebbene la riduzione della colesterolemia LDL sia prioritaria per il contenimento del rischio cardiovascolare, la dislipidemia aterogena (intesa come ridotta colesterolemia HDL e elevata trigliceridemia associata ad aumentati livelli di lipoproteine *remnants*) sembra essere un rilevante target terapeutico [58].

Ad oggi sono disponibili differenti approcci volti a ridurre la trigliceridemia e le lipoproteine *remnants*; questi comprendono l'intervento sullo stile di vita, ancor prima del trattamento farmacologico. Dal punto di vista fisiopatologico, infatti, l'attività fisica e la riduzione nel consumo di grassi saturi dalla dieta permettono un controllo della sensibilità all'insulina e un miglior *management* dei lipidi intracellulari, specialmente a livello degli epatociti, principali *player* del metabolismo delle TGRL [71]; Questo si traduce in una riduzione nella sintesi epatica di VLDL ricche in trigliceridi [72, 73] e una loro aumentata clearance [74]. Tuttavia, la spesso ridotta aderenza ai consigli sullo stile di vita rende difficoltoso l'apprezzamento clinico dell'effetto di questi tentativi; pertanto, il trattamento farmacologico rappresenta un *tool* addizionale nel trattamento della dislipidemia aterogena, ancor più se in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e/o in prevenzione secondaria [58].

Le statine riducono la trigliceridemia in pazienti affetti da ipertrigliceridemia moderata ed è stata dimostrata una relazione tra la potenza del principio attivo all'interno della classe e la riduzione dei trigliceridi circolanti [75]. Tuttavia, questo beneficio non si osserva nei casi di ipertrigliceridemie severe, a dimostrazione della ridotta capacità di questi principi attivi nel contrastare il metabolismo dei chilomicroni e delle lipoproteine VLDL a densità più bassa [35]. Le attuali Linee Guida della Società Europea di Aterosclerosi, pertanto, non raccomandano l'utilizzo della statina in monoterapia per il trattamento della dislipidemia aterogena, bensì l'utilizzo, anche in associazione, di altri principi attivi che hanno dimostrato una maggiore efficacia nel ridurre i livelli di TRGL [58]. Ad oggi, quindi, vi sono tre classi di principi attivi che hanno mostrato efficacia nel ridurre le TGRL in diversi trial clinici: i fibrati (agonisti di PPAR- α), la niacina e gli omega-3.

Fibrati

I fibrati, agendo come agonisti dei recettori intracellulari PPAR- α , aumentano l'espressione di enzimi (quali la Acil-CoA Sintasi e la LPL) e proteine che costituiscono le HDL di produzione epatica (ApoA-I, ApoA-II), mentre riducono quella di componenti delle VLDL (ApoCIII); questo effetto risulta in una ridotta sintesi di lipidi, una diminuzione nella escrezione delle TGRL e una loro maggiore trasformazione a LDL in circolo [76, 77].

La terapia di combinazione dei fibrati (fenofibrato) con una statina permette un aumento fino al 20% dei livelli di HDL e una riduzione antiparallela dei trigliceridi, se confrontata con la monoterapia con statina, suggerendo un significativo effetto dei fibrati nel contenimento dei livelli di TGRL circolanti; questo è stato osservato non soltanto in pazienti dislipidemici IIb [78] ma anche in pazienti diabetici di tipo II [70, 79]. In studi di cinetica, valutando l'effetto di un carico orale ricco di lipidi sulla lipemia nelle 8 ore successive, la terapia con Bezafibrato 400 mg/die in pazienti con sindrome metabolica [80] e quella con fenofibrato 150 mg/die in pazienti diabetici [81] permetteva non soltanto una riduzione della concentrazione di colesterolo e trigliceridi nei chilomicroni e VLDL, ma anche dei livelli di apolipoproteina B-100 (apoB100) e apolipoproteina B-48 (apoB48), sottolineando che la terapia con fibrato riesce a normalizzare non solo il contenuto ma anche la quantità di lipoproteine aterogene in circolo [80]. Negli stessi studi, il trattamento con fibrati garantiva una minore riduzione della reattività vascolare endotelio-dipendente (valutata attraverso *Flow-Mediated Dilation*, FMD) [80], anche attraverso il silenziamento dell'espressione genica di mediatori pro-infiammatori oltre alla riduzione della produzione di VLDL [82]. Insieme questi dati corroborano le evidenze di ulteriori studi osservazionali che dimostrano un significativo effetto del fibrato non soltanto nella riduzione della progressione dell'aterosclerosi subclinica [83], ma anche nel controllo del rischio cardiovascolare [58], dal 10 al 35% in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare [84] e/o in prevenzione secondaria [85].

Il trattamento con fibrato non rimane, ad ogni modo, scevro di effetti collaterali [58]; tra questi, senza dubbio, vi sono le miopatie, specialmente in terapie associazione con statina (anche se non riscontrato in tutti i trial [70, 79]). I restanti eventi avversi riportati da alcuni trial, quali il rialzo di creatinemia [70], di omocisteina [86] e del rischio (a lungo termine) di colelitiasi [87] rimangono spesso effetti "cosmetici" e la loro rilevanza clinica risulta ancora dubbia.

Niacina

L'effetto ipolipemizzante della niacina non è ad oggi ancora del tutto chiarito e il meccanismo d'azione del principio attivo coinvolge differenti aspetti, dalla riduzione della sintesi di VLDL all'inibizione della lipasi dei trigliceridi ormone-sensibile nel tessuto adiposo e al controllo dell'attività della CETP [58]. Non vanno dimenticati gli effetti collaterali del principio attivo, tra cui il flushing cutaneo e la nausea, e sono stati documentati casi di epatotossicità e miotossicità, che necessitano ulteriori approfondimenti [58]. Al fine di ridurre l'insorgenza di questi eventi avversi, sono state proposte forme farmaceutiche a rilascio prolungato di acido nicotinico oppure associazioni con antagonisti del recettore delle prostaglandine D₂ (in particolare laropiprant). Considerando tutti questi aspetti, i trial clinici ad oggi disponibili hanno confermato

che l'utilizzo di niacina aumenta l'effetto ipolipemizzante della statina quando in terapia di associazione, portando a ulteriori riduzioni del 20% nei livelli di LDL e del 35% in quelli di trigliceridi rispetto alla monoterapia, in pazienti dislipidemicici di tipo IIb [58, 88-90].

In seguito all'ingestione di un carico orale ricco di lipidi, la formulazione a rilascio prolungato di niacina/loropirant 2g/die permette una riduzione del 33% nell'area sotto la curva (AUC) della trigliceridemia plasmatica e del 20% nei livelli di acidi grassi liberi rispetto al placebo [91]. Studi con traccianti radio-marcanti hanno osservato una significativa riduzione nella quantità di TGRL circolanti, dato che lo stesso trattamento permette una riduzione dei livelli circolanti ai ApoB (dimezzati nelle frazioni VLDL e di circa il 40% nei loro *remnants*) [92]; questi effetti si associano, tuttavia, a un impatto ancora da definire sul metabolismo glucidico in pazienti diabetici [92] e in donne con sindrome dell'ovaio policistico [93]. È, infatti, da ricordare che negli studi ADMIT e ADVENT è stato riscontrato un effetto deleterio sui livelli di glicemia e un aumento dell'insulino-resistenza nei pazienti trattati con acido nicotinico [94, 95].

Gli effetti contrastanti qui riassunti in merito al trattamento con acido nicotinico possono ad ogni modo essere di interesse nel comprendere la relazione tra il metabolismo lipidico e glucidico in fase acuta postprandiale in particolari *setting* metabolici come quello della dislipidemia aterogena [96].

Omega-3

Dal punto di vista farmacologico, gli omega-3 mostrano una robusta attività ipolipemizzante che comporta un effetto a più livelli: dal controllo nella sintesi delle VLDL epatiche e loro aumentata conversione in LDL alla regolazione nella trascrizione di enzimi come PPAR- α e SREBP-1c [58]. Considerando questo aspetto, nelle ipertrigliceridemie severe il trattamento con omega-3 si è dimostrato efficace nel ridurre fino al 30% la trigliceridemia e la concentrazione di colesterolo non-HDL, come evinto dallo studio EVOLVE, condotto su pazienti con livelli di trigliceridi basali superiori a 500 mg/dL [97].

Tuttavia, i trial osservazionali condotti su pazienti dislipidemicici IIb o in ipertrigliceridemicici moderati hanno fornito risultati contrastanti e, ad oggi, risulta poco chiaro il beneficio di questi principi attivi, comunque non considerati nel trattamento in monoterapia di questo *pool* di pazienti [58]. Lo studio spagnolo PREDIMED, condotto su soggetti a medio e ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, ha mostrato come l'apporto (sebbene a dosaggi elevati) di acidi grassi polinsaturi nella dieta permetta una riduzione del 10% sia dei *remnants* delle TGRL sia delle LDL piccole e dense [98]; sono disponibili risultati simili [99], sebbene non manchino dati contrastanti [100]. Al contempo, l'utilizzo dell'omega-3 non ha fornito risultati convincenti per la riduzione del rischio cardiovascolare sia in soggetti in prevenzione primaria sia in pazienti con pregresso evento cardiovascolare [101], malgrado quanto proposto precedentemente dallo studio GISSI-Prevenzione [102] utilizzando dosaggi non sufficienti per una decisiva riduzione della trigliceridemia, scoraggiando l'utilizzo di questi farmaci come prima scelta in pazienti dislipidemicici. L'utilizzo dell'omega-3 anche aggiunto alla terapia con statina non ha altresì fornito un benefit in termini di riduzione del rischio di eventi in pazienti diabetici di tipo 2 [103].

Studi di fase postprandiale sono stati condotti al fine di valutare il potenziale effetto del trattamento con fibrati, benché i risultati non siano propensi a sostenere una convincente riduzione della trigliceridemia postprandiale [104, 105] e benché rimanga spesso critico il dosaggio considerato. Ulteriori investigazioni, su più ampi numeri di pazienti con differenti fenotipi clinici, sono attese per maggiori approfondimenti.

Conclusioni

I dati recenti provenienti dagli approcci sperimentali, dalle osservazioni epidemiologiche e dalle valutazioni cinetiche della lipemia postprandiale dimostrano la rilevanza degli elevati livelli di TGRL per la stratificazione del rischio cardiovascolare; inoltre, le investigazioni genetiche suggeriscono anche un loro ruolo causale nello sviluppo del processo aterosclerotico [22]. Escludendo le ipertrigliceridemie severe, gli elevati livelli di TGRL si associano spesso a ridotti livelli di colesterolo HDL delineando il

quadro di dislipidemia aterogena, la quale accompagna, a sua volta, diverse condizioni (per esempio il diabete di tipo 2) associate a un elevato rischio cardiovascolare [35]. La rilevanza epidemiologica di questo fenotipo è notevole [106-108] e non tutti questi pazienti traggono beneficio dalle terapie presenti oggi sul mercato, rispetto al target prefissato dalle Linee Guida [22, 58]. Ad oggi i fibrati rappresentano la classe più efficace, benché in pazienti con diabete di tipo 2 la riduzione del 20% della trigliceridemia a 5 anni non si associ a una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, nemmeno stratificando i pazienti per livelli di colesterolo HDL [70]. Risulta, pertanto, evidente la necessità di sviluppare terapie farmacologiche più efficaci per la parallela riduzione dei livelli di TGRL e del rischio cardiovascolare.

A tal fine, l'attuale approccio della ricerca clinica è quello di avvalersi degli studi di randomizzazione mendeliana al fine di individuare i *pathways* metabolici più rilevanti per impostare un bersaglio farmacologico [22]. Ad oggi meccanismi specifici, provenienti dagli studi genetici, che aumentano i livelli di TGRL e influenzano il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari includono mutazioni con perdita di funzione (“*loss of function*”) per *LPL* e per *APOA5*, oppure quelle con aumento di funzione (“*gain of function*”) per *APOC3* e *ANGPTL4* (rispettivamente codificanti per la apolipoproteina CIII e per la proteina Angiopoietin-like 4, inibitori della LPL) [35]. Considerando, ad esempio, il caso di *APOC3*, al contrario, mutazioni *loss of function* che portano a significative riduzioni delle TGRL e del rischio di eventi cardio-coronarici [109, 110] hanno posto le basi per razionalizzare il trattamento con inibitori antisenso per la sintesi di apoCIII. Questi adottati legano l'addotto di mRNA per apoCIII e ne facilitano la degradazione intracellulare, portando a significative riduzioni dei livelli di trigliceridi plasmatici e di quelli contenuti nelle VLDL e loro *remnants* in pazienti con iperchilomicronemia familiare (secondaria a mutazioni sul gene per codificante per LPL) [111]. Avendo questi approcci trovato poco riscontro in particolari fenotipi di dislipidemia, ulteriori osservazioni vengono dedotte dai trial clinici oggi in sviluppo su altri *compound* farmacologici; alcuni di questi sono quelli condotti sugli anticorpi monoclonali antagonisti per PCSK9 (*Pro-protein ConvertaseSubtilisin Kexin type-9*, proteina che facilita la degradazione del recettore delle LDL, sfavorendo la sua espressione sulla membrana cellulare). Le riduzioni nei livelli di TGRL e colesterolo non-HDL osservate nei recenti trial clinici con anticorpi monoclonali [112], congiunte con evidenze sperimentali (in vitro e nell'animale) volte a dimostrare che la PCSK9 giochi un ruolo rilevante nella produzione e catabolismo delle TGRL [113-115], suggeriscono che futuri studi di cinetica del metabolismo lipidico postprandiale sono richiesti per approfondire questo aspetto.

Nell'attesa di risultati futuri volti ad aprire la strada a nuove strategie terapeutiche, al momento risulta necessaria la collaborazione tra i medici di varie specializzazioni al fine di definire il preciso quadro clinico e garantire la migliore risposta del paziente ai trattamenti oggi disponibili.

DEFINIZIONI

Lipoproteine ricche in trigliceridi (TGRL) = Si definiscono TGRL tutte le lipoproteine ad alto contenuto di trigliceridi; pertanto in questa definizione rientrano i chilomicroni, le VLDL e i loro *remnants*.

Remnants = Si definiscono *remnants* le lipoproteine “rimanenze” delle TGRL in seguito alla interazione di queste ultime con la lipoproteina lipasi (LPL) ed altri enzimi lipolitici. Questo gruppo comprende le lipoproteine ricche in trigliceridi rimanenze dei chilomicroni, le lipoproteine a densità intermedia (IDL) e tutte le loro sottofrazioni. In studi epidemiologici essi vengono approssimati con questo calcolo: Remnants = Colesterolo Totale - LDL-C - HDL-C.

Colesterolo “non-HDL” = Si definisce Colesterolo non-HDL la frazione di colesterolo contenuta in tutte le lipoproteine, escluse le frazioni HDL. In studi epidemiologici esso viene generalmente calcolato come: Colesterolo non-HDL= Colesterolo Totale - HDL-C.

Bibliografia

- [1] Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2003; 5: 437-444.
- [2] De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009; 32: 2168-2173.
- [3] Hector AJ, Marcotte GR, Churchward-Venne TA, et al. Whey protein supplementation preserves postprandial myofibrillar protein synthesis during short-term energy restriction in overweight and obese adults. *J Nutr.* 2015; 145: 246-252.
- [4] Annuzzi G, De Natale C, Iovine C, et al. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 2397-2402.
- [5] Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, et al. Fasting and post-prandial adipose tissue lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in obesity and type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34: e110-4.
- [6] Breslow JL. Genetics of lipoprotein disorders. *Circulation.* 1993; 87 (Suppl. 4): III16-21.
- [7] Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation.* 1979; 60: 473-485.
- [8] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016.
- [9] Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12:1336-1345.
- [10] Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1003-1012.
- [11] Bjorkegren J, Boquist S, Samnegard A, et al. Accumulation of apolipoprotein C-I-rich and cholesterol-rich VLDL remnants during exaggerated postprandial triglyceridemia in normolipidemic patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 101: 227-230.
- [12] Karpe F, Bard JM, Steiner G, et al. HDLs and alimentary lipemia. Studies in men with previous myocardial infarction at a young age. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 11-22.
- [13] Karpe F, Hellenius ML, Hamsten A. Differences in postprandial concentrations of very-low-density lipoprotein and chylomicron remnants between normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic men with and without coronary heart disease. *Metabolism.* 1999; 48: 301-307.
- [14] Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 1767-1774.
- [15] Iso H, Naito Y, Sato S, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 490-499.
- [16] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007; 298: 299-308.
- [17] Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302: 1993-2000.
- [18] Marz W, Scharnagl H, Winkler K, et al. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation.* 2004; 110: 3068-3074.
- [19] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014; 384: 626-635.
- [20] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation.* 2013; 128: 1298-309.
- [21] Scharnagl H, Kleber ME, Marz W. Letter by Scharnagl et al regarding article, "Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation". *Circulation.* 2014; 129: e654.
- [22] Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016; 118: 547-563.
- [23] Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1917-1924.
- [24] Sheehan NA, Didelez V, Burton PR, Tobin MD. Mendelian randomisation and causal inference in observational epidemiology. *PLoS Med.* 2008; 5: e177.
- [25] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387-2397.
- [26] Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2072-2082.
- [27] Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013. 34(24): p. 1826-33.
- [28] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 427-436.
- [29] Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013; 45: 1345-1352.
- [30] Schneeman BO, Kotite L, Todd KM, Havel RJ. Relationships between the responses of triglyceride-rich lipoproteins in blood plasma containing apolipoproteins B-48 and B-100 to a fat-containing meal in normolipidemic humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90: 2069-2073.
- [31] Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med.* 1999; 246: 341-355.
- [32] Karpe F, Tornvall P, Olivecrona T, et al. Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *Atherosclerosis.* 1993; 98: 33-49.
- [33] Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta.* 2011; 412: 1306-1318.
- [34] Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 6-18.
- [35] Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 2525-2540.
- [36] Goldstein J, Hobbs H, Brown M, *Familial Hypercholesterolemia, in The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, C. Scriver, et al., Editors.* 2001. McGraw-Hill: New York. 2863-2913.
- [37] Brunzell J, Deeb S, *Familial lipoprotein lipase deficiency, apo C-II deficiency, and hepatic lipase deficiency, in The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, C. Scriver, et al., Editors.* 2001. McGraw-Hill: New York. 2789-2816.
- [38] Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis.* 1988; 8: 421-428.

