

Elena Tragni, Manuela Casula

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

## Sistemi per la prevenzione della riprescrizione di farmaci a pazienti che hanno sviluppato eventi avversi

van der Linden CMJ, Jansen PAF, Grouls RJE, et al.  
**Systems that prevent unwanted re prescription of drugs withdrawn because of adverse drug events: a systematic review**  
*Therapeutic Advances in Drug Safety 2013; 4:73-90*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

I farmaci solitamente migliorano la qualità e/o la durata della vita dei pazienti, ma al contempo possono anche causare danni considerevoli, soprattutto se i medici che li prescrivono non tengono in considerazione le caratteristiche cliniche rilevanti del paziente, come ad esempio le allergie note. Il rapporto "To Err is Human" dell'Institute of Medicine del 1999, ha stimato il tasso di mortalità negli USA associato agli errori terapeutici in 7000 eventi fatali per anno. Un rapporto successivo pubblicato nel 2006 ha calcolato che negli Stati Uniti si verificano ogni anno in ambiente ospedaliero tra 380.000 e 450.000 eventi avversi da farmaco (ADE) prevenibili, con un costo correlato di 3,5 miliardi di dollari.

In uno studio precedente, lo stesso gruppo di Autori della presente pubblicazione aveva denunciato la scarsa comunicazione da parte delle Autorità regolatorie nei confronti dei medici di medicina generale (MMG) e ai farmacisti su problematiche di safety verificatesi in soggetti che sperimentavano ADE gravi durante l'ospedalizzazione e la sospensione del farmaco scatenante. Dall'altra parte solo il 22% degli ADE citati sulle lettere di dimissione erano stati poi inseriti nelle cartelle dei pazienti dai loro MMG, così da avere un tasso di riprescrizione dei farmaci precedentemente del 27% nei primi 6 mesi dopo la dimissione.

Una delle condizioni che deve essere maggiormente considerata per evitare la prescrizione di farmaci responsabili di reazioni allergiche o altro tipo di evento avverso è che questi eventi siano ben documentati. Uno studio su 400 pazienti ospedalizzati ha rilevato che in circa il 40% dei casi le cause della sospensione del farmaco non venivano riportate.

I sistemi elettronici di informazione, quali i sistemi di prescrizione computerizzati (*computerized physician order entry*, CPOE) e quelli di supporto alle decisioni cliniche (*clinical decision support*, CDS) possono risultare idonei ad affrontare il problema della riprescrizione indesiderata.

#### Metodi

È stata effettuata una revisione sistematica per identificare i sistemi (elettronici e non) che possono impedire la riprescrizione di farmaci sospesi a causa dell'insorgenza di un evento avverso e per verificare la loro efficacia. La revisione ha utilizzato le linee guida di PRISMA e Cochrane. Sono stati consultati i database PubMed ed Embase fino a novembre 2011, effettuando una ricerca di articoli che descrivessero tali sistemi. Sono state estratte informazioni su caratteristiche degli studi, tipo di sistema e, se presenti, risultati conseguiti.

#### Risultati

Su 6793 articoli analizzati, 137 sono stati considerati idonei. 45 studi che descrivevano 33 sistemi (28 elettronici) sono stati inclusi nell'analisi. I cinque sistemi non elettronici usavano, per indicare l'allergia, bracciali o etichette su cartelle cliniche ospedaliere o sulle prescrizioni dei farmaci.

