

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

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

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 4 • Ottobre 2012

RASSEGNE

**Farmacogenetica del trattamento anti-estrogeno
del carcinoma mammario**

**Il ruolo del paziente nell'aderenza
alla terapia ipolipemizzante**

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

Rivista trimestrale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 4 • Ottobre 2012

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Farmacogenetica del trattamento anti-estrogeno del carcinoma mammario** 5
Marzia Del Re, Angela Michelucci, Paolo Simi, Romano Danesi
 - Il ruolo del paziente nell'aderenza alla terapia ipolipemizzante** 12
Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico Luigi Catapano
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Determinanti genetici della risposta ai farmaci cardiovascolari**
 - ▶ **Politiche per promuovere l'utilizzo dei generici nei paesi a basso e medio reddito**
 - ▶ **Metanalisi degli effetti avversi delle nuove terapie antitumorali** 20
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 27

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

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Andrea MEZZETTI

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

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

*C*ari colleghi,

le rassegne contenute in questo numero della rivista affrontano due questioni di particolare rilevanza clinica.

Il gruppo del Prof. Romano Danesi focalizza l'attenzione sul ruolo dello screening genetico nella donna affetta da carcinoma mammario prima di avviare la terapia con tamoxifene. Un tema dibattuto e di non facile approccio. Il gruppo del SEFAP di Milano analizza invece un altro argomento di grande attualità, legato ad una serie di fattori, psicologici ed ambientali, che portano il paziente ad aderire o meno alla terapia con statine, esplorando in dettaglio la letteratura relativa.

Continua, inoltre, la pubblicazione degli elaborati finali relativi ad alcuni progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. In questo numero vengono proposti i risultati di tre interessanti lavori. Il primo, svolto presso l'AIFA, ha come scopo la comprensione delle ricadute dell'attuazione della nuova normativa europea in ambito di Farmacovigilanza. Il secondo, svolto presso l'IRCSS San Matteo di Pavia, illustra i risultati di una indagine rivolta al personale sanitario della struttura e finalizzata a individuare le problematiche insite nel sistema interno di Farmacovigilanza e definire i possibili target di intervento. La terza, svolta presso Bayer HealthCare, fornisce un'ampia revisione della letteratura, dei case report e degli interventi regolatori in merito alla tossicità dei mezzi di contrasto per la RMN contenenti gadolinio.

Certi di fornire spunti di riflessione su argomenti di particolare interesse, vi auguriamo buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

Farmacogenetica del trattamento anti-estrogeno del carcinoma mammario

Marzia Del Re¹, Angela Michelucci², Paolo Simi², Romano Danesi¹

¹U.O. Farmacologia clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;

²U.O. Laboratorio di Genetica medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

KEY WORDS

Breast neoplasm
Aromatase
Estrogen receptors
Pharmacogenetics
Cytochrome P-450 CYP2D6
Tamoxifen

Abstract

Hormonal treatment of estrogen receptor-positive breast cancer is of paramount importance for patients. Genetic variants of genes coding for enzymes of metabolism of tamoxifen, a widely used drug for the adjuvant treatment of breast cancer, have received widespread attention. Cytochrome P4502D6 (CYP2D6) is a key enzyme in the metabolism of tamoxifen to its active metabolite endoxifen. Patients with functionally deficient variants of CYP2D6 who are given drugs that inhibit CYP2D6 have low endoxifen plasma concentrations which in turn translate into potentially reduced benefits from tamoxifen treatment. Therefore, CYP2D6 status may be an important predictor of the efficacy of tamoxifen therapy; unfortunately, the data are not uniformly concordant, and definitive evidence that would encourage the routine analysis of CYP2D6 before the start of tamoxifen treatment is not yet available. Recent research has focused on the role of the aromatase inhibitors, and how interindividual differences in these enzymes may play a role in the clinical outcome upon administration of anti-estrogen treatment. In conclusion, it is still a matter of debate whether a pharmacogenetic profile should be obtained prior to tamoxifen therapy, although the majority of preclinical and retrospective clinical studies suggests that the genetic screening would be an useful support for clinical decision making in selected patients.

Introduzione

Il carcinoma della mammella è il tumore maligno più comune delle donne nel mondo occidentale ed è associato ad elevata morbilità e mortalità. Il trattamento per il carcinoma della mammella è in costante evoluzione e le nuove tecnologie di analisi molecolari promettono di aumentare l'efficacia e diminuire le tossicità dei farmaci, riducendo i costi sanitari.

Il carcinoma della mammella rappresenta un problema di salute pubblica di grandissima importanza a livello mondiale [1]. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa 1.290.000 donne sono state diagnosticate e oltre 400.000 donne sono decedute per carcinoma della mammella nel 2008.