- [39] Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res.* 1988; 29: 1491-500.
- [40] Boren J, Lee I, Zhu W, et al. Identification of the low density lipoprotein receptor-binding site in apolipoprotein B100 and the modulation of its binding activity by the carboxyl terminus in familial defective apo-B100. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1084-1093.
- [41] Boren J, Olin K, Lee I, et al. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest.* 1998; 101: 2658-2664.
- [42] Nordestgaard BG, Hjelm E, Stender S, Kjeldsen K. Different efflux pathways for high and low density lipoproteins from porcine aortic intima. *Arteriosclerosis.* 1990; 10: 477-485.
- [43] Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier--selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1996; 7: 269-273.
- [44] Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13: 461-470.
- [45] Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, et al. Macrophages and smooth muscle cells express lipoprotein lipase in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 10143-10147.
- [46] O'Brien KD, Gordon D, Deeb S, et al. Lipoprotein lipase is synthesized by macrophage-derived foam cells in human coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1992; 89: 1544-1550.
- [47] Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem.* 1995; 41: 153-158.
- [48] Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.* 2007; 193: 321-327.
- [49] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011; 473: 317-325.
- [50] Takahashi S, Sakai J, Fujino T, et al. The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor. *J Atheroscler Thromb.* 2004; 11: 200-208.
- [51] Brown ML, Ramprasad MP, Umeda PK, et al. A macrophage receptor for apolipoprotein B48: cloning, expression, and atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 7488-7493.
- [52] Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, et al. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature.* 1989; 341: 162-164.
- [53] van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, et al. Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1418-1426.
- [54] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.
- [55] Christ A, Bekkering S, Latz E, Rixen NP. Long-term activation of the innate immune system in atherosclerosis. *Semin Immunol.* 2016.
- [56] Bekkering S, Joosten LA, van der Meer JW, et al. The epigenetic memory of monocytes and macrophages as a novel drug target in atherosclerosis. *Clin Ther.* 2015; 37: 914-923.
- [57] Mahley R, Raal S, Type III Hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia): The Role of Apolipoprotein E in Normal and Abnormal Lipoprotein Metabolism, in *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, C. Scriver, et al., Editors. 2001. McGraw-Hill: New York. 2835-2862.
- [58] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1345-1361.
- [59] Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008; 300: 2142-2152.
- [60] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366: 1267-1278.
- [61] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 129 (Suppl. 2): S1-45.
- [62] Gotto AM, Opie L, Lipid-modifying and anti-atherosclerotic drugs, in *Drugs for the Heart*, L. Opie and B. Gersh, Editors. 2009. Elsevier Saunders: Philadelphia. 398-435.
- [63] Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1301-1310.
- [64] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376: 1670-1681.
- [65] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217: 3-46.
- [66] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 724-730.
- [67] Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation.* 2008; 117: 3002-3009.
- [68] Faergeman O, Holme I, Fayyad R, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 459-463.
- [69] Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009; 32: 493-498.
- [70] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-1574.
- [71] Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014. 371: 1131-1141.
- [72] Magkos F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia. *Prog Lipid Res.* 2009; 48: 171-190.
- [73] Magkos F, Tsekouras YE, Prentzas KI, et al. Acute exercise-induced changes in basal VLDL-triglyceride kinetics leading to hypotriglyceridemia manifest more readily after resistance than endurance exercise. *J Appl Physiol.* (1985). 2008; 105: 1228-1236.
- [74] Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992. 56(2): p. 320-8.
- [75] Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 66B-69B.
- [76] Duval C, Chinetti G, Trottein F, et al. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med.* 2002; 8: 422-430.
- [77] Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology.* 2003; 144: 2201-2207.
- [78] Derosa G, Cicero AE, Bertone G, et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2004; 26: 1599-1607.

- [79] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849-1861.
- [80] Ohno Y, Miyoshi T, Noda Y, et al. Bezafibrate improves postprandial hypertriglyceridemia and associated endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome: a randomized crossover study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 71.
- [81] Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L, et al. Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD lipid trial. *Diabetes Care*. 2013; 36: 422-428.
- [82] Rosenson RS, Huskin AL, Wolff DA, et al. Fenofibrate reduces fasting and postprandial inflammatory responses among hypertriglyceridemia patients with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2008; 198: 381-388.
- [83] Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 1996; 347: 849-853.
- [84] Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1237-1245.
- [85] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 410-418.
- [86] Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011; 54: 280-290.
- [87] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 3C-18C.
- [88] Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1428-1436.
- [89] McKenney JM, Jones PH, Bays HE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis*. 2007; 192: 432-437.
- [90] Ballantyne C, Gleim G, Liu N, et al. Effects of coadministered extended-release niacin/laropiprant and simvastatin on lipoprotein subclasses in patients with dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2012; 6: 235-243.
- [91] Usman MH, Qamar A, Gadi R, et al. Extended-release niacin acutely suppresses postprandial triglyceridemia. *Am J Med*. 2012; 125: 1026-1035.
- [92] Ooi EM, Watts GF, Chan DC, et al. Effects of extended-release niacin on the postprandial metabolism of Lp(a) and ApoB-100-containing lipoproteins in statin-treated men with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 2686-2693.
- [93] Aye MM, Kilpatrick ES, Afolabi P, et al. Postprandial effects of long-term niacin/laropiprant use on glucose and lipid metabolism and on cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 545-552.
- [94] Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial*. *JAMA*. 2000; 284: 1263-1270.
- [95] Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1568-1576.
- [96] Montserrat-de la Paz S, Bermudez B, Naranjo MC, et al. Pharmacological effects of niacin on acute hyperlipemia. *Curr Med Chem*. 2016.
- [97] Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 94-106.
- [98] Damasceno NR, Sala-Vila A, Cofan M, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2013; 230: 347-353.
- [99] Jones JL, Comperatore M, Barona J, et al. A Mediterranean-style, low-glycemic-load diet decreases atherogenic lipoproteins and reduces lipoprotein (a) and oxidized low-density lipoprotein in women with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2012; 61: 366-372.
- [100] Ambring A, Friberg P, Axelsen M, et al. Effects of a Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106: 519-525.
- [101] n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1800-1808.
- [102] Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002. 105: 1897-1903.
- [103] Holman RR, Paul S, Farmer A, et al. Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes (AFORRD): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52: 50-59.
- [104] Schirmer SH, Werner CM, Binder SB, et al. Effects of omega-3 fatty acids on postprandial triglycerides and monocyte activation. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 166-172.
- [105] Miyoshi T, Noda Y, Ohno Y, et al. Omega-3 fatty acids improve postprandial lipemia and associated endothelial dysfunction in healthy individuals - a randomized cross-over trial. *Biomed Pharmacother*. 2014; 68: 1071-1077.
- [106] Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med*. 2009; 122 (Suppl. 1): S26-37.
- [107] Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 737-747.
- [108] Cabrera M, Sanchez-Chaparro MA, Valdivielso P, et al. Prevalence of atherogenic dyslipidemia: association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. "ICARIA" study. *Atherosclerosis*. 2014; 235: 562-569.
- [109] Cohen JC, Stender S, Hobbs HH. APOC3, coronary disease, and complexities of Mendelian randomization. *Cell Metab*. 2014; 20: p. 387-389.
- [110] Timpson NJ, Walter K, Min JL, et al. A rare variant in APOC3 is associated with plasma triglyceride and VLDL levels in Europeans. *Nat Commun*. 2014; 5: 4871.
- [111] Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2200-2206.
- [112] Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, et al. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clin Cardiol*. 2016; 39: 137-144.
- [113] Rashid S, Tavori H, Brown PE, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation*. 2014; 130: 431-441.
- [114] Tavori H, Giunzioni I, Predazzi IM, et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms. *Cardiovasc Res*. 2016; 110: 268-278.
- [115] Cariou B, Si-Tayeb K, Le May C. Role of PCSK9 beyond liver involvement. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26: 155-161.

“INNOVAZIONE FARMACOLOGICA E SOSTENIBILITÀ DEL NOSTRO SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE”

Napoli, 2 maggio 2016

Nel corso della giornata inaugurale della III Edizione del Master di II Livello in Farmacovigilanza, Farmacoepidemiologia e Attività regolatorie della Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN), si è tenuta, presso l'aula Bottazzi della Scuola di Medicina e Chirurgia della SUN, la Tavola Rotonda dal titolo “**Innovazione Farmacologica e Sostenibilità del nostro Servizio Sanitario Nazionale**”, moderata dal Professore **Francesco Rossi**, Ordinario di Farmacologia e coordinatore del Master.

Dopo i saluti istituzionali del Magnifico Rettore, Professor **Giuseppe Paolisso**, che ha sottolineato l'importanza del rapporto tra università e azienda, definendolo una importante *joint venture*, sono seguiti i saluti del Direttore del Dipartimento, Professor **Italo Francesco Angelillo**.

Alla Tavola Rotonda hanno partecipato il Dott. **Michele Blasco**, Medical & Regulatory Director di Takeda Italia, il Dott. **Maurizio De Cicco**, Amministratore delegato Roche e vice-presidente Farindustria, il Dott. **Francesco De Santis**, Presidente di Italfarmaco e vice-presidente Farindustria, il Dott. **Nello Martini**, ex-Direttore Generale AIFA e attualmente Direttore della Ricerca dell'Accademia Nazionale di Medicina, la Dott.ssa **Patrizia Nardini**, Direttore Medico Esecutivo MSD, il Dott. **Marco Scatigna**, Country Medical Chair e Presidente della Fondazione Sanofi-aventis, e il Dott. **Concetto Vasta**, Direttore Affari Istituzionali Eli Lilly.

La Tavola Rotonda ha avuto inizio con l'introduzione del Prof. Rossi che ha discusso dell'importanza e del significato dell'innovazione in campo farmacologico. “*In questo periodo di grande crescita per l'industria farmaceutica con la scoperta e la commercializzazione di tanti farmaci innovativi presenti sul mercato, soprattutto di origine biologica/biotecnologica, vi è la necessità di coniugare il valore terapeutico del farmaco innovativo con i costi che l'introduzione di questo sul mercato mondiale comporta. Tanti, infatti, sono i farmaci innovativi ad elevato costo, che si caratterizzano per importanti problematiche di accesso alla terapia (come accaduto per i nuovi farmaci dell'epatite C) e di sostenibilità. Nonostante queste criticità, l'introduzione in commercio di tali farmaci ha avuto importanti risvolti positivi, soprattutto in termini di allungamento della vita dei pazienti trattati*” - ha osservato il Prof. Rossi, che ha poi proseguito con una serie di domande ai partecipanti.

Rossi - Come definireste oggi l'innovazione in campo farmacologico e quale proposta fareste per il riconoscimento dell'innovazione?

De Cicco - “*Prima di entrare nel merito della definizione di innovazione, mi preme ricordare che a monte di questa ci sono aziende e uomini che investono anche nel nostro Paese al fine di scoprire e produrre farmaci che facciano la differenza nella vita del paziente. Come citano recenti fonti della Banca d'Italia, il settore farmaceutico è il primo per crescita nella produzione industriale degli ultimi 15 anni, oltre che essere l'unico ad aver registrato un aumento delle capacità produttive. Negli ultimi 2 anni il settore farmaceutico è aumentato anche in termini di recruitment (gran parte di queste nuove assunzioni riguardano la parte medica, oggi il dipartimento medico ROCHE consta di circa 150 persone). Il settore farmaceutico è anche il primo per investimenti, cresciuti negli ultimi 2 anni del 15%. Possiamo essere orgogliosi del fatto che il primo farmaco a base di cellule staminali approvato in Europa è italiano (della ditta Chiesi), così come la prima terapia genica, frutto di una partnership tra pubblico e privato. Ma di fondamentale importanza per l'industria farmaceutica sono le risorse umane,*

che rappresentano il primo fattore di competitività nonché il valore aggiunto al mondo della ricerca. In tema di innovazione, in linea con i valori di Farmindustria, si può affermare che «Innovazione è vita». Oltre al valore che l'innovazione genera nella vita del paziente, è fondamentale prendere atto di come investire in ricerca in aree con bisogni di cura insoddisfatti sia ad alto rischio di fallimento. Non dimentichiamoci che anche uno studio clinico di fase 3 negativo, per la quale le aziende investono enormi capitali, lascia in eredità un bagaglio di conoscenze su cui si costruiranno i farmaci innovativi del futuro. I risultati positivi dell'innovazione devono certamente fare i conti con la sostenibilità; in particolare, alla luce dei numerosi farmaci che presto arriveranno sui mercati mondiali (nel 2015 la Food and Drug Administration - FDA - ha approvato ben 45 farmaci, di cui 15 breakthrough therapy), occorrerà fare un discorso un po' più ampio, un bilancio fra ciò che si risparmierà e il costo puro del farmaco. Tutto ciò richiederà tempo, stabilità e uniformità di accesso tra le Regioni. Non dobbiamo dimenticare che il nostro Paese ha finora rappresentato un esempio di modello virtuoso basato su accordi di prezzo innovativi e su registri che possono garantire l'appropriatezza e quindi l'efficacia nell'utilizzo delle terapie innovative. Da questo bisogna partire per aggiornare il modello di governance alla luce delle risorse aggiuntive che l'innovazione richiede per poter effettivamente diventare parte del beneficio dei pazienti”.

De Santis - *“Italfarmaco è un'azienda presente in 37 Paesi, che genera il 70% del suo fatturato non in Italia. L'innovazione, che si identifica nelle breakthrough therapy, richiede specifici modelli atti al bilanciamento dei costi. Nel caso dell'epatite è piuttosto semplice fare un calcolo; grazie ai nuovi farmaci anti-HCV in 12 settimane un paziente guarisce dall'epatite e mediamente si possono sottrarre dal costo del paziente guarito tutti i costi dei farmaci futuri che il paziente avrebbe dovuto assumere a lungo termine, i costi dei ricoveri che il paziente non avrà e dunque relativamente una somma che non è facile stabilire, ma che assume delle logiche facili da comprendere. Più difficile sarà per quelle malattie che richiedono terapie a lungo termine, come le neoplasie o le patologie rare. In questo caso, l'aggiunta di una terapia che consente di trattare la patologia non è altro che un costo incrementale. È chiaro che occorre trovare un sistema di misurazione di qualità e quantità di vita che il paziente riceverà”.*

Vasta - *“L'industria non è solo ricerca sul farmaco, ma è anche ricerca tecnologica e nella valutazione dell'innovazione occorre considerare attentamente i rapporti rischio/beneficio e costo/beneficio. In accordo a quanto detto da Henry Ford («C'è vero progresso solo quando i vantaggi di una nuova tecnologia diventano disponibili per tutti»), il rapporto costo/beneficio rappresenta il centro del vantaggio di una qualsiasi nuova tecnologia. Colui che deve occuparsi di valutare il rapporto costo/beneficio deve essere libero da qualsiasi pregiudizio ideologico o condizionamento o conflitto di interessi. Inoltre, mentre l'innovazione quantica è facile da riconoscere, molto più complesso è il riconoscimento dell'innovazione «dei piccoli passi» o «incrementale», che non è certo meno importante della prima. È proprio quest'ultima ad aver consentito al paziente oncologico italiano di avere un'aspettativa di vita superiore a quella di un paziente oncologico, ad esempio, inglese. Infatti, i numeri presentati dal prof. Carmine Pinto (AIOM) in occasione dell'evento «I numeri del cancro in Italia» (Ministero della Salute, Roma, 24/09/2015), mostrano una percentuale di sopravvivenza maggiore in un paese come l'Italia che ha sempre riconosciuto il valore dei piccoli passi, dove si arriva ad un +5% per il polmone e addirittura ad un +13,9% per lo stomaco rispetto al Regno Unito. Un altro punto da evidenziare riguarda l'innovazione che impatta il modo in cui i farmaci vengono somministrati: il device, infatti, può cambiare la qualità di vita del paziente. L'ultima innovazione riguarda, infine, le metodiche di diagnosi che, per alcune patologie, è essenziale siano dettagliate e tempestive, come ad esempio le malattie neurodegenerative e le demenze, una su tutte l'Alzheimer”.*

Nardini - *“Il concetto di innovazione varia a seconda dei differenti punti di vista (payers, farmacisti, medici e pazienti). Ad esempio, per il paziente può fare la differenza la frequenza di somministrazione di alcuni farmaci perché questa può impattare significativamente su importanti aspetti organizzativi, familiari e di qualità di vita.*

Inoltre, l'innovazione varia a seconda dell'ambito terapeutico a cui si riferisce. Ad esempio, alla luce dell'emergenza delle resistenze batteriche a cui stiamo assistendo, lo sviluppo di nuovi antibiotici rappresenta sicuramente un'importante innovazione in campo farmaceutico. Per meglio definire il concetto di farmaco innovativo e stabilire, al contempo, un grading dell'innovazione, ci si può rifare alle raccomandazioni emanate a giugno 2015 dalla Direzione delle Politiche Economiche e Scientifiche del Parlamento Europeo, a seguito di una attenta disamina dei diversi approcci nazionali all'«Added Therapeutic Value» (ATV) e al fine di favorire un'omogeneità di approccio all'innovazione nei diversi Paesi. Occorre, inoltre, ricordare che la valutazione dell'ATV dovrebbe essere puramente scientifica, scevra da considerazioni sui costi, per non introdurre un importante bias nella valutazione del valore terapeutico aggiunto. Per far ciò vi è il bisogno di una commissione scientifica di esperti. Ancora, è importante garantire la trasparenza dei criteri e anche del giudizio che porta ad emettere un grado di innovazione. La valutazione dell'impatto dei costi, sempre complessivi e mai soltanto relativi alla spesa del farmaco, è senz'altro importante, ma deve costituire un passo successivo alla valutazione scientifica».

Scatigna - *“L'innovazione dal mio punto di vista deve essere principalmente e innanzitutto clinica. I principali benefici di una terapia farmacologica devono riguardare l'impatto che il trattamento esercita nella prognosi e nella qualità della vita dei singoli pazienti.*

Per tale motivo i clinici ed anche i pazienti devono essere sempre più coinvolti nella valutazione dell'innovatività.