La maggior parte dei sistemi (64%) erano utilizzati in ambiente ospedaliero. Cinque sistemi erano utilizzati in medicina generale o in ambulatorio, sei sistemi erano utilizzati sia nel contesto ospedaliero che in quello ambulatoriale e uno è stato utilizzato a livello nazionale a Singapore. I sistemi differivano nel modo in cui gli ADE erano documentati e su come gli utilizzatori venivano avvisati riguardo alla riprescrizione del farmaco. Otto dei 28 sistemi elettronici utilizzavano il rilevamento automatico di ADE, per lo più sulla base dei risultati di laboratorio e delle prescrizioni di antidoti. Nella maggior parte dei casi, erano i medici o i farmacisti a riportare gli ADE. In totale, 11 dei 33 sistemi registravano gli ADE noti al momento del ricovero, e 6 registravano gli ADE quando si verificava l'evento, quando i farmaci venivano sospesi o quando gli antidoti venivano prescritti. Dodici sistemi non menzionavano i tempi di registrazione dell'ADE. La documentazione dell'ADE era obbligatoria in 12 modelli, e l'accesso al registro elettronico dei trattamenti era bloccato finché non veniva riportata la storia di ADE dei pazienti. In 11 sistemi le informazioni sugli ADE erano disponibili in una unica struttura sanitaria, in 6 sistemi le informazioni sugli ADE erano condivise tra diverse strutture e diversi operatori sanitari. In tutti i sistemi, una allergia documentata attivava l'alert in caso di riprescrizione. In 7 sistemi, anche un'allergia crociata generava un alert e in 5 sistemi altri tipi di ADE attivavano un avviso. Due sistemi incorporavano un controllo di allergia inverso: la lista dei farmaci attuali veniva controllata quando veniva segnalata una nuova allergia (*reverse allergy checking*). Nel caso di riprescrizione dopo il verificarsi di un ADE, 16 sistemi allertavano il medico, 6 sistemi il farmacista e 4 sistemi

sia medico e farmacista. In 16 sistemi, il destinatario della segnalazione poteva fermare l'ordine del farmaco o ignorare l'avviso (7 prevedevano la segnalazione obbligatoria del motivo per volerlo ignorare).

Nessuno degli studi sui sistemi informativi non elettronici mostrava i risultati del confronto pre e post-intervento. Dodici degli studi sui sistemi elettronici riportavano confronti pre e post-intervento o confronti tra i reparti ospedalieri con e senza l'attuazione dell'intervento, e sette studi hanno indicato risultati positivi.

Gli studi differivano sostanzialmente in termini di popolazione di pazienti, intervento e metodi di misurazione, e ciò ha reso difficile il confronto dei risultati. Solo nove studi erano stati progettati principalmente per misurare i risultati in termini di prevenzione della riprescrizione dopo il verificarsi di un ADE.

### Discussione

Gli ADE prevenibili, di cui le reazioni allergiche note rappresentano una porzione importante, si verificano di frequente. In uno studio sugli errori terapeutici nei pazienti ospedalieri, l'8% degli errori erano evitabili perché l'allergia al farmaco era già nota al momento della prescrizione. In uno studio analogo che coinvolgeva pazienti ambulatoriali, questa percentuale saliva al 13%. Il presente studio ha analizzato i sistemi che possono aiutare a prevenire la riprescrizione di farmaci sospesi perché hanno causato un ADE. Le differenze nella terminologia utilizzata per descrivere i vari sistemi hanno reso difficile la ricerca della letteratura. Inoltre, molti degli studi avevano indagato i sistemi di sorveglianza ponendosi un obiettivo molto più ampio rispetto alla sola prevenzione della riprescrizione di farmaci sospesi, per esempio valutare l'effetto di un sistema CPOE sugli errori terapeutici in generale. Non è stato possibile seguire completamente le linee guida di PRISMA e Cochrane a causa della forte eterogeneità degli studi, per esempio nel disegno e nella scelta degli end point. Gli studi condotti con sistemi elettronici erano i più frequenti. È possibile un *reporting bias* per due motivi: solo recentemente è stata dedicata maggiore attenzione al problema della riprescrizione e un maggior numero di studi recenti hanno focalizzato l'attenzione sui sistemi preventivi elettronici.

Per evitare la riprescrizione dei farmaci sospesi a causa di un ADE si consiglia di migliorare la qualità della documentazione dei report, preferibilmente includendo la valutazione di causalità che richiede una cooperazione tra medici e farmacisti. La sottosegnalazione degli ADE è un rischio noto; sarebbe utile studiare l'effetto di una documentazione obbligatoria e della relativa tempistica di segnalazione, con l'obiettivo di ridurre al minimo questo fenomeno.

Il rilevamento automatico degli ADE sulla base dei risultati di laboratorio o della presenza di ordini di antidoti agli eventi avversi potrebbe anche essere di aiuto per prevenire la sottosegnalazione.