La classificazione fondamentale di questa neoplasia risiede nella suddivisione in tumore sensibile o meno all'azione degli estrogeni e dei progestinici ed i progressi nel trattamento del tumore della mammella sono dipesi dal miglioramento delle terapie endocrine.

L'identificazione dello stato dei recettori degli estrogeni (ER) e del progesterone (PR) costituisce la classificazione di primaria importanza clinica del carcinoma della mammella. Più di due terzi dei tumori della mammella sono positivi per ER e per questa ragione la terapia ormonale rappresenta il trattamento elettivo per la grande maggioranza delle pazienti con carcinoma della mammella.

Sia la sintesi degli estrogeni che la loro attività sono stati oggetto di studi approfonditi che hanno portato all'identificazione di terapie per il controllo del carcinoma della mammella endocrino-dipendente; il linea generale, differenziando tumori della mammella semplicemente sulla base di ER e PR, può essere identificata una terapia efficace; le neoplasie ER-positivo (ER+) dipendono dagli estrogeni per la loro crescita e possono essere trattati con la terapia antiestrogena sia con tamoxifene o un inibitore dell'aromatasi. I carcinomi ER-negativi (ER-), invece, non sono estrogeno-dipendenti e non rispondono alla terapia antiestrogenica ma sono più sensibili al trattamento chemioterapico con paclitaxel, 5-FU, doxorubicina e ciclofosfamide [2]. L'espressione di PR è altamente correlata con l'espressione di ER e l'effetto dello *status* di PR sul trattamento sembra essere meno importante di quello di ER. Il tamoxifene è il trat-

Corrispondenza: Romano Danesi, U.O. Farmacologia clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Roma 55, 56126 Pisa, E-mail: romano.danesi@med.unipi.it

tamento di riferimento sia per la malattia precoce che avanzata in pre-menopausa; l'introduzione degli inibitori dell'aromatasi nella terapia della malattia metastatica o in fase adiuvante ha migliorato ulteriormente il profilo di attività della terapia ormonale del carcinoma mammario specialmente in post-menopausa [3]. Un altro marcatore tumorale ben caratterizzato è HER2/neu, una proteina associata a prognosi sfavorevole e maggiore aggressività; tuttavia il trattamento di tumori HER2+ è cambiato drasticamente con l'uso di trastuzumab, un anticorpo monoclonale specifico per la proteina HER2/neu [4].

Nonostante questi importanti progressi clinici, tuttavia, non tutte le pazienti rispondono alla terapia endocrina e un numero considerevole di coloro che rispondono svilupperà successivamente resistenza secondaria della malattia o recidiva durante la terapia. La farmacogenetica può spiegare in parte la variabilità individuale nella risposta al trattamento con terapie endocrine. Le variazioni nei geni che codificano per gli enzimi associati al metabolismo dei farmaci o alla loro eliminazione, o per il bersaglio di farmaci, possono portare a differenze individuali nella distribuzione del farmaco, nell'attività e tossicità [5]. I polimorfismi del DNA (SNPs) sono variazioni di singoli nucleotidi che possono essere presenti nella regione del promotore o nella regione codificante del gene e possono causare, rispettivamente, espressione alterata o sostituzione di un aminoacido nella proteina tradotta (SNP non sinonimi), causando una proteina variante che può avere attività biologica minore (più frequentemente) o maggiore rispetto all'attività della proteina *wild-type*. L'identificazione di SNP che alterano la funzione o l'espressione di proteine coinvolte nella farmacocinetica o farmacodinamica di farmaci e il cui effetto finale è modificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento è lo scopo della farmacogenetica, che rappresenta uno strumento per una terapia personalizzata.

Ruolo degli estrogeni nel carcinoma mammario ormone-dipendente

Una percentuale significativa di neoplasie della mammella dipende dagli estrogeni per la proliferazione e la progressione.

L'ormono-dipendenza è un dato biologico-clinico e viene stabilita, indirettamente, dimostrando la presenza di specifici recettori ormonali nelle cellule tumorali. Inoltre, lo stato di ormone-dipendenza di un tumore può variare con il passare del tempo ed evolvere, dopo una fase di sensibilità ormonale nelle fasi più precoci della neoplasia, ad una condizione clinico-biologica di ormone-indipendenza nelle fasi avanzate. L'importanza degli ormoni estrogeni nella biologia di gran parte dei tumori della mammella ha spinto i ricercatori a sperimentare l'efficacia di terapie in grado di ridurre la sintesi di estrogeni e bloccarne l'azione agonista recettoriale, ottenendo risultati positivi sulla sopravvivenza delle pazienti.