Qualsiasi algoritmo che può essere utilizzato per la definizione di un grading di innovazione deve tenere conto del valore effettivo esercitato dal trattamento nella gestione clinica”.

Blasco - *“Non è semplice definire quali siano i criteri oggettivi per stabilire la presenza o meno di innovazione. Come veniva già stabilito da AIFA nell'algoritmo del 2007, l'innovazione rappresenta sicuramente un vantaggio e può essere suddivisa in tre tipologie, quella farmacologica, legata all'introduzione di un farmaco caratterizzato da un nuovo meccanismo di azione, quella tecnologica, che rimanda anche all'introduzione di nuove tecnologie di rilascio del principio attivo, e quella terapeutica, ovvero quella che, grazie a prove documentali, testimonia una efficacia e/o una sicurezza superiore. Dal 2007 molto è cambiato ed ora, sia per le ristrettezze economiche sia per le dinamiche di sviluppo costo/efficacia, l'AIFA considera prevalentemente l'innovazione terapeutica”.*

Martini - *“L'innovazione è sì un argomento complesso, ma non tanto da non arrivare ad una soluzione e rimanere sempre in una situazione di attesa e di stallo. E' inutile e contraddittorio avere un fondo per l'innovatività e, allo stesso tempo, non avere i criteri per individuare e definire il nuovo grado di innovatività dei nuovi farmaci.*

Dal 2008 al 2016 la registrazione di un farmaco in Italia è avvenuta sempre tramite un atto formale pubblicato in Gazzetta Ufficiale (Determina AIFA), ma nulla è stato mai detto nelle determinazioni sull'innovatività. Nonostante recentemente siano stati immessi in commercio e rimborsati in Italia farmaci importanti (nuovi mAb per il trattamento dell'ipercolesterolemia, della leucemia, del melanoma metastatico, dell'artrite reumatoide e della psoriasi e nuove terapie geniche e cellulari), in Italia non disponiamo, di criteri trasparenti e di una procedura formale, tramite i quali valutare il grado di innovatività. È, dunque, chiaro che vi è la necessità di adottare un modello di innovatività, non ispirato però a quello del NICE che è caratterizzato da una procedura di appraisal dicotomica e unilaterale con un gap, che non riconosce i valori incrementali; è necessario bensì avere un modello multidimensionale basato non su un valore o un parametro assoluti. È, dunque necessario valutare il Valore Terapeutico Aggiuntivo - ATV (added therapeutic value) - basato sulla stima di almeno tre elementi variabili: il bisogno terapeutico (gravità della malattia), il valore terapeutico aggiuntivo rispetto al miglior trattamento disponibile e l'entità dell'effetto terapeutico (tipologia dello studio - end points - safety). Occorre esprimere i valori incrementali secondo un ranking a più

livelli: ATV massimo, importante, moderato, basso, inesistente. È importante capire che non occorre disporre di un modello perfetto, piuttosto di uno che consenta di definire la presenza di innovazione senza che questa venga identificata con un numero. Quindi la soluzione c'è ed è anche codificata a livello europeo (modello francese); occorre semplicemente ritornare ai concetti base del metodo di valutazione del grado di innovatività già presente ed adottato dall'AIFA fino al 2008”.

Rossi - “Quindi un ritorno al passato con un adattamento moderno”.

Rossi - Qual è la pipeline innovativa nelle vostre aziende e quali sono i problemi di sostenibilità?

De Cicco - “Vorrei premettere, con orgoglio, che Roche globale investe, ogni anno, all'incirca il 20% del proprio fatturato e che le spese per la ricerca superano abbondantemente le spese di Marketing.

Questo si riflette a livello nazionale con investimenti che superano i 30 milioni annui, con il coinvolgimento di oltre 1100 centri e 12mila pazienti in oltre 120 studi locali. Roche è l'azienda numero uno in oncologia (circa il 65% degli investimenti di ricerca è dedicato a questo settore). La parte innovativa della ricerca Roche è prevalentemente focalizzata sullo sviluppo di mAb con duplice meccanismo di azione che, da un lato, legano uno specifico target e, dall'altro, agiscono sulla risposta immunitaria con effetto immunostimolante. Questa ricerca apre a nuove frontiere in ambito oncologico. Recentemente, inoltre, è stato sottoposto per la registrazione da parte della FDA un nuovo farmaco per il trattamento della sclerosi multipla in forma primaria progressiva che sarà presto sottomesso anche a EMA. Purtroppo per quanto riguarda l'accesso, sovente l'arrivo di queste terapie in Italia è ritardato e non uniforme a livello regionale. Si dovrebbe credere maggiormente nei modelli di accesso condizionato come strumento di monitoraggio e appropriatezza nella fase iniziale del mercato, rivalutando successivamente il valore e il place in therapy con dati di real world evidence tratti, ad esempio, dai registri AIFA”.

De Santis - “In Italfarmaco abbiamo due importanti esempi di innovazione, il Teglutik (riluzolo) e il ginovistat. Il primo farmaco, esempio di innovazione di tipo incrementale, è indicato per il trattamento di pazienti con sclerosi amiotrofica laterale. Fino a qualche anno fa il riluzolo era presente solo in compresse e vi erano difficoltà a ottenerlo in una formulazione liquida che aiutasse i pazienti ad assumerlo. Grazie ad una particolare tecnologia, Italfarmaco è riuscita a produrlo in formulazione fosfolipidica, che consente di curare molti più pazienti. Oggi, dopo un anno e mezzo di presenza sul mercato, il 35% dei pazienti assume il nostro farmaco e ci aspettiamo di arrivare al +60-70%. Il ginovistat, farmaco (first in class) indicato per ritardare la progressione della sindrome di Duchenne, rappresenta, invece, un'innovazione quantica. I bambini con tale sindrome hanno un'aspettativa di vita di circa 20 anni, a causa della riduzione della funzionalità respiratoria, muscolare e cardiaca. Gli studi di fase II, condotti in Italia e ormai completati, hanno mostrato che il farmaco comporta un aumento nella produzione di tessuto muscolare. La sperimentazione multicentrica che sta per partire includerà 50 Centri, 200 bambini per un totale di 18 mesi di trattamento”.

Vasta - “Eli Lilly Italia è prevalentemente impegnata nelle aree terapeutiche dell'oncologia, diabetologia, immunologia e neuroscienze. Ci sono più di 2.000 pazienti arruolati in trial presso oltre 300 centri italiani. Il settore che ha più pazienti arruolati è quello delle neuroscienze, in particolare per il trattamento delle cefalee a grappolo e dell'Alzheimer (per quest'ultima indicazione sia nella ricerca di farmaci per la cura che per la diagnosi). Per quanto concerne la sostenibilità, occorre considerare che il costo socio-sanitario dell'Alzheimer è insostenibile. I dati CENSIS indicano che in Italia ci sono circa 800.000 caregiver, tutti a carico delle famiglie. Il numero dei caregiver è superiore di circa 150.000 unità al numero di tutti i dipendenti del SSN. Da questi dati si evince che se si riuscisse a trovare un farmaco che ritarda di 5 anni lo stato di

non auto-sufficienza di pazienti con Alzheimer, avremmo un notevolissimo risparmio (pari a circa 500 miliardi di dollari negli USA secondo quanto riportato nel rapporto dell'Alzheimer's association americana «Changing Trajectory of Alzheimer's Disease» 2014). In conclusione, è l'innovazione che garantirà la sostenibilità».

Nardini - *“Nel 2015 Merck & Co ha investito in ricerca il 18% del suo fatturato (pari a circa 7 miliardi di dollari in ricerca e sviluppo all'insegna dell'innovazione). Oggi ci sono 41 programmi di ricerca attivi: 11 in fase II, 25 in fase III e 5 in fase di registrazione. In Italia, vi sono oltre 90 studi e 750 centri di sperimentazione impegnati. Il nostro R&D sta attualmente lavorando in molte aree terapeutiche, tra queste quelle che attualmente rappresentano le sfide più pressanti per la sanità pubblica, ad esempio l'oncologia, le malattie infettive (anche tramite lo sviluppo farmaci per l'epatite C, di antibiotici e vaccini), le malattie cardiovascolari e metaboliche, la malattia di Alzheimer e le malattie immunologiche. Tra i molti farmaci in diverse fasi di sviluppo ne cito solo qualcuno per brevità. Il primo che voglio menzionare è pembrolizumab, anticorpo monoclonale anti-PD-1, che ha già ottenuto da FDA «breakthrough therapy designation» in quattro tipi di tumore, recentemente autorizzato in Italia per il trattamento del melanoma avanzato nei pazienti adulti ed in sperimentazione in oltre 30 tipi di tumore. Pembrolizumab ha ottenuto il prestigioso Premio Galeno anche in Italia. Vi è poi l'associazione grazoprevir/elbasvir per il trattamento dell'infezione da HCV che porta un importante contributo all'obiettivo di salute pubblica di eliminazione dell'infezione da HCV. Anche l'associazione grazoprevir/elbasvir è già stata autorizzata da FDA ed è in attesa di autorizzazione da parte delle autorità regolatorie europee. Infine, vorrei menzionare tedizolid (oxazolidinone) e l'associazione ceftolozane (cefalosporina di generazione avanzata)/tazobactam (inibitore di beta-lattamasi a spettro esteso), per il trattamento di alcune gravi infezioni, rispettivamente, da batteri Gram+ e Gram-. Merck & Co in controtendenza con il mercato farmaceutico, ma cogliendo una esigenza importante ed una reale emergenza per la sanità pubblica, ha sviluppato nuove armi terapeutiche per combattere l'emergenza della resistenza antimicrobica, fenomeno purtroppo ben presente anche in Italia. Per quanto riguarda, invece, la sostenibilità dell'innovazione farmaceutica, occorre ricordare che l'Italia è il fanalino di coda dei Paesi europei in termini di spesa sanitaria pro-capite rispetto al PIL; inoltre, l'ambito farmaceutico è quello che più soffre all'interno della spesa sanitaria: negli anni 2009-2014 la spesa media farmaceutica pro-capite è stata ridotta del 4% a fronte di aumenti in tutte le altre voci di spesa. Crediamo, invece, che investire in nuovi farmaci a valore aggiunto rappresenti anche un modo per aumentare l'efficienza e la sostenibilità del sistema sanitario secondo una visione che deve essere sempre più olistica”.*

Scatigna - *“Sanofi ha percorso una conversione della propria R&D dai prodotti di sintesi chimica ai prodotti di origine biotecnologica e attualmente ha in sviluppo prevalentemente Anticorpi Monoclonali per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'asma bronchiale, della dermatite atopica (dupilumab) e dell'ipercolesterolemia (alirocumab). Fra questi, gli inibitori della PCSK9, destinati a pazienti non rispondenti alla terapia con statine o intolleranti, hanno mostrato di ridurre del 50-60% i valori delle LDL che sono oggi il surrogate marker più validato e consolidato di rischio cardiovascolare maggiore. Poiché tali farmaci hanno un costo superiore alle attuali terapie disponibili, l'approccio regolatorio attuale è quello di cercare di ridurre il più possibile la popolazione da trattare, destinando tali terapie solo ai pazienti a più alto rischio. Questa scelta pone naturalmente problemi di eticità ed è necessario trovare soluzioni alternative quali ad esempio la possibilità di contributi dal settore privato”.*

Blasco - *“In Takeda vi sono oltre 60 farmaci in sperimentazioni di fase I, II e III. Nello specifico, tra i farmaci innovativi, vi sono il vedolizumab e l'ixazomib. Il primo è un mAb disegnato per agire esclusivamente a livello intestinale che si lega in modo specifico all'integrina $\alpha4\beta7$; ixazomib è il primo inibitore orale del proteasoma (first in class), già approvato da FDA. Al fine di aumentare le conoscenze sul reale beneficio clinico di tali farmaci nei pazienti italiani occorrerebbe utilizzare strumenti semplici, ma efficaci, come i Registri”.*

Rossi - Alla luce di quanto detto, risulta chiaro che abbiamo bisogno di questi farmaci ma ancor di più di definire i nuovi criteri per l'attribuzione dell'innovatività. Quindi quale sistema dobbiamo adottare per conciliare l'innovazione con la sostenibilità?

Martini - *“Credo fermamente che possiamo sostenere l'accesso sul mercato di nuovi farmaci se adottiamo 5 strategie per sostenere l'equilibrio economico:*

- 1. trovare una soluzione transattiva sul payback 2013-2015 e tale accordo deve essere collegato con la nuova Governance;*
- 2. adottare la procedura prezzo/volume (P/V) come misura sovranegoziale e strutturale, a cui dare un fondamento legislativo, secondo criteri trasparenti, in base ai quali il prezzo dei farmaci in cui la riduzione del prezzo dei farmaci o l'incremento degli sconti, devono essere proporzionali all'incremento del numero dei pazienti trattati e quindi della spesa a carico dell'SSN; la procedura P/V potrebbe inoltre semplificare, se non addirittura rendere inutile la rinegoziazione del prezzo per le estensioni di indicazione;*
- 3. Registri AIFA; per farmaci ad alto costo ad impatto sociale deve essere un solo sistema di prescrizione nazionale, basato sull'adozione dei Registri di monitoraggio, per garantire la appropriatezza prescrittiva ed evitare l'uso off-label. Oggi i Registri sono 127 e costituiscono un burden burocratico-amministrativo inaccettabile, specie in ambito oncologico; ogni Registro non può perdurare long-life, ma per un periodo sufficiente (2-3 anni) per verificare l'effectiveness nella pratica clinica reale. I Registri senza un ritorno periodico e obbligatorio dei dati alle Regioni e alle singole strutture di diagnosi e cura (con il necessario benchmark), perdono completamente il loro significato regolatorio e scientifico e finiscono per diventare uno strumento puramente burocratico;*
- 4. introdurre in maniera sistematica e con fondamento legislativo nell'ambito dei registri, i MEAs (Managed Entry Agreements), con particolare riferimento alle misure di Cost Sharing (CS financial-based) e di Payment by Results (PbR - outcome based), basati sul concetto che il SSN paga i farmaci innovativi se funzionano, ma non può farsi carico dei fallimenti;*
- 5. costi evitabili (oggi disponiamo in Italia di Big Data - RWE affidabili e consolidati per identificare il costo complessivo delle patologie, superare l'impostazione di budget silos e, pertanto, riconoscere quali potrebbero essere i costi evitabili nell'ambito del processo assistenziale)”*.

Rossi - Siete d'accordo con la proposta di Martini? Avete altre proposte?

Vasta - *“D'accordo con Martini, ma al fine di valutare l'innovazione vi è anche la necessità di avere commissioni innovative ad hoc in AIFA (nell'ottica dell'HTA). Sarebbe necessaria, ad esempio, la presenza di rappresentanti di diverse istituzioni, che abbiano competenze integrate, cito tra gli altri i rappresentanti delle associazioni pazienti, dell'INPS, del MiSE e ritengo sia fondamentale rivedere il budget, sotto un aspetto socio-sanitario”*.

Nardini - *“Un fondo ad hoc per l'innovazione, finanziato più di quanto non lo sia oggi. Inoltre andrebbe aggiunto un fondo speciale per finanziare i farmaci innovativi oncologici; a questo proposito, AIOM propone concretamente di fissare una tassa di scopo di 1 centesimo per sigaretta (generando pertanto 720 milioni di euro annui di gettito)”*.

Scatigna - *“D'accordo. Vorrei però risottolineare una questione che ritengo importante anche se collaterale a quanto stiamo discutendo: la rilevanza di premiare durante il processo di negoziazione tutte quelle Aziende che fanno ricerca nel nostro Paese. Le possibilità sono molteplici, da una più accentuata defiscalizzazione a un bonus ma di certo è necessario fare qualcosa”*.

Blasco - *“Occorrono: regole certe per definire e tutelare farmaci innovativi attraverso sistemi di prezzo competitivi; inserire automaticamente i farmaci innovativi nei pron-*

tuari regionali ed ospedalieri senza ulteriori passaggi; ripensare all'attuale sistema di governance della spesa farmaceutica uscendo dalla logica dei budget a silos e dei tetti di spesa attraverso una pianificazione attenta basata sui reali fabbisogni della popolazione e sull'horizon scanning, aumentando le risorse dedicate".

De Santis - *"Aggiungerei la governance a lungo termine, d'accordo con i meccanismi di controllo dell'appropriatezza e il risk-sharing (è un'innovazione italiana)".*

De Cicco - *"D'accordo sulla procedura prezzo/volume, sul payment by results e sui registri; occorrerebbe ogni due o tre anni, a seconda della patologia, verificare che le aspettative individuate siano state o meno soddisfatte e soprattutto identificare e formalizzare fin da subito i criteri per il raggiungimento dei risultati già in sede di prima negoziazione con le aziende".*

In **conclusione**, alla luce degli importanti temi discussi nel corso della Tavola Rotonda, è possibile affermare che l'innovazione, sia essa farmacologica, tecnologica o terapeutica, possa essere considerata "progresso" poiché mira al miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Come già anticipato nella discussione, è proprio grazie all'introduzione dei farmaci innovativi che è stato possibile assistere ad una significativa riduzione della mortalità per alcune patologie ad elevato impatto nella popolazione (neoplasie, malattie cardiovascolari, HCV).

L'innovazione, tuttavia, porta con sé problematiche non di poco conto; da un lato, il ritardo che contraddistingue il nostro Paese nell'accesso ai farmaci innovativi, dall'altro il problema della sostenibilità economica, che rischia di bloccare l'utilizzo dei nuovi farmaci più efficaci. In linea con la richiesta di soluzioni al problema dell'accesso e della sostenibilità, è stato recentemente avviato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) il progetto PRIME (*PRiority MEDicines*), un modello che mira a garantire la sostenibilità e l'ottimizzazione dello sviluppo di farmaci prioritari e, al contempo, consentire ai pazienti di accedere nel più breve tempo possibile a terapie che possano migliorare significativamente la qualità della vita. PRIME mira, quindi, a soddisfare quelli che vengono definiti come *unmet clinical need*, ma anche offrire un supporto scientifico e normativo a chi sviluppa farmaci innovativi.