La maggior parte dei sistemi documentano e segnalano

solo le allergie, quindi non altri tipi di ADE; è invece importante indicare tutti gli ADE nelle cartelle dei pazienti.

Nell'analisi, solo due sistemi hanno consentito il ricontrollo delle prescrizioni al momento della segnalazione di una nuova allergia; questo approccio rappresenterebbe un logico passo verso l'ottimizzazione dei sistemi per garantire la sicurezza dei farmaci.

I futuri sistemi di informazione dovrebbero essere attivi in più di un contesto e dovrebbero fornire informazioni sugli ADE e predisporre alert disponibili per tutti gli operatori sanitari interessati (medico di famiglia, farmacista, specialista) e per il paziente.

Un'altra preoccupazione è l'atteggiamento molto diffuso di non considerare gli alert in caso di allergia. I motivi di questo comportamento riportati dai medici stessi, come risulta negli studi selezionati in questa revisione, sono ad esempio 'il paziente ha tollerato il farmaco in precedenza' e 'i benefici superavano i rischi'. Una revisione di studi sulla sicurezza della prescrizione dei farmaci, aveva portato a suggerire che l'insufficienza di sensibilità e specificità del controllo sui farmaci prescritti risulta nell'atteggiamento molto diffuso di bypassare gli alert che si generano nel sistema o che pervengono dalle Autorità. È necessario che le motivazioni di questo comportamento siano riportate, in modo che le scelte farmacoterapeutiche possano essere valutate in modo retrospettivo. Infine, gli alert dovrebbero essere forniti nel modo più specifico, selettivo ed efficace possibile, in modo da evitare un sovraccarico di informazioni per l'operatore sanitario, con il rischio che tali informazioni vengano sottovalutate o ignorate.

## Costruzione di un modello tridimensionale della patologia cardiovascolare e sviluppo di un nuovo metodo per promuovere l'aderenza del paziente

Nakano M, Shirotake S

**Construction of a three-dimensional model of cardiovascular disease and deployment of a new method of fostering patient adherence to instruction**

*Patient Pref Adherence 2013; 7:579-87*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) dovrebbero essere generalmente trattate attraverso la prevenzione e la gestione, garantendo, allo stesso tempo, la qualità della vita. I pazienti con CVD hanno una più ampia varietà di farmaci prescritti a lungo termine rispetto alla maggior parte dei pazienti con altre condizioni patologiche. Oltre a prescrivere un trattamento adeguato, è fondamentale comprendere le esigenze del singolo paziente, in quanto l'aderenza del paziente alla terapia è particolarmente importante per il successo della cura. L'informazione al paziente per la promozione dell'aderenza alla terapia da parte delle farmacie, principalmente focalizzata sulla spiegazione del singolo farmaco, è un intervento comunque inadeguato per aiutare i pazienti nell'acquisizione di una comprensione complessiva della loro condizione patologica.

#### Metodi

Per assistere i pazienti cardiovascolari a tal riguardo, è stato predisposto un nuovo modello di CVD che comprende molteplici fattori, cioè sistema renina-angiotensina (RA), metabolismo di glucosio e lipidi, coagulazione del sangue e base organica della malattia (**Figura 1**). I quattro fattori sono tutti di essenziale importanza per la vita e interagiscono tra loro in armonia per mantenere la corretta funzione biologica. L'obiettivo è stato quello di disegnare, sulla base di questo modello patologico, una strategia informativa adeguata per ottimizzare l'aderenza del paziente, e di raccogliere le opinioni dei pazienti cardiovascolari tramite un questionario.

L'indagine è stata condotta tra il 2009 e il 2011 e ha coinvolto 1250 pazienti a cui erano stati prescritti farmaci cardiovascolari (antipertensivi, antiangina, antiaritmici, antidiabetici, antidislipidemici e/o antitrombotici) e che si erano recati in una delle farmacie coinvolte per ricevere i farmaci dispensati. Ogni paziente è stato istruito attraverso un foglio informativo sui farmaci e agli stessi pazienti è stato proposto, come strumento informativo, il nuovo modello tridimensionale. Si considerino come esempio le terapie prescritte a un paziente indicate in **Tabella 1**.