Infine, viviamo una situazione di costante ricerca di equilibrio tra innovazione e sostenibilità economica. Come recentemente ribadito dalla nostra Agenzia regolatoria, se da un lato vi è la ragionevole esigenza di accelerare l'accesso ai nuovi medicinali, dall'altro occorre attribuire a questi nuovi farmaci un prezzo che sia remunerativo per l'industria ma, al tempo stesso, sostenibile per le casse pubbliche. Occorrerà dunque utilizzare meglio le risorse ad oggi esistenti e reperirne nuove.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Sicurezza cardiovascolare dei FANS

Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, et al.
**CARDIOVASCULAR SAFETY OF NON-ASPIRIN NON-
STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: REVIEW
AND POSITION PAPER BY THE WORKING GROUP
FOR CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPY OF THE
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY**
Eur Heart J 2016; 37:1015-23

RIASSUNTO

Introduzione

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) diversi da aspirina sono stati utilizzati nella pratica clinica per più di un secolo e sono tra i farmaci più diffusi in tutto il mondo per il trattamento di dolore, febbre e infiammazione. Per decenni, era noto che molti di questi farmaci potevano causare ritenzione di liquidi e accrescere i valori della pressione sanguigna, aumentando così il rischio cardiovascolare, in particolare nei pazienti con insufficienza cardiaca. Tuttavia, la preoccupazione principale riguardo all'uso di questi agenti è sempre stato il sanguinamento gastrointestinale. Gli inibitori selettivi dell'enzima COX-2 (coxib) di nuova generazione sono stati sviluppati come FANS con ridotta tossicità gastrointestinale, mantenendone le proprietà analgesiche e anti-infiammatorie. I coxib sono stati testati in conformità con le moderne norme di sviluppo dei farmaci, con trial clinici che hanno coinvolto un gran numero di pazienti. Questi trial hanno dimostrato che rofecoxib, celecoxib, valdecoxib e parecoxib aumentavano il rischio di complicanze cardiovascolari. Di conseguenza, i coxib hanno attualmente indicazioni di utilizzo molto limitate. Paradossalmente, un COX-2 inibitore di vecchia generazione e relativamente selettivo, come diclofenac, continua ad essere uno dei farmaci più utilizzati al mondo ed in gran parte dei Paesi è un farmaco da banco (*over the counter*). Gli inibitori misti COX-1/COX-2, come ibuprofene e naprossene, sono anch'essi ampiamente utilizzati e, senza evidenze certe, assunti come farmaci sicuri. Data l'incertezza attuale sul profilo di sicurezza di questa classe di farmaci e i dati in aumento sui loro rischi cardiovascolari, questa review ha l'obiettivo di mostrare l'evidenza attuale, risultante da studi randomizzati e osservazionali, sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS diversi da aspirina e si pone lo scopo di predisporre una diversa gestione del loro utilizzo.

Meccanismo

L'effetto antinfiammatorio dei FANS è dovuto all'inibizione dell'enzima COX, che è l'enzima limitante nella

sintesi delle prostaglandine. Ci sono almeno due principali isoforme dell'enzima COX, la COX-1 e la COX-2. L'inibizione della produzione endogena di COX-1, mediata dalle prostaglandine nelle cellule della mucosa gastrica, aumenta il rischio di tossicità gastrointestinale (dispepsia, ulcere, sanguinamento e perforazione) e limita l'uso cronico dei FANS.

Un altro aspetto importante è l'emostasi che è dipendente dall'appropriato equilibrio tra prostaciclina e trombociti. Anche prima dell'approvazione dei coxib, si era ipotizzato che essi avrebbero potuto comportare un rischio cardiovascolare perché l'inibizione selettiva della COX-2 sposterebbe l'equilibrio protrombotico/antitrombotico sulla superficie dell'endotelio e favorirebbe la trombosi attraverso l'inibizione della generazione del derivato vascolare della COX-2, prostaciclina, senza invece influenzare la sintesi di trombociti, mediata dalla COX-1.

Altri fattori che contribuiscono alla tossicità cardiovascolare dei COX-2 inibitori includono un'accelerazione dell'aterogenesi, un aumento della pressione sanguigna e un rischio di scompenso cardiaco. La prostaciclina COX-2-derivata agisce anche come agente antiaritmico endogeno attraverso la sua inibizione dell'attività del nervo simpatico epicardiale. I FANS possono quindi provocare effetti proaritmici che, in aggiunta agli effetti avversi renali (ad es. ritenzione di liquidi, disturbi elettrolitici e destabilizzazione della pressione sanguigna), rendono il paziente più suscettibile ad aritmie come la fibrillazione atriale.

Evidenza da trial randomizzati controllati

Le prime evidenze di dubbi sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS sono emerse dalle analisi di safety effettuate sui dati provenienti da ampi trial randomizzati e controllati.

Nel 2000, il trial randomizzato *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR), che aveva incluso pazienti con artrite reumatoide in cura con rofecoxib o naprossene, ha testato l'effetto comparativo sugli eventi gastrici superiori. L'uso di rofecoxib ha determinato un minor numero di eventi gastrici superiori rispetto a naprossene, tuttavia, le analisi di protocollo sulla sicurezza dei due farmaci hanno dimostrato che gli utilizzatori di rofecoxib hanno avuto un rischio di outcome combinato di eventi cardiovascolari trombotici 2,4 volte superiore a quello di naprossene. Il *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study* (CLASS) ha esaminato la tossicità gastrointestinale di celecoxib rispetto ai tradizionali FANS, ibuprofene e diclofenac. Nuove analisi sul trial CLASS non hanno rilevato alcuna differenza nella tossicità gastrointestinale e hanno mostrato un tasso di

eventi cardiovascolari simile per i tre farmaci. Un'analisi aggregata di VIGOR e CLASS ha messo in evidenza, rispetto a un gruppo appaiato di non-trattamento, un aumento del rischio cardiovascolare per celecoxib e rofecoxib. Nel 2006, lo studio *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term* (MEDAL) ha messo a confronto etoricoxib con diclofenac (COX-2 inibitori più recenti vs. quelli di vecchia generazione) e non ha riscontrato alcuna differenza nei tassi di eventi cardiovascolari trombotici. Nello stesso anno il *Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial* (ADAPT) ha dimostrato che naprossene produceva un aumento del rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti anziani con demenza. Il *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET) nel 2007 non ha evidenziato alcuna differenza di rischio cardiovascolare tra lumiracoxib e ibuprofene o naprossene.

La prima grande metanalisi effettuata su 138 trial randomizzati che avevano messo a confronto l'impatto dell'utilizzo di coxib e FANS tradizionali sul rischio di eventi vascolari ha messo in evidenza che i coxib (RR 1,42, IC al 95%: 1,13-1,78), così come diclofenac ad alte dosi (RR 1,63; 1,12-2,37) e ibuprofene (RR 1,51; 0,96-2,37) erano associati a un rischio maggiore di eventi vascolari, principalmente infarto miocardico (RR 1,86; 1,33-2,59), mentre non c'era un'associazione statisticamente significativa per naprossene ad alte dosi (RR 0,92; 0,67-1,26). Una seconda metanalisi condotta di 31 ampi studi randomizzati ha dato gli stessi risultati. I profili di sicurezza dei singoli FANS variavano considerevolmente a seconda del risultato, ma il naprossene sembrava meno dannoso e non associato a infarto del miocardio (RR 0,82; 0,37-1,67), o a morte cardiovascolare (RR 0,98; 0,41-2,37).

Nella più grande metanalisi condotta fino ad oggi (*Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration*) sono stati raccolti dati provenienti da 280 trial controllati con placebo (n=124.513) e da 474 trial clinici con controllo attivo. Lo studio ha concluso che i rischi vascolari di diclofenac (RR 1,41; 1,12-1,78) e forse di ibuprofene ad alte dosi (RR 1,44; 0,89-2,33), erano paragonabili ai rischi dei coxib (RR 1,37; 1,14-1,66). L'aumento del rischio vascolare era dovuto principalmente a un tasso accresciuto di eventi coronarici maggiori ed era indipendente dalle caratteristiche basali, tra cui il rischio cardiovascolare. Al contrario, naprossene non aumentava il rischio di eventi vascolari maggiori (RR 0,93; 0,69-1,27). Infine, tutti i FANS diversi da aspirina hanno più o meno raddoppiato il rischio di insufficienza cardiaca.

Evidenza da studi osservazionali

La più grande metanalisi di studi osservazionali ha analizzato i dati provenienti da 21 studi di coorte per un totale di più di 2,7 milioni di individui esposti e 30 studi casi-controllo per un totale di 184.946 eventi cardiovascolari. Tra i farmaci più ampiamente studiati, il più

alto rischio cardiovascolare globale è stato osservato per rofecoxib (RR 1,45; 1,33-1,59) e diclofenac (RR 1,40; 1,27-1,55), mentre il più basso per ibuprofene (RR 1,18; 1,11-1,25) e naprossene (RR 1,09; 1,02-1,16). Il rischio era elevato anche con basse dosi di rofecoxib (RR 1,37; 1,20-1,57), celecoxib (RR 1,26; 1,09-1,47), e diclofenac (RR 1,22; 1,12-1,33), e in ogni caso l'aumento del rischio era dose-dipendente. Per ibuprofene, il rischio cardiovascolare veniva osservato solo con l'uso di dosi più elevate (>1.200 mg/giorno). Naprossene a qualsiasi dosaggio mostrava un comportamento neutrale nei confronti di un rischio cardiovascolare; anzi comportava un rischio più basso se confrontato direttamente con ibuprofene (RR 0,92; 0,87-0,99). Tuttavia, i dati risultanti da studi osservazionali devono essere interpretati con cautela a causa del loro disegno non randomizzato. Un particolare punto critico è l'*indication bias* (gli effetti avversi possono essere difficili da distinguere da quelli associati alla malattia sottostante per cui è stato prescritto il farmaco).

Impatto sulla salute pubblica

La prevalenza di utilizzo di FANS diversi da aspirina è alta nei Paesi occidentali. I dati danesi stimano che il 15% della popolazione riceve almeno una prescrizione di queste molecole ogni anno; la percentuale aumenta a più del 60% in un periodo di 10 anni. Questo ampio utilizzo rappresenta un problema di salute pubblica, poiché questi farmaci sono associati a rischio di infarto miocardico e di decesso anche nella popolazione sana. Inoltre, contrariamente alle raccomandazioni delle linee guida, una percentuale sorprendentemente grande (~35%) di pazienti con infarto miocardico o insufficienza cardiaca cronica riceve una prescrizione di FANS dopo la dimissione dall'ospedale.

Nonostante la crescente evidenza sul fatto che i rischi cardiovascolari associati all'utilizzo di diclofenac sono paragonabili a quella dei coxib, il farmaco rimane uno tra quelli più venduti al mondo. Anche se i rischi assoluti possono essere relativamente bassi, l'alta prevalenza d'uso dei FANS genera una grande preoccupazione in termini di impatto sulle malattie cardiovascolari. Sostenendo questo punto di vista, l'EMA ha stabilito che, anche se raramente diclofenac comporti un rischio di eventi cardiovascolari di due volte superiore rispetto al non utilizzo, è possibile che il suo profilo di sicurezza correlato ad effetti avversi cardiovascolari abbia un impatto sulla salute pubblica. Il *Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration* ha infatti stimato che tra 1000 soggetti in cura con un coxib o diclofenac per un anno, più di tre avranno eventi vascolari maggiori rispetto ai soggetti esposti a placebo, tra i quali uno sarà fatale. Considerando invece 1.000 pazienti ad alto rischio (compresi gli utilizzatori di aspirina) trattati con coxib o diclofenac per un anno, il numero di individui che possono sperimentare un aumento di eventi vascolari maggiori aumenta a sette/otto, con 2 eventi fatali.

Rapporto rischio-beneficio

Il trattamento di dolore e infiammazione può in molti casi essere utile nonostante il rischio legato al farmaco. Così, alcuni pazienti possono accettare un minore aumento del rischio assoluto di eventi cardiovascolari gravi al fine di migliorare la loro qualità di vita. Questi compromessi sono di natura complessa e per scegliere tra i diversi FANS bisogna considerare e bilanciare il rischio di eventi avversi cardiovascolari e gastrointestinali. Valutando il rischio gastrointestinale di ogni singolo paziente, si deve sempre tener conto della necessità di utilizzare al contempo un inibitore della pompa protonica per impedire il sanguinamento gastrointestinale. Se il paziente accetta o meno i rischi previsti dalla terapia in cambio del sollievo dai sintomi, è un aspetto che deve essere preso in considerazione quando si inizia la terapia con FANS.

Conclusioni

Riassumendo le evidenze esistenti sui rischi cardiovascolari associati all'uso di FANS diversi da aspirina, l'*ESC working group for Cardiovascular Pharmacotherapy* ha stilato le seguenti raccomandazioni di utilizzo:

- La prescrizione di FANS diversi da aspirina richiede un'attenta valutazione caso per caso del rischio di complicanze cardiovascolari ed emorragiche.
- I FANS diversi da aspirina dovrebbero essere venduti come OTC solo dopo aver messo in atto misure di sicurezza sul loro utilizzo, accompagnate da un'adeguata comunicazione relative a frequenti effetti avversi cardiovascolari.
- I FANS diversi da aspirina dovrebbero, in generale, non essere utilizzati nei pazienti ad alto o accertato rischio di malattie cardiovascolari.
- Quando si prescrivono i FANS tradizionali, i vecchi inibitori della COX-2 quali diclofenac dovrebbero essere evitati, poiché non ci sono dati disponibili a supporto di una loro superiorità terapeutica rispetto agli altri agenti della classe che possano giustificarne l'uso a fronte della loro potenziale cardiotossicità.

Utilizzo di antibiotici in bambini con età inferiore ai due anni e rischio di obesità infantile

CONTESTO

Gli antibiotici sono i farmaci più comunemente prescritti ai bambini, e molte di queste prescrizioni sono inappropriate. Sono ben documentate le conseguenze di un uso eccessivo di antibiotici, tra cui l'antibiotico-resistenza e gli effetti avversi dei singoli farmaci. Tuttavia, sono ancora relativamente sconosciuti gli effetti a lungo termine dell'esposizione agli antibiotici sulla salute di questa sottopopolazione fragile.

Gli antibiotici vengono utilizzati per promuovere la crescita del bestiame, ed è stato ipotizzato che questo effetto si verifichi a causa di alterazioni strutturali e funzionali del microbioma intestinale, quindi si potrebbe ipotizzare che un trattamento a breve termine possa comportare modificazioni persistenti nel microbioma nell'intestino umano. Studi osservazionali hanno riportato associazioni tra l'esposizione agli antibiotici e la massa corporea nei bambini. Queste associazioni, tuttavia, sono risultate inconsistenti, sia all'interno che tra gli studi, potenzialmente a causa di differenze di *setting*, popolazione e indicazioni, o a causa dell'utilizzo di diverse definizioni di esito e di esposizione, di approcci analitici e delle finestre temporali negli studi. Quindi, esiste ancora una sostanziale incertezza circa l'importanza dell'età e della frequenza cumulativa di esposizione e lo spettro di antibiotici che potrebbero influenzare l'associazione con l'acquisto di peso. Inoltre, non è chiaro se vi siano potenziali effetti confondenti di esposizioni ambientali. L'obesità infantile è fortemente associata con il rischio di obesità e di complicazioni correlate nell'età adulta, quindi le implicazioni per la salute pubblica dell'ipotizzata associazione antibiotici-obesità sono profonde. Due pubblicazioni recenti hanno studiato questa associazione ottenendo risultati opposti.

Scott FI, Horton DB, Mamtani R, et al.

ADMINISTRATION OF ANTIBIOTICS TO CHILDREN BEFORE AGE 2 YEARS INCREASES RISK FOR CHILDHOOD OBESITY

Gastroenterology, pubblicato on line il 19 marzo 2016

RIASSUNTO

Obiettivi

Esaminare l'associazione tra uso di antibiotici prima dei 2 anni di età e insorgenza di obesità in un'ampia coorte rappresentativa della popolazione del Regno Unito, con un follow-up completo dalla nascita a 48 mesi e con accesso completo alle informazioni sulle prescrizioni.

Metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo di coorte di 21.714 bambini dal *The Health Improvement Network*, un set di dati di oltre 10 milioni di soggetti (campione

rappresentativo della popolazione) provenienti da cartelle cliniche elettroniche dal 1995 fino al 2013 nel Regno Unito. I soggetti idonei sono stati registrati entro 3 mesi dalla nascita; altezza e peso sono stati registrati entro 12 mesi dal 4° compleanno. L'esposizione agli antibiotici è stata valutata fino ai 2 anni e i diversi farmaci sono stati classificati sulla base dell'attività anti-anaerobica. L'outcome primario era la presenza di obesità all'età di 4 anni. Sono state effettuate analisi di regressione logistica, con aggiustamento per obesità materna e dei fratelli, diabete materno, tipo di parto, status socio-economico, anno e Paese di nascita e residenza urbana.

Risultati

Nella coorte, 1306 bambini (6,4%) erano obesi a 4 anni di età. L'esposizione agli antibiotici era associata a un aumentato rischio di obesità a 4 anni (*odds ratio* [OR] 1,21; IC 95% 1,07-1,38). L'OR aumentava con esposizioni ripetute: per 1-2 prescrizioni, OR 1,07 (0,91-1,23); per 3-5 prescrizioni, OR 1,41 (1,20-1,65); per 6 o più prescrizioni, OR 1,47 (1,19-1,82). Gli agenti antifungini non sono risultati associati con l'obesità (OR 0,81; 0,59-1,11).

Conclusioni

Questo studio ha identificato l'obesità come un elemento di una lista crescente di rischi concreti connessi all'utilizzo di antibiotici, tra cui reazioni avverse dermatologiche, allergie, complicanze infettive, malattie infiammatorie intestinali e condizioni autoimmuni. A differenza di altri rischi potenziali da antibiotici, il rischio di una successiva obesità risulta forse più facilmente comprensibile da parte dei genitori. I risultati di questo studio non implicano che gli antibiotici non debbano essere utilizzati quando indicato, ma evidenziano un motivo per evitarne l'uso in assenza di indicazioni consolidate. Questo può essere particolarmente importante se il bambino è stato precedentemente trattato con antibiotici, poiché il rischio di obesità successiva era maggiore in quei bambini che avevano ricevuto 3 o più cicli di antibiotici nei primi 2 anni di vita.

Gerber JS, Bryan M, Ross RK, et al.

ANTIBIOTIC EXPOSURE DURING THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE AND WEIGHT GAIN DURING CHILDHOOD

JAMA 2016; 315:1258-1265

RIASSUNTO

Obiettivi

Poiché le implicazioni per la salute pubblica di questa associazione proposta da diversi studi sono rilevanti, lo scopo dello studio era di valutare l'associazione tra esposizione agli antibiotici nelle prime fasi di vita e l'aumento di peso utilizzando un modello di traiettorie di crescita su una coorte di quasi 40.000 nati da parti singoli e un'analisi delle coppie di gemelli che erano discordanti per l'esposizione ad antibiotici nelle prime fasi di vita.

Disegno e setting

Studio longitudinale retrospettivo su nati da parti singoli e studio longitudinale appaiato su coppie di gemelli condotti in una rete di 30 pratiche pediatriche di cure primarie che assistono più di 200.000 bambini di diverse estrazioni razziali e condizioni socio-economiche in Pennsylvania, New Jersey e Delaware.

Partecipanti

Bambini nati tra l'1 novembre 2001 e il 31 dicembre 2011, con un'età gestazionale minima di 35 settimane, peso alla nascita di 2000 g o più e nel quinto percentile o superiore per l'età gestazionale e con una visita medica di controllo entro 14 giorni di vita e almeno 2 visite aggiuntive nel primo anno di vita. Sono stati esclusi i bambini con patologie croniche complesse e coloro che hanno ricevuto antibiotici a lungo termine o più prescrizioni di corticosteroidi sistemici. Sono stati inclusi 38.522 bambini nati da parto singolo e 92 gemelli (46 coppie appaiate) discordanti per l'esposizione agli antibiotici. La data finale del follow-up è stata il 31 dicembre 2012.

Esposizione

Uso sistemico di antibiotici nei primi 6 mesi di vita.

End point primario

Peso, misurato alle diverse visite dai 6 mesi ai 7 anni di età.

Risultati

Di 38.522 bambini nati da parto singolo (il 50% di sesso femminile; peso medio alla nascita 3,4 kg), 5287 (14%) sono stati esposti ad antibiotici durante i primi 6 mesi di vita (a un'età media di 4,3 mesi). L'esposizione agli antibiotici non è risultata significativamente associata con un tasso di variazione di peso (0,7%; IC 95% da -0,1% a 1,5%; $p=0,07$, equivalente a circa 0,05 kg; IC 95% da -0,004 a 0,11 kg di peso in più guadagnato tra l'età di 2 e 5 anni). Tra 92 coppie di gemelli (38% femmine; peso medio alla nascita 2,8 kg), i 46 gemelli esposti agli antibiotici durante i primi 6 mesi di vita sono stati trattati ad una età media di 4,5 mesi. L'esposizione agli antibiotici non era significativamente associata con una differenza di peso (-0,09 kg; da -0,26 a 0,08 kg; $p=0,30$).

Conclusioni e rilevanza

In un'ampia coorte di 40.000 bambini nati da parto singolo o gemellare all'interno di una completa rete di assistenza pediatrica primaria, non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra uso di antibiotici nei primi 6 mesi di vita e traiettoria di crescita del peso. Analisi secondarie di esposizione agli antibiotici nei primi 24 mesi hanno mostrato un piccolo, ma statisticamente significativo, aumento di peso, equivalente a circa 150 g in 3 anni. Questi risultati non supportano un'associazione clinicamente rilevante tra l'uso di antibiotici nelle prime fasi di vita e l'aumento di peso nell'infanzia. Ci sono molte ragioni per limitare l'esposizione agli antibiotici nei bambini piccoli sani, ma l'aumento di peso non è probabilmente uno di queste.

Trattamento precoce dell'epatite C: costo-utilità da una prospettiva italiana

Marcellusi A, Viti R, Damele F, et al.

EARLY TREATMENT IN HCV: IS IT A COST-UTILITY OPTION FROM THE ITALIAN PERSPECTIVE?

Clin Drug Investig, pubblicato on line il 27 maggio 2016

RIASSUNTO

Introduzione

La prevalenza globale stimata dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è del 2,2%, corrispondente a circa 130 milioni di persone HCV-positive in tutto il mondo, la maggior parte delle quali sono cronicamente infettate. Il virus HCV è una delle principali cause di cirrosi, carcinoma epatocellulare (HCC) e trapianto di fegato nei Paesi occidentali. I dati correlati al peso della malattia si riferiscono a Stati Uniti ed Europa e indicano che l'epatite C è un grave problema di salute, il cui tasso di mortalità supera quello dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana, sottolineando l'importanza di un trattamento antivirale tempestivo.

La risposta virologica sostenuta (SVR) è un esito surrogato clinicamente rilevante nella gestione dei pazienti con infezione da HCV perché l'eradicazione virale precoce nei pazienti con epatite C cronica (CHC) previene lo sviluppo di cirrosi e il verificarsi delle relative complicazioni, come varici esofagee e morte per malattie epatiche, riducendo anche l'occorrenza di HCC.

Negli ultimi anni, il trattamento dei pazienti con CHC di genotipo 1 (G1), il genotipo più comune negli Stati Uniti e in Europa, è passato rapidamente da duplice terapia (DT) con peginterferone alfa (PEG-IFN) e ribavirina a tripla terapia (TT) a base di PEG-IFN più antivirali diretti di prima e seconda generazione (*Direct-Acting Antiviral*, DAA), come simeprevir o sofosbuvir. Questi agenti raggiungono tassi elevati di risposta virologica sostenuta nei pazienti naïve e con recidiva; tuttavia, non sono incoraggianti i risultati nei pazienti *non-responder* (dati relativi solo a simeprevir). Studi clinici recenti hanno mostrato anche che tutti i regimi orali senza IFN, combinando DAA differenti, sono in grado di ottenere tassi di SVR che vanno dal 90 al 100%, indipendentemente dalla gravità del danno epatico, dalla risposta precedente a DT o inibitori della proteasi di prima generazione e, dato rilevante, senza effetti collaterali significativi.

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha stabilito criteri di prescrizione basati sui livelli di fibrosi del fegato F3-F4 come soglia prioritaria per il trattamento con regimi senza IFN, mentre nei pazienti con CHC G1 con livello di fibrosi F2 è stato suggerito un trattamento TT con PEG-IFN associato a simeprevir. Tuttavia, la domanda clinica chiave è se, in un'epoca di restrizioni finanziarie, l'applicazione di una strategia universale senza IFN in pazienti naïve con CHC di genotipo 1 sia sostenibile nel breve termine. Lo scopo di questo studio è stato quello di eseguire un'analisi economica per va-

lutare la costo-utilità in Italia di una terapia innovativa precoce per la gestione dei pazienti infetti da virus HCV.

Metodi

L'analisi incrementale di costo-utilità è stata effettuata per stimare i vantaggi di un approccio terapeutico precoce nei soggetti HCV. È stato sviluppato un modello di simulazione di Markov dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e da quella della società, includendo costi diretti e indiretti e risultati di salute. In totale, sono state effettuate 5000 simulazioni Monte Carlo su due scenari distinti: cura standard (SoC), che includeva 14000 pazienti italiani con genotipo 1 trattati con regimi innovativi senza interferone in caso di fibrosi epatica di livello 3 e 4 (F3-F4), rispetto ad uno scenario di trattamento precoce (ETS) con l'aggiunta di 2000 pazienti trattati con simeprevir più PEG-IFN e ribavirina in caso di fibrosi di livello 2 (sulla base di criteri di rimborso AIFA). È stata condotta una revisione sistematica della letteratura per individuare dati epidemiologici ed economici, che sono stati successivamente utilizzati per informare il modello. È stata inoltre effettuata un'analisi di sensibilità probabilistica unidirezionale per valutare la relazione tra i principali parametri del modello e i risultati di costo-utilità.

Risultati

In termini di rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (QALY), l'ETS sembrava essere la migliore opzione sia dal punto di vista sociale (ICER = EUR 11.396) che del SSN (ICER = EUR 14.733) per un periodo di tempo di 10 anni. La costo-utilità di ETS era sostenibile anche sul lungo termine (ICER = EUR 6778 per QALY a 20 anni e EUR 4474 per QALY a 30 anni). Dal punto di vista sociale, l'ETS rappresentava l'opzione dominante in un orizzonte temporale di 30 anni. Considerando la sotto-popolazione di pazienti trattati (16.000 pazienti, dei quali 2000 non trattati nel SoC), lo scenario ETS era dominante dopo soli 5 anni e la costo-utilità dopo 2 anni. L'analisi di sensitività deterministica ha mostrato che i parametri che maggiormente influenzavano il modello erano rappresentati dalla variazione dell'utilità associata agli stati patologici (una variazione +5% provocava un ICER tre volte superiore a quello del *base case*), dalla riduzione del 25% dell'efficacia dei trattamenti (portando a un ICER più che doppio rispetto al *base case*) e dalla variazione dei costi di trattamento (provocando una riduzione di circa il 40 o il 60% dell'ICER).

Discussione

Nel 2014 sono stati pubblicati diversi studi randomizzati controllati che hanno dimostrato come regimi differenti privi di IFN permettano di raggiungere tassi di SVR superiori al 90% nei pazienti infetti da HCV G1 con terapie a breve termine (12 settimane) e senza effetti collaterali significativi. Queste strategie rappresentano una nuova sfida nel trattamento di CHC, anche se, a causa del costo molto elevato, il loro utilizzo universale in tutti i pazienti HCV G1 mette in dubbio la capacità dei sistemi sanitari

di fornire queste terapie innovative. In linea con queste considerazioni, in Italia i criteri dell'AIFA hanno utilizzato i livelli di fibrosi epatica F3-F4 come soglia prioritaria per il trattamento con regimi senza IFN.

In questa analisi costo-utilità, gli autori hanno dimostrato che nei pazienti G1 un approccio precoce migliora la sopravvivenza. L'analisi *base case* ha evidenziato che la strategia precoce raggiunge la costo-utilità già dopo 5 anni, dimostrandosi la migliore opzione sia dal punto di vista del sistema sanitario che da quello sociale in un lasso temporale di 10 anni e divenendo dominante da un punto di vista della società a 30 anni.

Data la questione dibattuta, questi dati richiedono una riflessione: tutti i pazienti G1 dovrebbero essere trattati con regimi privi di IFN, soprattutto considerando i costi elevati, in un'epoca in cui la scarsità delle risorse è un problema di primo piano? Lo studio mostra l'evidenza che un approccio precoce nel trattamento potrebbe essere una soluzione plausibile. Tuttavia, l'obiettivo di trattare tutti i pazienti G1 infetti con terapie prive di IFN potrebbe essere raggiunto solamente dopo aver negoziato un prezzo significativamente inferiore per i nuovi regimi di trattamento privi di IFN. Inoltre, qualsiasi strategia di trattamento deve essere attentamente concordata con il singolo paziente, tenendo conto dei diversi fattori che possono interferire con la risposta alla terapia. In particolare, la scelta dovrebbe essere mirata a selezionare la miglior opzione possibile per ciascun paziente, senza che nessuna analisi economica forzi il valore clinico e l'impatto etico di questa decisione.



IL SERVIZIO MEDICAL LITERATURE MONITORING DI EMA: L'IMPATTO SULLE ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA DEI TITOLARI DI AIC

EMA Medical Literature Monitoring service: the impact on Pharmacovigilance activities of Marketing Authorization Holders

Floriana Parla, Chiara Godina, Grazia Maria Legnani, Elena Angeli, Gabriele Brunetti
IBSA Institute Biochimique S.A., R&D Scientific Division, Pharmacovigilance Unit, Lugano, Switzerland

Keywords

Literature
MLM service
ICSRs research

Abstract

Background The scientific and medical literature is a significant source of information for monitoring the safety profile and the risk-benefit balance of medicinal products. To improve safety monitoring of active substances and simplify pharmacovigilance activities for companies, European Medicine Agency (EMA), through Medical Literature Monitoring (MLM) service, has become responsible for monitoring selected medical literature for reports of suspected adverse drug reactions related to certain active substances of medicines authorized in the European Union.

Aims To evaluate the effects of MLM-service, highlighting its benefits and limits and its impact on the daily pharmacovigilance activities.

Methods Description of the process of literature screening conducted by the EMA provider and the consequential management activities implemented by Marketing Authorization Holder (MAH) after the introduction of MLM service.

Results The introduction of the new system has changed the Company's approach toward the literature monitoring, resulting in a more difficult management of this activity with scarce advantages with respect to the expectations.

Introduzione

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività atte alla raccolta e al continuo monitoraggio dei dati di sicurezza sull'uso dei farmaci presenti sul mercato. L'obiettivo della farmacovigilanza è quello di valutare il rapporto beneficio/rischio dei medicinali nel loro ciclo di vita con diverse metodologie. In breve, attraverso la raccolta, la valutazione e la processazione delle informazioni riguardanti gli effetti potenzialmente associati ad un trattamento farmacologico, si cerca di migliorare la conoscenza e l'uso dei farmaci presenti sul mercato. Infatti, negli studi clinici condotti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le condizioni di uso del farmaco differiscono notevolmente da quelle della pratica clinica. Gli studi clinici sono limitati nel tempo e i pazienti selezionati sono spesso limitati nel numero; inoltre, non sono disponibili le informazioni relative alle reazioni avverse associate alle forme di tossicità cronica e all'uso del farmaco in popolazioni speciali (bambini, anziani e donne in gravidanza), nonché le interazioni con altri prodotti medicinali o alimenti.

Corrispondenza: Floriana Parla. E-mail: florianaparla16@gmail.com

Per tale motivo è fondamentale creare un sistema di raccolta dei dati relativi alla sicurezza dei prodotti farmaceutici, ottenuti da svariate fonti. La segnalazione spontanea di sospette ADR (*Adverse Drug Reactions*) gioca un ruolo particolarmente importante e risulta una fonte di informazione per le attività di farmacovigilanza, in quanto permette di individuare potenziali segnali di avvertimento riguardanti l'utilizzo dei farmaci disponibili sul mercato.

La farmacovigilanza coinvolge, a diversi livelli, tutta la comunità: i pazienti, i medici, gli operatori sanitari, le aziende farmaceutiche e le istituzioni accademiche, inoltre, la segnalazione può provenire non solo dalle strutture sanitarie ma anche dai cittadini stessi. Altre fonti sono rappresentate dai rapporti periodici generati dalle aziende farmaceutiche e relativi ai prodotti medicinali da loro commercializzati, da studi di farmaco-epidemiologia, dalla letteratura scientifica. In particolare, la letteratura medico-scientifica è una importante fonte di informazione per il monitoraggio del profilo di sicurezza e del rapporto beneficio-rischio di un farmaco nel post-marketing, in quanto permette l'identificazione di eventuali segnali di sicurezza o nuovi potenziali rischi su un determinato prodotto medicinale.

Con riferimento alle linee guida GVP (*Good Pharmacovigilance Practices*) VI (sezione B.1.1.2) relative ai "*Literature reports*" e riguardanti la gestione del reporting delle reazioni avverse ai farmaci, viene richiesto ai MAH (*Marketing Authorization Holder*) di monitorare la letteratura medico-scientifica e di notificare i casi singoli di reazioni avverse relative ai farmaci di cui sono gli *owner* in EEA (*European Economic Area*) [1].

Pertanto, sono tenuti a monitorare con periodicità settimanale le eventuali pubblicazioni scientifiche, attraverso una revisione sistematica delle banche dati prese come riferimento. In particolare, il MAH deve garantire che la revisione della letteratura venga eseguita attraverso l'uso di banche dati che forniscano la massima copertura e deve disporre di procedure adeguate per garantire il monitoraggio delle riviste locali nazionali. Al fine di migliorare il monitoraggio della sicurezza dei farmaci e semplificare le attività di farmacovigilanza aziendali, la legislazione europea in materia di Farmacovigilanza, in riferimento all' Articolo 27 del Regolamento (EU) N. 1235/2010 del Parlamento Europeo, ha affidato all'EMA (*European Medicine Agency*) la responsabilità del controllo di selezionate riviste medico-scientifiche, per una definita lista di principi attivi. Inoltre è stata affidata ad EMA l'attività di inserimento nel database europeo Eudravigilance (EV) dei rapporti individuali di sicurezza (ICSR) identificati durante le attività di *screening*. Quindi, nel luglio del 2015 viene attivato il servizio MLM (*Monitoring Medical Literature*) il quale, nel settembre del 2015, viene esteso ad un numero maggiore di gruppi e sostanze attive. Esso è gestito da un fornitore, nominato da EMA, che ha la responsabilità dell'intero servizio.

Scopo del progetto

L'obiettivo del progetto è stato quello di analizzare il servizio MLM, evidenziandone i benefici e i limiti. In particolare è stato valutato se, e in che misura, MLM ha migliorato la qualità del monitoraggio globale della letteratura e se, e in che misura, esso ha facilitato la revisione periodica delle riviste scientifiche e di tutte le attività di farmacovigilanza ad essa connesse, di cui il MAH è responsabile.

Metodi

L'impatto del Servizio MLM sulle attività di Farmacovigilanza, è stato valutato attraverso:

- La descrizione del processo di *screening* delle fonti di letteratura disponibili;
- La descrizione delle attività che il MAH ha implementato, al fine di allinearsi alla nuova gestione della letteratura.

Processo di screening della letteratura da parte di EMA

L'obiettivo del Servizio MLM è quello di migliorare, attraverso il monitoraggio centralizzato della letteratura, la qualità e la coerenza dei dati riportati in EV, riducendo l'eventuale rischio di duplicati. MLM nasce con l'obiettivo di facilitare la revisione della letteratura per una lista di sostanze definita e pubblicata da EMA. In riferimento a ciò, EMA ha anche fornito l'elenco delle riviste scientifiche monitorate. Ogni nuovo

caso associato a una o più sospette reazioni avverse ad un farmaco, è reso disponibile ai MAH attraverso EV. Ne consegue che, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2010/84/UE, non è più richiesto ai MAH, l'invio ad EV di casi associati alle sostanze medicinali incluse nella lista di EMA e identificati nelle riviste scientifiche monitorate.