Partendo dall'alto, i farmaci prescritti sono un calcio-antagonista, due anticoagulanti, un antigottoso, un ipolipemizzante, un ACE-inibitore e due antidiabetici. Enalapril agisce sul sistema renina-angiotensina. Glimepiride e sitagliptin migliorano il metabolismo glucidico. Pravastatina migliora il metabolismo dei lipidi. Questi farmaci controllano la sindrome metabolica (faccia A del modello). Enalapril, pravastatina, ticlopidina e sarpogrelato controllano l'insorgenza della cardiopatia ischemica e della sindrome coronarica acuta (faccia B). Anche l'antagonista del calcio contribuisce al controllo della Faccia B. Similmente, possono essere spiegate le strategie di controllo delle altre facce, illustrando al paziente che la miglior prevenzione/gestione delle patologie cardiovascolari passa attraverso il controllo ottimale di tutte le facce del modello.

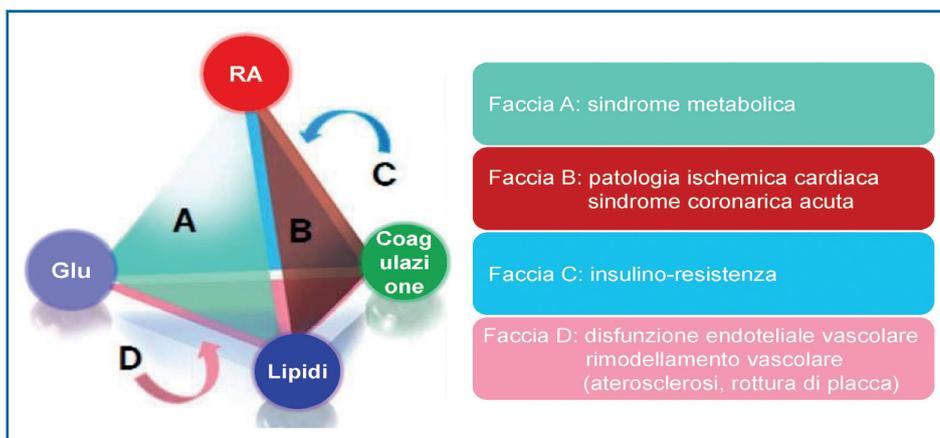
È stato quindi somministrato un questionario per valutare le impressioni di ogni paziente. Quelli coinvolti nello studio dovevano essere seguiti a livello ambulatoriale, autosufficienti, senza problemi a ingerire formulazioni orali solide. Quando ai pazienti venivano consegnate le medicine da parte del farmacista, erano fornite istruzioni sulla aderenza alla terapia, attraverso l'utilizzo del foglio informativo sui farmaci e del modello di CVD a tre dimensioni. Ogni paziente ha volontariamente compilato il questionario anonimo.

#### Risultati

In totale, 766 pazienti hanno risposto al questionario, il 64,4% erano uomini e il 35,4% donne (lo 0,2% non ha dato risposta). L'1,7% dei pazienti intervistati aveva 40-49 anni, il 9,3% 50-59 anni, il 26,1% 60-69 anni,

**Figura 1**

Modello delle malattie cardiovascolari a tre dimensioni e con quattro fattori patologici  
 Abbreviazioni: RA, sistema renina-angiotensina; Glu, metabolismo glucidico; Lipidi, metabolismo lipidico; Coagulazione sistema di coagulazione del sangue



**Tabella 1** Farmaci prescritti e indicazioni per la terapia.

Farmaco	Indicazioni per l'assunzione	Durata della terapia
Calslot 10 mg (manidipina)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Panaldine 100 mg (ticlopidina)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Anplag 100 mg (sarpogrelato)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	
Alositol 100 mg (allopurinolo)	1 compressa al giorno (dopo colazione)	Terapia per 30 giorni
Pramevan 5 mg (pravastatina)	1 compressa al giorno (dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Enalin 5 mg (enalapril)	2 compresse al giorno (una dopo colazione e una dopo cena)	Terapia per 30 giorni
Amaryl 1 mg (glimepiride)	1 compressa al giorno (dopo colazione)	Terapia per 30 giorni
Glactiv 50 mg (sitagliptin)	1 compressa al giorno (dopo colazione)	

il 36,9% 70-79 anni e il 26,0%  $\geq 80$  anni. Degli intervistati, il 6,2% ha risposto di "avanzare" alcuni farmaci cardiovascolari; il 33,0% ha risposto che "a volte avanzano" e il 59,0% ha risposto che "non avanzano" (un ulteriore 1,8% non ha dato risposta).