Quali sostanze?

EMA ha pubblicato una lista di 300 gruppi di sostanze attive (inclusi sali, esteri e combinazioni) e di 100 erbe medicinali. Le 400 sostanze attive sono state selezionate in base al maggiore numero di autorizzazioni all'immissione in commercio nell'Unione Europea e riportate da ogni MAH in XEVMPD (*Extended Medicinal Product Dictionary*) in accordo all'articolo 57 del Regolamento 726/2004.

Al fine di allinearsi con le disposizioni del Regolamento 1235/2010/EC e con la Direttiva Europea del 2010/84/EU, le aziende farmaceutiche devono garantire il mantenimento del dizionario XEVMPD e a tal fine hanno la responsabilità di inserire e aggiornare le informazioni sui propri prodotti medicinali autorizzati in EEA. La lista di sostanze ed erbe medicinali soggette al monitoraggio è pubblicata nel sito web di EMA nella sezione dedicata "*MLM Substance and Herbal Substance Groups*" ed è revisionata annualmente. Le aziende hanno così la possibilità di controllare e verificare se i principi attivi di loro competenza sono soggetti o meno alle attività di monitoraggio di EMA.

Quali Fonti?

I database utilizzati per la ricerca di letteratura sono elencati in un documento disponibile sul sito web dell'EMA nella sezione "*Description of the Journal / Reference databases*". EMBASE e EBSCO sono i due database sottoposti regolarmente a *screening* da EMA. EMBASE è un ampio database di riferimento biomedico, completo, indicizzato e ampiamente utilizzato. Esso viene aggiornato quotidianamente e copre la letteratura dei paesi SEE e non SEE (Spazio Economico Europeo). EMBASE contiene oltre 28 milioni di risultati ottenuti da oltre 8400 riviste pubblicate dal 1947 ad oggi. Il secondo database è EBSCO che offre una vasta gamma di testi completi. Esso copre un ampio spettro di informazioni farmaceutiche, attingendo da oltre 800 riviste farmaceutiche, mediche e salutistiche, ma anche riviste riguardanti trattamenti alternativi, sulla base delle registrazioni bibliografiche provenienti da quasi 600 riviste [2].

Monitoraggio e gestione del processo

Il processo di monitoraggio dell'Agenzia include la ricerca, lo *screening*, la revisione e la valutazione degli articoli e la conseguente gestione degli ICSR (*Individual Case Safety Reports*) potenziali e/o confermati nonché la gestione di possibili *follow-up*, la valutazione della qualità dei report e l'eventuale interazione con le parti interessate (*stakeholder*). In particolare lo *screening* della letteratura è eseguito per identificare i *case report* riferiti a:

- ADR originate da report spontanei o sollecitati;
- situazioni speciali (gravidanza, allattamento, uso *off-label*, misuso, abuso, overdose, uso in pediatria, medication errors ed esposizione occupazionale);
- mancanza di efficacia;
- ADR associate a difetti di qualità o prodotti contraffatti;
- trasmissione di agenti infettivi.

La ricerca viene effettuata per tutte le sospette reazioni avverse gravi verificatesi in EEA e extra EEA e per le sospette reazioni avverse non gravi occorse in EEA.

Tutte le fonti devono essere verificate per confermare che siano soddisfatti i 4 criteri minimi necessari per considerare un caso valido. Infatti, in accordo alle GVP, un caso è considerato valido quando sono presenti almeno le seguenti informazioni:

- un paziente identificabile, escludendo tutti i risultati in cui non sono disponibili le iniziali, il sesso, la data di nascita ed età o gruppo di età o numero identificativo del paziente;
- uno o più sostanze sospette/interagenti o prodotti medicinali soggetti al monitoraggio (in accordo all'Articolo 27 del Regolamento Europeo No 726/2004);
- uno o più reporter identificabili;
- uno o più sospette reazioni avverse incluse le situazioni speciali.

Il servizio MLM ha inoltre identificato una lista di criteri di esclusione/inclusione oltre ai 4 criteri minimi, sopra descritti:

- informazioni sulla tipologia di report: l'Agenzia, infatti, esclude gli ICSR provenienti dai database delle Autorità Competenti Europee (NCA) e non gestisce i risultati di letteratura riferiti a studi interventistici o a studi condotti su dati aggregati;
- la causalità tra sostanza e l'AE (*Adverse Event*): se il caso è riportato come non correlato, EMA effettua una sua valutazione e, qualora venga confermata la mancanza di nesso di correlazione tra evento e principio attivo, allora il risultato viene escluso;
- la determinazione della gravità delle ADR: EMA valuta se l'AE è grave o non grave. I risultati, che non vengono qualificati per l'inserimento in EV sono archiviati nella sezione "gruppo di esclusione" con il relativo criterio di esclusione; viceversa, i risultati qualificati per l'inserimento in EV (ICSR potenziali) vengono raccolti nel "gruppo di inclusione" e valutati per verificare l'esistenza di duplicati (ICSR confermati).

EMA rende disponibile sul proprio sito web, l'excel denominato "*MLM Results*" che riporta tutti i risultati delle ricerche condotte e l'elenco degli articoli che sono stati sottoposti a *screening* su base giornaliera [3].

Publicazione dei risultati della ricerca in Eudravigilance

Una volta confermato, il caso viene processato in EV (**Figura 1**) con queste tempistiche:

- entro 7 giorni dal *day zero*, se grave;
- entro 21 giorni dal *day zero*, se non grave.

Il *day zero* è la data in cui il fornitore del servizio MLM viene a conoscenza delle informazioni minime perché un caso possa considerarsi valido).

Il caso viene trasmesso alle NCA il giorno successivo ed è disponibile al MAH attraverso EV. L'articolo letterario di riferimento non viene messo a disposizione da EMA ma, qualora il MAH lo reputasse necessario, sarà esso stesso a procurarsi il lavoro scientifico, per conto proprio.

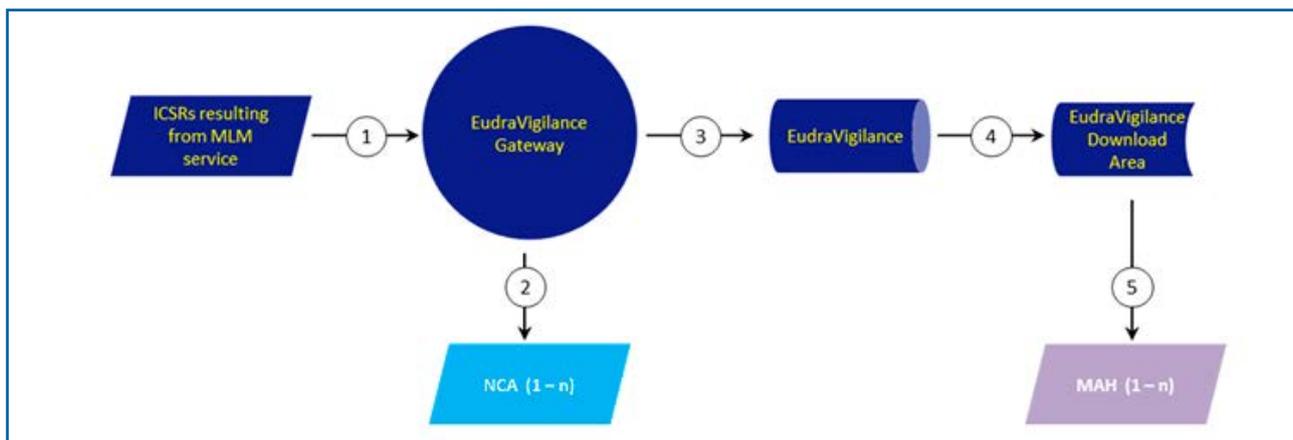


Figura 1 - Processo di trasmissione elettronica degli *Individual Case Safety report*

Tutte le informazioni devono essere riportate utilizzando il Formato E2B (R2). Il formato E2B è lo standard internazionale per l'armonizzazione dello scambio di informazioni e viene utilizzato da diverse Autorità Extra EU oltre a quelle europee, come la FDA (USA) e la MHLW (Giappone).

È costituito da due sezioni principali A e B, dove A contiene informazioni amministrative e identificative del report e B contiene informazioni più specifiche sul caso, come è possibile osservare in **Tabella 1** [4].

Tabella 1 Le due sezioni principali del formato E2B.

SEZIONE A	SEZIONE B
C.1 – Identificazione del Case Safety Report	D – dati paziente
C.2 – Prima fonte di informazione	E – reazione/evento
C.3 – Informazione sul reporter	F – Risultati di test e procedure rilevanti
C.4 – Riferimenti di letteratura	G – Informazioni sul principio attivo

Attività implementate dal MAH: la ricerca di letteratura

L'accesso agli ICSR (su base settimanale) è effettuato attraverso il sito web di EV, che rappresenta la rete di elaborazione dei dati e il sistema di gestione per la segnalazione e la valutazione di ADR, durante la fase di sviluppo e di commercializzazione di prodotti medicinali nello spazio economico europeo. Una volta eseguito l'accesso al sito web di EV, viene visualizzata una pagina web dedicata al monitoraggio della letteratura medica MLM (**Figura 2**).

Figura 2
Sezione "Medical literature monitoring" sul sito web di Eudravigilance



I MAH possono accedere ai seguenti strumenti:

MLM Search results spreadsheet. È un foglio contenente i risultati ottenuti da EMA attraverso lo *screening* della letteratura. Per ogni risultato, il MAH può identificare il gruppo di sostanza, la banca dati di riferimento, la data e l'ora della ricerca, il riferimento di letteratura in conformità allo stile Vancouver, l'autore principale e il Paese di origine della reazione, l'*Object document identifier* e i criteri di inclusione ed esclusione.

MLM ICSRs. In questa sezione sono inclusi tutti i report che soddisfano i criteri di inclusione. I report vengono, in tal modo, distinti tra casi validi o casi potenziali, i potenziali sono sottoposti a verifica e quindi confermati come validi o esclusi. Il file Excel riporta i principi attivi associati alla reazione, il database da cui è stato eseguito lo *screening* e il riferimento letterario, il Paese della fonte primaria, i criteri di inclusione/esclusione, ma anche la gravità della reazione, il *day zero* e il *wordwide ID* (numero di riferimento). Archive. L'archivio comprende tutti i risultati della ricerca quotidiana relativi sia agli *MLM Search results* che agli *MLM ICSRs*. Il file, una volta archiviato, non viene più aggiornato e costituisce una registrazione permanente delle informazioni, che restano sempre a disposizione dei MAH.

ICSR Export Manager. Questa sezione permette al MAH di svolgere la ricerca dei ICSR associati ad un dato principio attivo per il quale esso è titolare. La sezione "*ICSR Export Manager*" permette ai MAH di personalizzare la ricerca delle ADR. Infatti, è possibile filtrare la ricerca utilizzando i seguenti criteri:

- principio attivo o farmaci interagenti;
- data della trasmissione del caso a EV;
- Paese in cui si è verificato l'evento avverso o, qualora non fosse specificato, il Paese della fonte primaria [5].

In particolare, è possibile personalizzare la ricerca filtrando gli ICSR per nome della sostanza attiva. In questo modo il MAH ha la possibilità di visualizzare solo i casi dei principi attivi per i quali è sul mercato.

Un altro aspetto importante è la possibilità di selezionare il Paese di insorgenza dell'ADR. Quindi, se l'azienda seleziona il Paese in cui si è verificato l'evento, come per esempio l'Italia, e seleziona il gruppo della sostanza attiva, ad esempio acido acetilsalicilico (ASA), allora verranno visualizzati solo gli ICSR, associati ad ASA, che si sono verificati in Italia. In tal modo, in conformità con i criteri di esclusione descritti nelle GVP Modulo VI (capitolo "esclusione in base al Paese della fonte primaria o del Paese di origine della reazione avversa"), è possibile escludere un ICSR sulla base del paese della fonte primaria.

Esempio

Abbiamo svolto una ricerca dei casi di letteratura in data 21/06/2016 (8). Una volta eseguito l'accesso al sito web di EV, accediamo alla sezione "Export link ICSR" e filtriamo la nostra ricerca per il nome del principio attivo (nell'esempio è ASA) compilando il campo relativo al nome della sostanza attiva. Il risultato della ricerca evidenzia i casi di ASA sottoposti a *screening* da EMA nell'intervallo di tempo di 15 giorni (Figura 3). Viene quindi generato dal sistema un file in formato E2B contenente uno o più report identificati nell'intervallo di tempo definito (Figura 4). Adesso importiamo il report in formato E2B e generiamo un *CIOMS report* per ogni ICSR identificato. In questo modo, è possibile valutare se il caso è di pertinenza o meno dell'azienda. Se il *brand name* non è identificabile, il MAH valuta i criteri descritti nella GVP VI.C.2.2 ai fini della ge-

Active Substance Group
Substance Group (one or more Substance Combinations) referenced in Safety Reports. You may make multiple selection in this list.

Active Substance Combination

Start Date*
Official Receive Date (Date the ICSRs were entered into EV)

End Date*
Official Receive Date (Date the ICSRs were entered into EV)

Country of Occurrence
Filter on Occurrence Country (A.1.2) or, if not populated, Primary Source Country (A.1.1)

Active Filters
Click on the name of the filter to disable/enable it.

Active Substance Group
Start Date **End Date**

Request Name: Acetylsalicylic acid
 Initial
 Case
 Count: 7
 Request Refresh List

Queued: momentarily

Request Name	Size	Status
Acetylsalicylic acid (on 21/06/2016 15:31), ICHCSR	7	Queued: momentarily

Figura 3 - Schermata del sito web di Eudravigilance - ricerca degli ICSR

Imported Messages (1)
 ICHCSR Message
 Safety Reports (7)

N...	Local Rep...	Rep...	Safety Report ID	Pri...	Occ...	Date	Rep...	Seri...	Res...	Life...	Cau...
00...	EU-EC-	00	US-MLMSERVICE-20160531-0211285-1	Unit...		06/06/2016	Spo...	Yes...			Yes
00...	EU-EC-	00	SG-MLMSERVICE-20160601-0300502-1	Sing...		07/06/2016	Spo...	Yes...			Yes
00...	EU-EC-	00	US-MLMSERVICE-20160602-0302746-1	Unit...		08/06/2016	Spo...	Yes...			Yes
00...	EU-EC-	01	IE-MLMSERVICE-20160429-0266694-1	Inela...		15/06/2016	Spo...	Yes...		Yes	Yes
00...	EU-EC-	00	JP-MLMSERVICE-20160610-0317482-1	Jap...		16/06/2016	Spo...	Yes...			Yes
00...	EU-EC-	01	US-MLMSERVICE-20160416-0243412-1	Unit...		17/06/2016	Spo...	Yes...			Yes
00...	EU-EC-	00	US-MLMSERVICE-20160531-0301170-1	Unit...		20/06/2016	Spo...	No (2)			

Safety Reports (SNS) (A.1)

Figura 4 - Schermata del sito web di Eudravigilance - importazione dei casi in formato E2B

stione degli ICSR: nome della sostanza attiva, forma farmaceutica, via di somministrazione e numero di lotto. Se il caso è di pertinenza dell'azienda, esso viene importato elettronicamente tramite il formato E2B, nel database aziendale.

Durante l'intero processo di gestione della letteratura, il MAH deve rispettare i criteri di qualità definiti dalle GVP, fornendo, ogni volta, l'evidenza della ricerca effettuata. Ogni singola schermata della ricerca viene quindi opportunamente stampata, timbrata, firmata e archiviata [6].

Risultati e Discussione

L'introduzione del sistema MLM ha avuto un grande impatto sulle attività di monitoraggio della letteratura da parte delle Aziende Farmaceutiche. In primo luogo, il MAH ha dovuto eseguire una revisione delle SOP (*standard operating procedure*) e delle *working instructions* interne, aggiornando i processi relativi al monitoraggio della letteratura scientifica.

È stato necessario, inoltre, avviare una fase di formazione per il reparto di Farmacovigilanza al fine di ottimizzare la gestione pratica del nuovo sistema.

Dopo la fase di studio ed un adeguato periodo di esperienza con MLM, il MAH ha acquisito una visione più ampia e completa dei benefici e dei limiti dello stesso. Gli aspetti più rilevanti del processo di MLM sono qui sotto discussi ed elencati nella tabella riassuntiva (**Tabella 2**).

Il monitoraggio della letteratura

Il servizio di EMA riguarda il monitoraggio di riviste mediche e scientifiche incluse nei database di riferimento EBSCO e EMBASE e riferiti ad un'ampia lista di principi attivi. Nonostante l'attività ad ampio spettro del servizio, il MAH deve necessariamente mantenere un controllo parallelo della letteratura per garantire la copertura delle riviste non comprese nei due database utilizzati. Ne consegue che il MAH non è completamente esente dall'attività di *screening* della letteratura e di fatto esso mantiene la supervisione:

- delle riviste scientifiche non incluse nei database EBSCO e EMBASE;
- della letteratura per le sostanze attive non incluse nella lista di EMA;
- della letteratura locale relativa a ICSR non gravi provenienti da fonti di letteratura extra-europea.

La lista di sostanze attive

Il Servizio MLM non gestisce il monitoraggio di tutte le sostanze presenti sul mercato, ma è limitato ad un gruppo di sostanze attive con il maggior numero di AIC in EEA. Per tutti gli altri principi attivi, o combinazioni di principi attivi, la ricerca rimane responsabilità del MAH. Come conseguenza, il MAH deve mantenere doppie procedure e doppi processi al fine di monitorare il profilo di sicurezza attraverso lo *screening* delle riviste scientifiche.