Tra i pazienti a cui erano prescritti fino a tre farmaci, il 25,5% ha avuto scarsa aderenza. Il 46,3% dei pazienti in cura con 4-6 farmaci diversi e il 34,6% di quelli con sette o più farmaci diversi ha avuto scarsa aderenza.

Una bassa aderenza alla terapia è stata osservata in pazienti di 60-79 anni di età che stavano assumendo 4-6 farmaci differenti. I pazienti anziani con età  $\geq 80$  anni (13 pazienti), che stavano assumendo sette o più farmaci diversi, hanno mostrato inaspettatamente un alto tasso di aderenza. L'informazione sull'aderenza del paziente attraverso il modello tridimensionale delle patologie cardiovascolari e il foglio del farmaco è stata valutata di facile comprensione dall'89,9% degli intervistati. Inoltre, il 61% di loro ha risposto che si sente a proprio agio nell'assunzione dei farmaci.

### Discussione

I dati di letteratura suggeriscono una relazione inversa tra l'aderenza terapeutica del paziente e il numero di farmaci prescritti o l'età del paziente. In questo studio, il 46% dei pazienti in terapia con 4-6 farmaci differenti ha mostrato scarsa aderenza, mentre quelli con sette o più farmaci diversi avevano un tasso più basso di scarsa aderenza. I pazienti anziani che stavano assumendo almeno 7 farmaci diversi hanno mostrato una inattesa alta aderenza, perché avevano sperimentato infarto miocardico, ictus cardiaco e/o dolore, e/o aggravamento delle condizioni cliniche. Le possibili cause di bassa aderenza includono insufficiente comprensione della malattia e/o sintomi soggettivi da parte del paziente. I risultati di questo studio suggeriscono che l'aderenza al trattamento non è necessariamente correlata all'età dei pazienti o al numero di farmaci prescritti.

Per ottenere una buona aderenza, è necessario convincere il paziente sulla necessità della terapia. Sono state utilizzate molte strategie di intervento per migliorare l'aderenza al trattamento. Ad esempio, un programma diretto al paziente messo in atto nelle farmacie attraverso l'uso di confezioni monodose ha prodotto un aumento dell'aderenza.

Sono state sviluppate combinazioni a dose fissa, come per gli agenti ipoglicemizzanti o i calcio-antagonisti e le

statine, per limitare l'effetto di malattie impattanti sullo stile di vita, come diabete, iperlipidemia e ipertensione. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di tali combinazioni a dose fissa sono a volte poco chiare. I pazienti cardiovascolari sono in cura con una vasta gamma di farmaci diversi. In farmacia, questi prodotti vengono dispensati in monodose e in confezioni sulle quali viene specificato il tempo di assunzione, per prevenire un fallimento di aderenza del paziente, come per l'osteoporosi o i disturbi reumatici. Tuttavia, quest'approccio potrebbe avere conseguenze impreviste. Per esempio, si evince dalle interviste effettuate in questo studio che se il valore delle LDL si normalizza durante il trattamento delle malattie cardiovascolari, la statina potrebbe non essere più assunta, per paura degli effetti collaterali. Ciò rappresenterebbe una decisione errata. Infatti, la mancanza di comprensione della malattia e la valutazione soggettiva da parte del paziente dei sintomi a essa associati sono fattori importanti che stanno alla base della scarsa aderenza terapeutica. Per migliorare l'aderenza, sono richieste dal paziente una più profonda comprensione della malattia e della terapia farmacologica stessa.

Il modello tridimensionale mostra una varietà di fattori e condizioni patologiche conseguenti che cambiano sequenzialmente, a seconda del grado di coinvolgimento di ciascun fattore. Questi cambiamenti complessi sono rappresentati nel modello come punti, linee, superfici e spazi. Il modello ha aiutato i pazienti a comprendere visivamente che le malattie cardiovascolari comprendono più di una condizione patologica. Infatti, ci sono quattro principali fattori coinvolti nella insorgenza di malattie cardiovascolari, quattro fattori indispensabili per la vita e per mantenere la funzione biologica. Il modello suggerisce che uno squilibrio di questi fattori può portare alla comparsa di varie malattie cardiovascolari con il rischio di sviluppare patologie cerebrovascolari e cardiache e, infine, insufficienza cardiaca.

Il modello tridimensionale indica il trattamento ottimale, che dovrebbe considerare correttamente sia la quantità che la qualità dei quattro fattori patologici associati alle malattie cardiovascolari. Questo modello dovrebbe essere un utile strumento per l'informazione sulla terapia farmacologica da parte del medico e anche del farmacista. La visualizzazione del rapporto tra l'efficacia di ogni farmaco e la malattia sarebbe sicuramente utile per assistere il paziente nella comprensione della farmacoterapia e dell'aderenza al trattamento.

## I farmaci più rilevanti e innovativi degli ultimi 25 anni secondo il parere dei medici

Kesselheim AS, Avorn J

**The most transformative drugs of the past 25 years: a survey of physicians**

*Nature Reviews Drug Discovery 2013; 12:425–431*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

La quantità di denaro speso per lo sviluppo di nuovi farmaci è aumentata notevolmente negli ultimi decenni, ma l'aumentata disponibilità di nuove terapie basate sulle recenti rivoluzioni nel campo della biologia molecolare e della genetica non ha soddisfatto le aspettative. L'affermazione che "il mondo è nel bel mezzo di una crisi nell'innovazione farmaceutica" è frutto di questi risultati disattesi. In risposta, molti medici, legislatori e leader del settore farmaceutico hanno chiesto un maggiore impegno sull'innovazione del farmaco che possa determinare una svolta.

C'è un ampio dibattito sul miglior approccio per lo sviluppo di farmaci innovativi, nonché sulle origini fondamentali di tali scoperte. Il nodo della discussione verte su una mancanza di consenso in merito a ciò che definisce un farmaco davvero rivoluzionario. Alcuni hanno proposto algoritmi che misurano il potenziale innovativo, ma tali algoritmi di solito non sono validati in modo indipendente, e variano ampiamente nella loro metodologia e nei loro risultati.

Negli ultimi 25 anni sono stati commercializzati molti farmaci blockbuster, caratterizzati per il loro uso diffuso e i rilevanti ricavi. Tuttavia, anche se alcuni di loro sono considerati farmaci innovativi in ambito terapeutico, come l'inibitore della proteina tirosin kinasi imatinib (Gleevec, Novartis), altri hanno fornito diversi vantaggi incrementali in termini di efficacia, come atorvastatina (Lipitor, Pfizer). Inoltre, alcuni prodotti ampiamente venduti differivano molto poco rispetto alle terapie esistenti (come esomeprazolo [Nexium, AstraZeneca], che è semplicemente l'S-isomero del più vecchio omeprazolo [Prilosec, AstraZeneca]) o sono stati associati a gravi problemi di sicurezza. Inoltre, un farmaco innovativo può anche essere definito tale perché ha prodotto un maggior effetto positivo sulla salute della popolazione in generale. Tuttavia, una tale definizione escluderebbe importanti farmaci nuovi, come imatinib, il cui utilizzo è stato approvato per alcuni tipi di tumori relativamente rari, ma che ha anche avuto un impatto concreto sulla ricerca oncologica, lo sviluppo (R&D) e il trattamento in generale.