Tabella 2 Lista dei benefici e limiti del servizio MLM

GESTIONE E QUALITÀ	BENEFICI	LIMITI
Ricerca di letteratura	European Medicine Agency (EMA) gestisce la letteratura europea e i casi gravi extra-EU	Il <i>Marketing Authorization Holder</i> (MAH) monitora ancora: 1. letteratura locale 2. casi non gravi extra-EU 3. letteratura non coperta dai due database
Sostanze attive	EMA monitora i casi relativi ai principi attivi con più AIC	MAH continua a monitorare i casi riguardanti principi attivi non gestiti da EMA
Formato E2B	Uniformità dei dati Esportazione degli <i>Individual Case Safety report</i>	
Notifica ad EMA	MAH non deve riportare i casi caricati su Eudravigilance	MAH continua a notificare <i>Individual Case Safety report</i> non caricati su Eudravigilance
Notifica alle National Competent Authority (NCA)	MAH non notifica gli <i>Individual Case Safety report</i> a NCA in tutti i Paesi della <i>European Economic Area</i>	NCA tedesca vuole notificati gli ICSR nazionali
Qualità dei report		I report contengono le informazioni minime; non è fornito l'articolo completo
Carico di lavoro		Doppio monitoraggio per il MAH → più lavoro, più tempo speso

Il formato E2B

Tutte le informazioni caricate su EV sono riportate nel formato E2B. Ciò rappresenta un vantaggio significativo in quanto permette di armonizzare lo scambio di informazioni, relative ad un caso, tra il titolare e/o *National Company Authority* (NCA) e Parti Terze. Inoltre il formato E2B permette, attraverso l'uso del database aziendale, l'importazione automatica del caso. In questo modo, la Farmacovigilanza non deve gestire l'inserimento manuale dei dati relativi al caso e ciò implica un notevole risparmio di tempo.

Notifica ad EMA e alle Autorità Competenti Nazionali (NCA)

Prima dell'attivazione del Servizio MLM, ogni MAH era tenuto a notificare ad EMA tutti gli ICSR gravi occorsi in territori EEA ed extra EEA identificati durante il monitoraggio settimanale delle fonti bibliografiche. Con l'implementazione di MLM, il MAH non è più obbligato ad inviare in Eudravigilance e alle NAC i casi di sospette reazioni avverse relativamente alle sostanze attive e alla letteratura comprese nel servizio MLM.

Per quanto concerne l'invio alle NAC, esiste un'eccezione: l'autorità tedesca Bfarm, infatti, continua a richiedere, da parte dei MAH, la notifica degli ICSR verificatisi nel loro territorio.

Il MAH mantiene invece la responsabilità per la sottomissione ad EMA di:

- ICSR gravi identificati in riviste scientifiche non incluse nell'elenco pubblicato;
- ICSR gravi riguardanti sostanze attive non incluse nella lista fornita da EMA.

Qualità dei report

Spesso, i report forniscono solo il minimo delle informazioni richieste affinché il caso possa essere considerato valido. Questo si verifica perché le informazioni su un caso sono spesso ottenute inizialmente dalla sola lettura dell'*abstract* dell'articolo. Infatti, se l'articolo completo, o la sua traduzione, non è disponibile in tempo, sono processate le informazioni minime e, solo in un secondo tempo, il caso può essere integrato con un *follow-up*. Alla luce di ciò, la maggior parte dei report iniziali processati in EV contengono informazioni limitate, ne consegue che il MAH, deve procurarsi il testo completo per una valutazione più approfondita del caso. Inoltre sono stati rilevati alcune discrepanze nel corso dell'attività di *screening* del MAH, il quale ha osservato che alcuni casi, in possesso delle informazioni minime adeguate per essere considerati validi, sono stati invece identificati da EMA come "*no valid case*". Ciò può causare la perdita di importanti segnali di sicurezza.

Carico di lavoro

Considerando che il servizio copre solo una ridotta percentuale di principi attivi, il team di Farmacovigilanza deve tenere in attivo doppie attività di monitoraggio [7]. Inoltre, per garantire il livello di qualità aziendale, il titolare deve soddisfare i criteri previsti dalla GVP I. L'Azienda deve, quindi, dare prova della ricerca effettuata su EV su base settimanale. Ogni schermata web, corrispondente alla ricerca del principio attivo, deve essere stampata, timbrata, firmata e archiviata [8]. Ne risulta un lavoro lungo e intenso soprattutto quando viene identificato un numero rilevante di casi.

Conclusioni

I casi di letteratura sono un importante fonte di informazione per la valutazione della sicurezza *post-marketing* dei medicinali.

La loro funzione primaria è quella di agire come segnali precoci di allerta che possono richiedere ulteriori indagini o studi per confermare o meno che l'evento avverso sia davvero una reazione avversa (ovvero che l'evento è stato causato dal farmaco) e quale sia stato il meccanismo.

In generale, ai fini della rilevazione del segnale, la qualità dei casi pubblicati è superiore a quella dei casi non pubblicati grazie al sistema della revisione alla pari adottata dalla maggior parte delle riviste mediche.

Per questo i casi di letteratura che descrivono una nuova reazione avversa o interazione sono particolarmente importanti per il MAH.

Nonostante la qualità delle fonti scientifiche sottoposte a *screening* da EMA, le promesse del servizio MLM non sono state pienamente soddisfatte. MLM non riduce il

lavoro, ma aggiunge sia un carico di *training* che di attività per il MAH. Il tempo da dedicare alla gestione della letteratura è sostanziale, con un incremento medio di circa il 25% rispetto al periodo antecedente all'introduzione del servizio MLM, andandosi ad aggiungere al tempo necessario per lo svolgimento di tutte le altre attività gestite quotidianamente dall'Unità aziendale di Farmacovigilanza.

Bibliografia

- [1] Guidelines on Good Pharmacovigilance practices (GVP)-Module VI -Management and reporting of adverse reactions to medicinal products EMA/873138/2011 (Rev 1), 8 September 2014.
- [2] Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the Eudravigilance database by the European Medicines Agency, Questions and Answers, EMA/386784/2015, 1-22.
- [3] Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the Eudravigilance database by the European Medicines Agency, Inclusion and exclusion criteria for processing of Individual Case Safety Reports, EMA/119265/2015, 1-20.
- [4] Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the Eudravigilance database by the European Medicines Agency, EMA/161530/2014, 1-18.
- [5] New functionalities in support of the medical literature monitoring service, EMA/274835/2015, 1-24.
- [6] Guidelines on Good Pharmacovigilance practices (GVP)-Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems.22 June 2012 EMA/541760/2011.
- [7] James Dunstan. Are we expecting too much from the EMA's MLM service? Pharma R&D Today, 2015.
- [8] Monitoring of medical literature and entry of adverse reaction reports into EudraVigilance_ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content, disponibile al sito EMA, ultimo accesso 21 marzo 2016.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2014-2015

CONSIDERAZIONI RIGUARDANTI I MEDICATION ERRORS E LE LORO IMPLICAZIONI NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA DIABETICA

Considerations about medication errors and their implications in the management of diabetes therapy

Federica Biagioni, Luana Riccardi

Novo Nordisk S.p.A, Roma

Keywords

Medication errors
Pharmacovigilance
ADRs
Insulin therapy
Hypoglycaemia

Abstract

Background The European Medicines Agency (EMA) has developed specific guidance to support pharmaceutical industry and Regulatory Authorities involved in the reporting, evaluation and prevention of medication errors. It has been estimated that 18.7-56% of all adverse events that occur during hospitalization are due to medication errors.

Objective The aim of this project is to analyze the data from the reports of the National Network of Pharmacovigilance involving medication errors, in order to assess their impact in terms of adverse drug reactions (ADRs) and their implications on management of diabetes therapy.

Methods From the company's database of Novo Nordisk, all individual case reports (ICSRs) associated with medication errors and received from the National Network of Pharmacovigilance in 2015 were extrapolated and analyzed.

Results 28 ADRs reported in the Italian Network of Pharmacovigilance were caused by a medication error (9% of the total). The majority of ADRs are severe hypoglycemia due to different type of error linked to dose, wrong drug and maladministration of diabetes therapy.

Conclusion The quality of ICSRs is essential in order to properly evaluate the ADRs due to medication errors. After having identified the error and executed strategies to mitigate it, the company should track whether these corrective actions reduced errors and improved patient safety.

Introduzione

La Farmacovigilanza (FV) si occupa della rilevazione e valutazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) con lo scopo di identificare i potenziali rischi, comprenderli, minimizzarli e, se possibile, evitarli.

Con il recepimento della Direttiva 2010/84/EU (Decreto Ministeriale del 30 Aprile 2015) si intende per reazione avversa: *reazione nociva e non voluta conseguente, non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni d'impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.*

Gli errori associati all'uso di un medicinale rappresentano un grande problema per la sanità pubblica in termini di mortalità, morbilità e spesa sanitaria, il cui costo globale annuo stimato è compreso tra 4,5 e 21 miliardi di euro [1]. Un *medication error* può verificarsi quando il paziente riceve prestazioni sanitarie a scopo tera-

peutico, preventivo, diagnostico o riabilitativo. E' stato stimato che il 18,7-56,0% degli eventi avversi che coinvolgono i pazienti ospedalizzati derivano da *medication errors* [2].

I *medication errors* si verificano accidentalmente nella pratica clinica durante il processo di prescrizione, conservazione, dispensazione, preparazione o somministrazione del medicinale e coinvolgono diverse figure professionali: medici, farmacisti ed infermieri, oltre che il paziente stesso. Possono avvenire:

- nella scelta del farmaco: prescrizione irrazionale, inappropriata o inefficace, prescrizioni in eccesso o in difetto;
- al momento di scrivere la prescrizione: errori di prescrizione, inclusa l'illeggibilità;
- nella formulazione del medicinale: presenza di contaminanti e adulteranti, packaging sbagliato o ingannevole;
- nella dispensazione del medicinale: erogazione del farmaco sbagliato, della formulazione sbagliata o del dosaggio sbagliato;
- al momento della somministrazione del farmaco: assunzione di una dose sbagliata, errata frequenza di somministrazione o errata durata della terapia, utilizzo di una via di somministrazione diversa da quella prescritta;
- nel monitoraggio della terapia: mancata modifica della terapia in caso di necessità oppure modifica errata.

Le aziende farmaceutiche, così come le Autorità regolatorie, svolgono un ruolo molto importante al fine di ridurre e prevenire queste tipologie di errore. Le strategie di prevenzione richiedono azioni sia in fase di pre-autorizzazione del medicinale sia in fase post-marketing e questo processo implica la collaborazione tra più parti: Autorità regolatorie, industrie farmaceutiche, operatori sanitari e pazienti. Infatti, le azioni di prevenzione possono essere adottate a livello del prodotto medicinale (etichettatura, packaging e nomenclatura), in fase di somministrazione del farmaco (via di somministrazione e regime posologico), oppure possono coinvolgere il paziente e gli operatori sanitari (incontri educazionali e materiale informativo).

Definizione di evento avverso, reazione avversa, medication error e loro relazione

L'evento avverso è un qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante il trattamento con un medicinale, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità con il trattamento stesso. Può essere qualsiasi segno o sintomo anomalo, qualunque evento negativo non pianificato (ad es. un incidente), l'inatteso peggioramento di una malattia concomitante, ecc.

Una reazione avversa, in passato definita come un danno apprezzabile o una reazione spiacevole correlata all'uso di un medicinale [3], adesso con la nuova legislazione, viene intesa come l'effetto nocivo e non voluto conseguente l'uso di un medicinale, includendo così le ADR derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso *off-label*

Figura 1
Relazione tra eventi avversi,
ADR e *medication errors*.
Adattato da Ferner et al. [4]

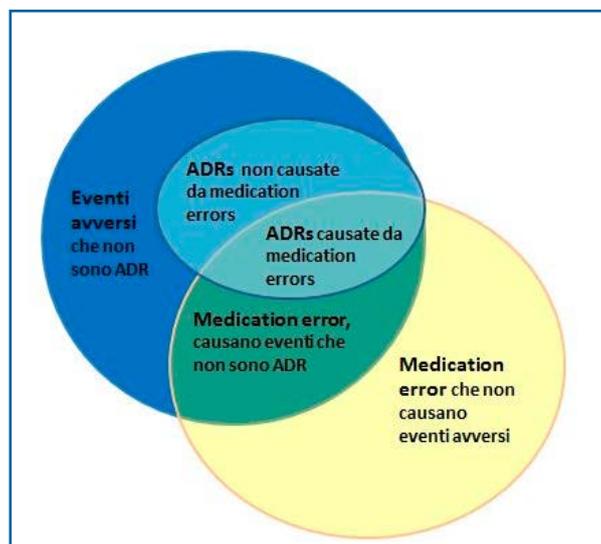


Figura 3

Come registrare le varie tipologie di *medication errors*.
Adattato da *Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors* [6]

			Sicurezza del paziente	Farmacovigilanza	
Tipologia di Medication error	Errore	Danno (ADR)	Registrazione	Registrazione	Tipologia di Report
Errore con ADR	✓	✓	Incidente con danno	Medication error con ADR	ICSR da riportare in RNF/EV; PSUR; RMP
Errore senza danno	✓	✗	Incidente	Medication error senza ADR	PSUR; RMP
Intercepted error	✓	N/A	Incidente evitato ("near miss")	Intercepted medication error	PSUR; RMP
Potential error	✗	N/A	N/A	Circostanze o informazioni che possono portare ad un medication error	PSUR; RMP

Legenda :

- ✓ l'evento è avvenuto
- ✗ l'evento non è avvenuto
- N/A non applicabile

gono distinti in: *medication errors* associati a reazioni avverse, *medication errors* senza danno per il paziente, *intercepted error* o *potential error* (Figura 3).

I titolari di AIC devono registrare tutte le reazioni avverse associate a *medication errors* come ICSR (*Individual Case Safety Report*) in formato E2B all'interno del proprio database aziendale locale e, come previsto dalla legislazione locale, devono inserirle nel database nazionale di Farmacovigilanza (RNF in Italia). È buona pratica registrare anche quei casi in cui i *medication errors* non sono associati ad una reazione avversa perché, contenendo informazioni sulla sicurezza, costituiscono dati importanti che vanno a valutare il profilo di rischio-beneficio dei farmaci, perciò come tali devono essere registrati e valutati ai fini di farmacovigilanza. I titolari di AIC registrano tutte le informazioni relative ai *medication errors* in particolare: quelli potenziali o intercettati sono raccolti nella sotto-sezione dello PSUR relativa ai *medication errors*. In linea con le raccomandazioni contenute nel V Modulo delle GVP (V.B.8.6.4), le informazioni relative ai *medication errors* devono essere incluse anche all'interno del *Risk Management Plan* (RMP) parte II modulo SV.4 dal titolo "*potential for medication errors*". L'RMP è un documento proattivo frutto del processo di revisione continua, che avviene durante l'intero ciclo di vita di uno specifico medicinale. L'RMP contiene l'identificazione e la valutazione dei rischi durante le fasi di pre-autorizzazione e di post-autorizzazione, la descrizione delle attività di Farmacovigilanza per il monitoraggio e la definizione dei rischi, la pianificazione e la realizzazione delle attività di minimizzazione del rischio e infine le misure del successo di tali attività.

In aggiunta alle informazioni minime che rendano valido il singolo case report, la segnalazione, dovrebbe essere completa e dettagliata di informazioni quali: segni, sintomi, trattamento, risultati e contesto in cui l'errore si è verificato. Il titolare di AIC deve fare tutto ciò che è in suo potere per ottenere, anche grazie ad un adeguato follow-up, il maggior numero di informazioni possibili per procedere al *causality assessment*.

Le informazioni da collezionare sono le seguenti:

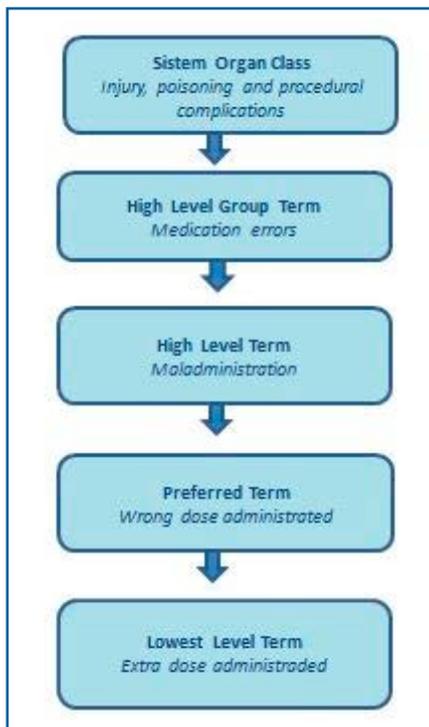
- classificazione del *medication error*;
- fase in cui si è verificato l'errore (es. prescrizione, stoccaggio, preparazione, dispensazione e somministrazione del medicinale);
- fattori contribuenti;
- descrizione della reazione avversa che ha coinvolto il paziente nel caso di *medication error* con ADR;
- descrizione del potenziale danno per il paziente nel caso di *medication error* intercettato o potenziale
- farmaco/i coinvolto/i;
- numero di lotto se l'errore è dovuto ad un difetto di un *medical device*.

Codifica dei medication errors

I titolari di AIC e le Autorità nazionali competenti, nel rispetto degli obblighi di segnalazione (Direttiva 2001/83/EC e Regolamento n° 726/2004), devono utilizzare il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), anche per la codifica dei *medication errors*. I codici e termini MedDRA, sviluppati dall'*International Conference on Harmonisation* (ICH) rappresentano la terminologia medica standardizzata, utilizzata in tutto il mondo per facilitare la condivisione delle informazioni di sicurezza dei medicinali. La terminologia MedDRA permette di codificare tutte le fasi del trattamento terapeutico in cui l'errore può essere avvenuto, le circostanze, i fattori contribuenti e le (potenziali) conseguenze cliniche a prescindere dal fatto che il *medication error* sia associato ad una reazione avversa.

All'interno del campo *System Organ Class* (SOC) dal titolo "*Injury, poisoning and procedural complications*" troviamo l'*High Level Group Term* (HLGT) "*medication errors*" che fornisce i termini più rilevanti per la codifica degli errori terapeutici. Il *Lowest Level Term* (LLT) corrisponde al termine più vicino alla descrizione che si vuol dare dell'errore. Ogni LLT è legato ad un solo *Preferred Term* (PT) e ogni PT ha almeno un LLT (se stesso) così come i sinonimi e le varianti lessicali (es. abbreviazioni, l'ordine diverso delle parole). In **Figura 4** viene mostrata la gerarchia MedDRA.