#### Metodi

Lo studio mirava a identificare i farmaci che hanno avuto l'effetto più rivoluzionario sulla pratica clinica negli Stati Uniti negli ultimi 25 anni, utilizzando un metodo modificato basato sul protocollo di indagine Delphi. Il

**Tabella 1** Giustificazioni riportate a supporto della scelta effettuata in termini di farmaci più rilevanti.

Motivo	Frequenza (N = 941) N; %
Miglioramento dell'efficacia	513; 55%
Nuovo meccanismo di azione	345; 37%
Impatto sulla pratica clinica	225; 24%
Merito scientifico	143; 15%
Miglioramento nella sicurezza	139; 15%
Uso e impatto diffuso	110; 12%
Facilità di utilizzo per il paziente	109; 12%
Applicazione a più malattie	63; 7%

metodo Delphi è un approccio strutturato ben consolidato che stimola pareri e identifica i punti di consenso tra gli esperti, utilizzando questionari strutturati e un metodo iterativo. Sono stati esaminati i questionari di medici americani afferenti a tutte le specialità che avevano lavorato sia nel contesto della pratica clinica che in quello della ricerca medica, ed esperienza sufficiente per fornire una prospettiva storica su come i loro campi specifici si erano evoluti. Sono stati pertanto arruolati 184 medici esperti provenienti da 15 specialità mediche.

#### Risultati

I partecipanti hanno fornito 941 commenti scritti per sostenere la loro scelta in merito ai farmaci più innovativi (**Tabella 1**). Il motivo più comune che aveva portato a identificare un farmaco come terapia rivoluzionaria era la sua efficacia superiore (513 su 941, 55%). Un piccolo sottoinsieme di osservazioni che si focalizzavano sull'efficacia indicavano che il farmaco era utile in una sottopopolazione resistente o comunque limitata (52 su 513, 10%).

La **Tabella 2** mostra i risultati dei conteggi finali ricavati dalla prima e seconda indagine effettuate. Il consenso su un singolo farmaco o su una classe di farmaci è stato raggiunto solo in 7 dei 15 gruppi (per specialità medica), con il primo posto diviso in modo equo tra due o tre classi di farmaci negli altri 8 gruppi. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (*Tumour necrosis factor*, TNF) - tra cui infliximab (Remicade, Centocor Ortho Biotech), etanercept (Enbrel; Amgen/Pfizer) e adalimumab (Humira; AbbVie) - sono stati selezionati come la classe di farmaci più innovativa sia dai gruppi di medici afferenti alla reumatologia che alla dermatologia, e come seconda classe di farmaci dal gruppo di gastroenterologi. Altri farmaci hanno avuto un chiaro impatto interdisciplinare: i bifosfonati sono stati identificati come innovativi sia dagli endocrinologi (primo posto) che dai reumatologi (secondo posto), mentre gli ACE-inibitori sia dai nefrologi (primo posto) che dai cardiologi (secondo posto). Rituximab (Rituxan/Mabthera; Biogen Idec/Genentech/Roche) è al secondo posto secondo gli oncologi, e si è posizionato al terzo posto, grazie ai voti espressi dai reumatologi.

#### Discussione

La valutazione sui farmaci che rappresentano una innovazione nel campo terapeutico per i medici può essere

**Tabella 2** Elenco dei primi farmaci o classi di farmaci innovativi identificati attraverso l'indagine.

Specialità clinica	Farmaco/classe al primo posto	Farmaco/classe al secondo posto	Note sui risultati
Anestesiologia	Propofol	Remifentanil	Propofol ha avuto un evidente consenso
Cardiologia	Lovastatina	ACE inibitori	Alteplase (tPA ricombinata) si è posizionato al terzo posto, ricevendo meno voti degli ACE inibitori
Dermatologia	Bloccanti TNF	Onabotulinumtoxina	I partecipanti avevano selezionato più bloccanti TNF, così i farmaci sono stati considerati come una singola classe, alcuni partecipanti hanno menzionato il ruolo innovativo di isotretinoina, che però era posizionato oltre il range di inclusione
Endocrinologia	Bifosfonati	Metformina	La maggior parte dei partecipanti ha scelto più di un bifosfonato, per cui i singoli farmaci sono stati raccolti in un gruppo
Gastroenterologia	Omeprazolo	Bloccanti TNF	Omeprazolo è stata la scelta più immediata
Malattie infettive	Inibitori della proteasi dell'HIV	Zidovudina	I partecipanti sono stati inclini a includere tutto il gruppo iniziale di inibitori della proteasi dell'HIV (saquinavir, ritonavir e indinavir)
Genetica	Alglucerasi	Nitisinone	Molti partecipanti hanno anche scelto sodio fenilacetato e sodio benzoato, ma è stato osservato che l'uso di sodio benzoato era pre-datato al periodo di questo studio
Nefrologia	ACE inibitori	Epoetina alfa	Captopril è stato scelto dalla maggioranza dei partecipanti, anche se era fuori dal range dei dati di questo studio, quindi il gruppo di ACE-inibitori è stato raccolto in una sola classe
Neurologia	Sumatriptani	Interferone beta-1b, interferone beta-1a	Il parere era diviso tra sumatriptani e interferoni con poco margine di distacco
Oncologia	Imatinib	Rituximab	Trastuzumab ha avuto meno voti rispetto a rituximab
Ofthalmologia	Agenti anti-VEGF	Latanoprost	Gli agenti anti-VEGF sono stati raccolti in un'unica classe dietro suggerimento di alcuni partecipanti
Psichiatria	Fluoxetina	Clozapina	Il parere era strettamente diviso tra queste scelte, ma nessun'altra classe di farmaci ha ricevuto una considerazione anche solo marginale
Pneumologia	Epoprostenolo	Combinazione di fluticasone e salmeterolo	Il parere era strettamente diviso tra tutte le scelte (compreso i tensioattivi sintetici, che ricevono due voti per il primo posto), con la combinazione di fluticasone e salmeterolo selezionata per il suo impatto importante sul paziente piuttosto che sul fatto che rappresenti una nuova generazione di farmaci
Reumatologia	Bloccanti TNF	Bifosfonati	Rituximab è al terzo posto
Urologia	Sildenafilil	Tamsulosina	Finasteride (un inibitore della 5-alfa reduttasi) è al terzo posto (e ha avuto un voto come primo farmaco)

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; TNF, fattore di necrosi tumorale; tPA, attivatore tissutale del plasminogeno; VEGF, fattore di crescita vascolare endoteliale

utile per considerare il modo migliore per promuovere un simile cambiamento nel futuro.

I risultati di questo studio suggeriscono che ciò richiederà un ulteriore supporto per accrescere la comprensione dei meccanismi della malattia e sviluppare quindi nuovi approcci terapeutici e di ricerca per colmare vuoti che ad oggi sono presenti in importanti nicchie cliniche. Un percorso verso tale cambiamento può avvenire attraverso lo studio delle malattie rare. È stato osservato che un numero sproporzionato di farmaci innovativi sono stati designati come "farmaci orfani" per i pazienti con malattie rare. Eppure l'importanza di questi farmaci nel cambiare la gestione della malattia non era limitata alle piccole popolazioni di pazienti con queste patologie.

Imatinib, per esempio, ha rappresentato un grande passo avanti nella cura dei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica, ma è stato valutato come farmaco innovativo dal gruppo di esperti di questo studio principalmente perché ha dimostrato il grande potenziale di inibizione della tirosina-chinasi e in generale della terapia antitumorale mirata. Allo stesso modo, alglucerasi (Ceredase; Genzyme) è stato progettato per i pazienti con malattia di Gaucher, ma ha contribuito anche a rendere possibile

una terapia di sostituzione enzimatica per malattie genetiche precedentemente fatali.

I risultati di questo studio potrebbero avere importanti implicazioni negli sforzi per rafforzare la ricerca di farmaci innovativi (R&D). Poiché le proposte per catalizzare lo sviluppo di farmaci spesso includono incentivi economici quali l'esclusività di mercato, dovrebbe essere sottolineato che alcuni di questi incentivi possono incoraggiare le aziende a estendere i brevetti attraverso lo sviluppo di piccole variazioni sul farmaco approvato. Al contrario, i dati di questo studio suggeriscono che i farmaci innovativi sono spesso percepiti dagli specialisti per essere i capostipiti di nuove classi terapeutiche che hanno un'efficacia notevolmente superiore a quella delle alternative esistenti.

Per concludere, questi risultati indicano che determinare il modo più efficace per migliorare le infrastrutture e impegnare le risorse al fine di incentivare la ricerca e lo sviluppo di tali prodotti, potrebbe produrre i rendimenti più elevati in termini di nuove terapie che hanno più probabilità di cambiare sostanzialmente la cura del paziente nei prossimi decenni.