Figura 4
La gerarchia MedDRA
in un esempio relativo ai
medication errors



Scopo del progetto

Lo studio si è proposto di analizzare i dati presenti nel database aziendale di Novo Nordisk, provenienti dalle segnalazioni spontanee inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), associate a *medication errors*, al fine di valutarne l'impatto in termini di ADR. Considerando che la *core business* principale dell'Azienda è rappresentato dal diabete e che l'insulina è uno dei farmaci maggiormente associati ad errori di somministrazione, sono state valutate le implicazioni dei *medication errors* nella gestione della terapia da parte del paziente diabetico.

Metodi

Dal database aziendale dell'affiliata italiana di Novo Nordisk, contenente tutti gli ICSR (gravi e non gravi), tutte le informazioni di *safety* e i *costumers complaints*, ottenuti da segnalazioni spontanee e non, sono state estrapolate le ADR associate a *medication errors* aventi come fonte la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

La ricerca dei casi è stata effettuata in 3 diversi step: in primo luogo sono state selezionate, dal database, tutte le ADR (gravi e non gravi), a seguire all'interno delle ADR la ricerca dei *medication errors* è stata effettuata usando come parola chiave il MedDRA PT "*medication error*" e infine, tra queste, sono state isolate quelle ottenute dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza nell'anno 2015 (1 gennaio 2015-31 dicembre 2015). I casi identificati al termine della ricerca, sono stati scaricati dalla RNF per essere valutati nel dettaglio. Le informazioni raccolte per procedere nella presente analisi sono state:

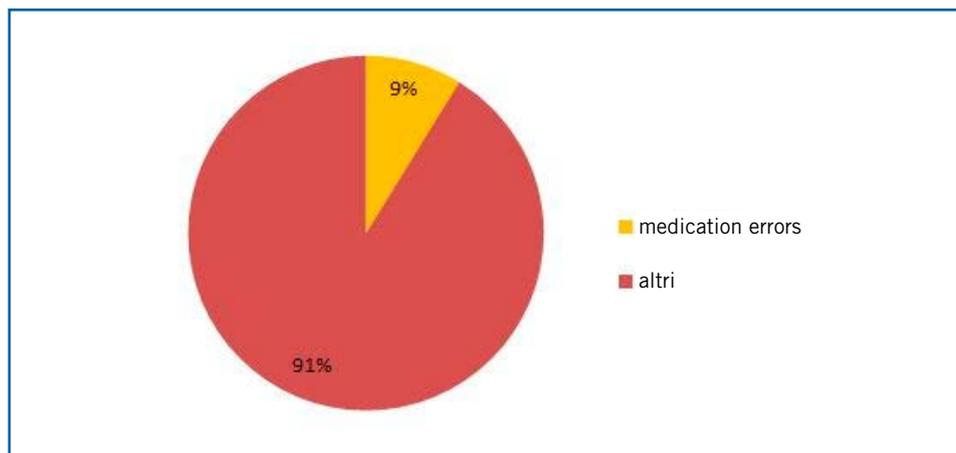
1. l'evento avverso
2. la gravità dell'evento
3. il farmaco/i sospetto/i
4. il tipo di errore
5. la descrizione dell'errore.

Dopo aver analizzato le cause e individuato gli errori più comuni, sono state valutate le strategie intraprese da Novo Nordisk per minimizzare il rischio di tali errori.

Risultati e Discussione

Durante tutto il 2015, sono state segnalate 28 ADR, causate da *medication errors*, tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Dall'analisi dei dati è stata ricavata la percentuale di ADR correlate a *medication errors* registrate nel corso dell'anno (**Figura 5**). Il dato ottenuto è sottostimato per diversi motivi: la segnalazione spontanea soffre il problema dell'under-reporting, inoltre vi è la tendenza a segnalare le ADR che causano un grave danno per il paziente con il rischio di ottenere un dato che non rappresenta il fenomeno nella sua totalità, ma solamente "il picco dell'iceberg". L'utilizzo del termine *medication errors*, come parola chiave nella ricerca delle ADR all'interno del database, ha sicuramente esposto lo studio ad un bias di selezione infatti, non possiamo escludere che si siano verificati altri *medication errors* non valutati come tali dal segnalatore.

Figura 5
Percentuale di ADR associate a *medication errors* vs tutte le altre ADR riportate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza durante l'anno 2015



Le informazioni ottenute dai 28 ICSR causati da *medication error* includono l'evento avverso, il farmaco/i sospetto/i, la gravità, la tipologia di errore e la descrizione dell'errore. La **Tabella 2** contiene tutti i dati relativi alle 28 ADR che si sono verificate a partire dal 1 Gennaio al 31 Dicembre 2015 e, come era possibile immaginare, la maggior parte delle ADR causate da *medication errors* sono ipoglicemie severe.

L'ipoglicemia severa è una complicanza comune e costosa del diabete. I costi includono il trasporto in ambulanza, il trattamento da parte del personale sanitario addetto al primo soccorso e il ricovero in ospedale. L'ipoglicemia si verifica quando il livello di glucosio nel sangue scende sotto i valori normali, generalmente i primi sintomi si manifestano quando la glicemia scende al di sotto di ≤ 70 mg/dL. Ogni persona con diabete può manifestare sintomi differenti, ma i più comuni sono confusione, vertigini, colorazione pallida, sudorazione, debolezza, ansia, sonnolenza, fame, difficoltà nel parlare, perdita di coscienza, ecc.

L'ipoglicemia può verificarsi come effetto collaterale di alcuni farmaci, compresa l'insulina e gli antidiabetici orali, oppure può essere dovuta ad un'irregolarità nei pasti (per mancata, ritardata o ridotta assunzione di cibo), ma anche all'attività fisica troppo intensa e al consumo di alcolici.

Tabella 2 Dettaglio ADRs causate da medication error.

Evento avverso	Farmaco/i sospetto/i	Gravità	Tipo di errore	Descrizione dell'errore
Ipoglicemia	Actrapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	Actrapid®	Grave	Farmaco	Somministrata insulina aspart al posto di insulina detemir
Iperglicemia	NovoRapid®	Non grave	Dose	Il paziente salta la somministrazione mattutina di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose maggiore di insulina
Coma ipoglicemico	NovoMix®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina anticipatamente rispetto al pasto principale
Coma ipoglicemico	NovoMix®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Non riportata
Ipoglicemia, sopore	NovoRapid®, Levemir®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose doppia di insulina
Coma ipoglicemico	Actrapid®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	Levemir®	Grave	Dose	Il paziente assume una dose doppia di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina dopo un pasto più leggero del solito
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente modifica il dosaggio di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoNorm®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Perdita di coscienza in ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Non grave	Dose	Nonostante vomito e digiuno non viene modificata la terapia insulinica
Ipoglicemia	NovoRapid®	Non grave	Farmaco	Somministrata insulina aspart al posto di insulina detemir
Ipoglicemia, bradicardia	NovoRapid®	Grave	Farmaco	Somministrata insulina aspart al posto di insulina detemir
Ipoglicemia	Levemir®	Non grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina
Ipoglicemia, palpitazioni	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Ipoglicemia	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoMix®	Grave	Dose	Il paziente si somministra l'insulina senza mangiare
Coma ipoglicemico	NovoRapid®	Grave	Dose	Il paziente si somministra una dose maggiore di insulina

Dai dati analizzati in questo studio emerge che 25 eventi sono stati causati da un errore correlato al dosaggio e i restanti 3 dall'utilizzo del farmaco sbagliato. In realtà, andando a leggere le descrizioni dei *medication error*, possiamo notare che i casi dovuti ad un errore legato alla dose (ad esempio, somministrazione di un dosaggio superiore o di una dose doppia) sono solamente 10 e non 25. Il problema nasce nella compilazione del campo relativo all'errore terapeutico al momento dell'inserimento del caso all'interno. Infatti, un menù a tendina obbliga a scegliere una tra le seguenti possibili cause di errore: farmaco, dosaggio, via di somministrazione e scadenza. Questa "classificazione" può risultare fuorviante poiché spesso gli eventi avversi sono dovuti ad una non corretta gestione della terapia diabetica da parte del paziente (ad esempio, omissione della somministrazione di insulina, somministrazione in condizioni di digiuno ecc.) e non ad un dosaggio sbagliato.

La valutazione iniziale del caso è molto importante; il segnalatore, compilando la

scheda AIFA di sospetta reazione avversa, ha la possibilità di indicare se l'evento è stato causato da errore terapeutico. Successivamente è il Responsabile locale di Farmacovigilanza, che ha il compito di inserire il caso in RNF, a completare il campo relativo all'errore terapeutico. La **Figura 6** mostra come appare la finestra relativa all'errore terapeutico e i relativi campi da compilare: descrizione dell'errore (obbligatoria), sintomi, esami di laboratorio rilevanti, terapia e fattori che hanno contribuito all'errore.

Figura 6
Come si presenta il campo dell'errore terapeutico da compilare al momento dell'inserimento del caso in RNF

La corretta compilazione della scheda AIFA in tutti i suoi campi, compreso quello relativo all'errore terapeutico, è di fondamentale importanza. Una buona scheda di segnalazione dovrebbe essere completa e dettagliata per permettere alle aziende farmaceutiche e alla Autorità regolatorie, che si basano su queste informazioni, una corretta analisi dei dati e un'accurata valutazione dei singoli casi.

Come prevenire i medication errors

Una volta identificata la tipologia di errore, il passo successivo è quello della prevenzione. Dalla nostra analisi sono emerse 3 tipologie di errore correlate alla terapia del diabete, in particolare nell'uso dell'insulina, e sono le seguenti: somministrazione del farmaco sbagliato, somministrazione del dosaggio sbagliato ed infine la non corretta gestione della terapia. Al fine di prevenire gli errori menzionati, Novo Nordisk ha ideato le seguenti misure correttive:

Dose: gli errori legati al dosaggio possono essere prevenuti migliorando i *medical devices*. NovoPen Echo® è la più recente penna da insulina riutilizzabile, prodotta da Novo Nordisk (**Figura 7**), è una delle prime penne con funzione di memoria della dose, infatti registra la dose e il tempo trascorso dall'ultima iniezione. Inoltre offre la possibilità di somministrare le mezze unità. NovoPen Echo® è stata appositamente progettata in base alle esigenze delle persone con diabete che devono autosomministrarsi l'insulina. Ricorda ai ragazzi e ai loro assistenti, ma anche agli adulti, la dose e il tempo passato dall'ultima iniezione, aiutando i pazienti ad assumere la dose giusta al momento giusto.

Farmaco sbagliato: i casi segnalati sono molto simili: in tutti e tre i casi in cui è stato somministrato il farmaco sbagliato, è stata somministrata insulina rapida al posto dell'insulina basale. Il problema con le insuline è dovuto alle potenziali somiglianze tra il brand e il generico, similitudini nell'etichettatura e nel packaging. Al fine di evitare questo tipo di errore è fondamentale l'intervento del titolare di AIC, nel Novembre 2008, Novo Nordisk ha messo in commercio la nuova generazione di FlexPen® per minimizzare il rischio di *medication errors* per NovoRapid®, Levemir® and NovoMix® (**Figura 8**). La nuova FlexPen® è completamente *colour-coded* (l'etichetta, il supporto

Figura 7

NovoPen Echo® per aiutare i pazienti diabetici durante la somministrazione di insulina

**Figura 8**

La nuova generazione di FlexPen® per ridurre al minimo il rischio di somministrazione del farmaco sbagliato



della cartuccia, il packaging secondario e il *push button* sono codificati con colori diversi per ogni tipologia di insulina) per facilitare l'identificazione dei diversi prodotti. Purtroppo, nonostante l'impegno dell'azienda, questi errori si verificano ancora come testimoniano i 3 casi segnalati nel 2015. Eliminare l'errore è impossibile poiché, oltre alla potenziale confusione in fase di somministrazione del farmaco, possono essere presenti molteplici fattori che influenzano l'errore (età del paziente, stato di salute, autonomia nel gestire la terapia, ecc.).

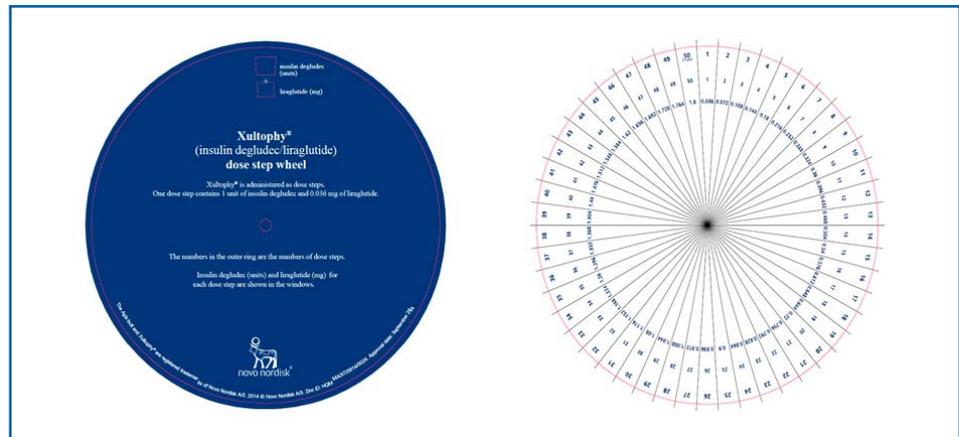
Gestione della terapia diabetica: i programmi educazionali focalizzati sull'autogestione della terapia insulinica da parte del paziente sono in grado di ridurre il tasso di ipoglicemie severe e di migliorare il controllo glicemico. L'educazione sanitaria si concentra sui seguenti aspetti sui seguenti aspetti:

- Aderenza alla terapia: assumere i farmaci, seguendo le indicazioni del medico, alle dosi e negli orari consigliati.
- Consumo regolare dei pasti: rispettare le quantità ed evitare di saltare i pasti. Gli snack sono particolarmente importanti per alcuni pazienti prima di andare a dormire o di praticare sport.
- Controllo regolare della glicemia prima e dopo l'attività fisica, ove necessario integrare con adeguate quantità di zuccheri o intervenire modificando i farmaci.
- Limitare il consumo di alcolici, in particolare a stomaco vuoto.

Novo Nordisk ha cercato di sostenere i medici, fornendo crediti ECM, nella pianificazione di programmi educazionali *ad hoc* per educare il paziente alla gestione della propria terapia diabetica.

Sempre nell'ottica di prevenzione dei *medication errors*, le Aziende in accordo con le autorità regolatorie si impegnano, in caso di necessità, a fornire corrette istruzioni

Figura 9
Materiale educativo
relativo al dosaggio di
Xultophy® e al concetto di
“dose steps”: combinazione
unità (U) di insulina degludec
e milligrammi (mg) di
liraglutide



d'uso ad operatori sanitari e pazienti. A seguito della recente approvazione di una serie di insuline ad alta concentrazione (superiore allo standard UE di 100 unità/mL) e di un nuovo prodotto a base di insulina in combinazione con un principio attivo non-insulinico in Europa, sono state sollevate dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'EMA preoccupazioni circa i potenziali *medication errors*. Per affrontare il problema in modo proattivo, ed evitare conseguenze per il paziente in caso di over o under-dosaggio, è stata sviluppata una strategia comune illustrata nella guida “*Risk minimisation strategy for high-strength and fixed -combination insulin products*” [7]. Oltre alle azioni di routine (informazioni di sicurezza riportate in scheda tecnica e nel foglietto illustrativo, attenzione al nome e al packaging) sono necessarie ulteriori azioni di minimizzazione del rischio rappresentate dalla creazione e diffusione di materiale educativo per operatori sanitari e pazienti. Queste misure diventano una condizione *sine qua non* per la commercializzazione del prodotto.

Novo Nordisk, come titolare di AIC, si è impegnata in ulteriori attività di minimizzazione del rischio per un suo nuovo medicinale, non ancora in commercio in Italia, ma approvato a livello europeo: Xultophy® (una combinazione fissa di insulina degludec e liraglutide in penna preriempita). Il contenuto, così come il formato e le modalità di distribuzione, del materiale educativo deve essere approvato dall'autorità nazionale competente. Operatori sanitari e pazienti, grazie al materiale educativo, devono comprendere in modo chiaro:

- che Xultophy® rappresenta una nuova opzione terapeutica per le persone con diabete di tipo 2;
- come somministrare Xultophy®, l'incremento di dose e la regolazione del dosaggio;
- come scegliere la dose iniziale raccomandata di Xultophy®;
- come modificare il dosaggio di Xultophy®;
- che vi è la necessità di segnalare tutti i *medication errors*.

Come parte del materiale educativo, in **Figura 9**, è illustrato nel dettaglio il concetto di “dose steps” (dose unitaria): una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide.

Dopo aver individuato l'errore ed introdotto le misure correttive, è buona pratica monitorare le conseguenze in termini di riduzione dell'errore e il miglioramento della sicurezza del paziente. Attualmente le attività elencate, messe in atto da Novo Nordisk, sono ancora in corso e il monitoraggio dei *medication errors* avviene costantemente per garantire, ai prodotti dell'azienda, un valore aggiunto in termini di sicurezza, da poter offrire ai pazienti.

Conclusioni

A seguito delle considerazioni fatte, questo lavoro ha messo in evidenza l'importanza di una buona segnalazione: completa e dettagliata. La segnalazione dei *medication errors* in Italia, può essere notevolmente migliorata, in particolare il campo relativo all'errore terapeutico risulta limitato rispetto ai possibili errori a cui possono andare in-

contro i pazienti e gli operatori sanitari nella vita reale. La conseguenza è una possibile misclassificazione nella tipologia di errore, un aspetto sicuramente da evitare perché, la corretta identificazione dell'errore è il primo passo che precede la prevenzione. L'impegno dell'EMA e le sue indicazioni sul tema dei *medication errors* devono rappresentare uno stimolo per migliorare sia quantitativamente che qualitativamente la segnalazione ed un'opportunità per ottimizzare gli aspetti critici.

Bibliografia

- [1] WHO, World Alliance for Patient Safety. 2010.
- [2] Von Laue N, Schwappach D, Koeck C. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; 115: 407-415.
- [3] Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* 2005;28: 851-70.
- [4] Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf.* 2006; 29: 1011-1022.
- [5] Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13: 306-314.
- [6] EMA/762563/2014 Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors.
- [7] EMA/686009/2014 Risk minimization strategy for high-strength and fixed-combination of insulin products.