Aromatasi (CYP19A1)

Quando la sintesi ovarica degli estrogeni cessa con la menopausa, gli estrogeni continuano ad essere sintetizzati in tessuti diversi a partire da androgeni circolanti. Si tratta dell'aromatizzazione di androstenedione in estrone, che rappresenta il 90% degli estrogeni totali sintetizzati in una donna in post-menopausa. L'aromatasi (CYP19A1) è un enzima citocromo P450-dipendente e catalizza reazioni di idrossilazione di androgeni C19 a estrogeni C18. L'aromatasi può utilizzare testosterone come substrato per convertire testosterone in β -estradiolo; tuttavia, poiché i livelli circolanti di testosterone sono inferiori a quelli di androstenedione e l'attività dell'aromatasi è minore sul testosterone rispetto ad androstenedione, il contributo di questa via di sintesi degli estrogeni è modesta.

Le ghiandole surrenali sono la principale fonte di androgeni circolanti nelle donne in post-menopausa, mentre il ruolo dell'ovaio rimane controverso. L'enzima aromatasi ha una regolazione diversa tra tessuti normali e carcinoma della mammella e di conseguenza la sua attività è molto variabile ed è generalmente più elevata nel tessuto tumorale. Ci sono dimostrazioni di elevati livelli di attività dell'aromatasi e di espressione di mRNA nelle cellule stromali nel carcinoma della mammella, così come una crescente evidenza di *cross-talk* tra estrogeni e androgeni nella regolazione dell'espressione genica nel tumore della mammella [6].

Recettori degli estrogeni α e β

Il β -estradiolo esercita la sua attività legandosi ai due recettori normalmente presenti

nella ghiandola mammaria, ER α e ER β . ER α è presente in circa il 40-70% dei tumori della mammella ed è considerato un fattore predittivo di risposta a terapia endocrina, mentre il ruolo di ER β è meno chiaro. Il legame di β -estradiolo su ER α induce una modifica conformazionale e permette il legame con i co-attivatori mentre il legame del tamoxifene a ER α aumenta l'associazione ai co-repressori che inibiscono la trascrizione genica. Pertanto, l'attività di tamoxifene e di altri modulatori selettivi di ER α (SERM) dipende dall'equilibrio tra co-attivatori e co-repressori [7].

Trattamento endocrino del carcinoma della mammella: il tamoxifene

Il tamoxifene è il farmaco più comunemente usato per il trattamento del carcinoma della mammella ER+ e appartiene alla classe dei SERM. Il farmaco è stato approvato dalla US Food and Drug Administration nel 1977 per il trattamento del cancro della mammella metastatico e, successivamente, per l'uso adiuvante (post-resezione chirurgica). Lo studio delle basi genetiche della risposta ai farmaci (farmacogenetica), applicato alla terapia con tamoxifene, ha permesso di migliorare l'impiego clinico del farmaco.

L'introduzione del tamoxifene nella terapia del tumore della mammella ha determinato un cambiamento radicale nella storia clinica di questa neoplasia. Infatti, cinque anni di terapia con tamoxifene riducono il rischio annuale di recidiva del tumore della mammella del 39% [8]. Esiste una sostanziale variazione interindividuale delle concentrazioni di tamoxifene e dei suoi metaboliti allo stato stazionario [9]. Purtroppo, una percentuale importante di pazienti con malattia metastatica o che hanno assunto tamoxifene come terapia adiuvante recidiva tardivamente, suggerendo che il beneficio derivante dalla terapia non è uniforme e duraturo per tutte le pazienti.

Farmacogenetica del metabolismo del tamoxifene

Il tamoxifene è metabolizzato attraverso il citocromo P450 che genera una serie di metaboliti con potenza inibitoria variabile verso ER α (**Figura 1**). N-desmetil-tamoxifene, prodotto da CYP3A4/5 è il principale metabolita (90%), mentre il 4-OH-tamoxifene, prodotto da CYP2D6, è un metabolita minore. Sia il N-desmetil-tamoxifene che il 4-OH-tamoxifene sono successivamente metabolizzati principalmente da CYP2D6 a 4-OH-N-desmetil-tamoxifene o endoxifene che è il metabolita più attivo del tamoxifene [10]. Pertanto, la produzione di endoxifene ha importanza rilevante nell'efficacia terapeutica del trattamento.

CYP3A4

Una variante nel promotore di CYP3A4 (CYP3A4*1B, -392A>G) è stata associata ad un aumento di 3 volte il rischio di sviluppare carcinoma endometriale in donne in trattamento con tamoxifene [11].

CYP3A5

Un polimorfismo genetico di CYP3A5 (CYP3A5*3, 6986A>G), è associato ad un'attività fortemente ridotta di CYP3A5; tuttavia il suo ruolo nella risposta al trattamento con tamoxifene non è chiaro. In uno studio su pazienti in post-menopausa trattate con tamoxifene adiuvante e che erano omozigoti per la variante CYP3A5*3 è stato osservato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da recidiva [12].

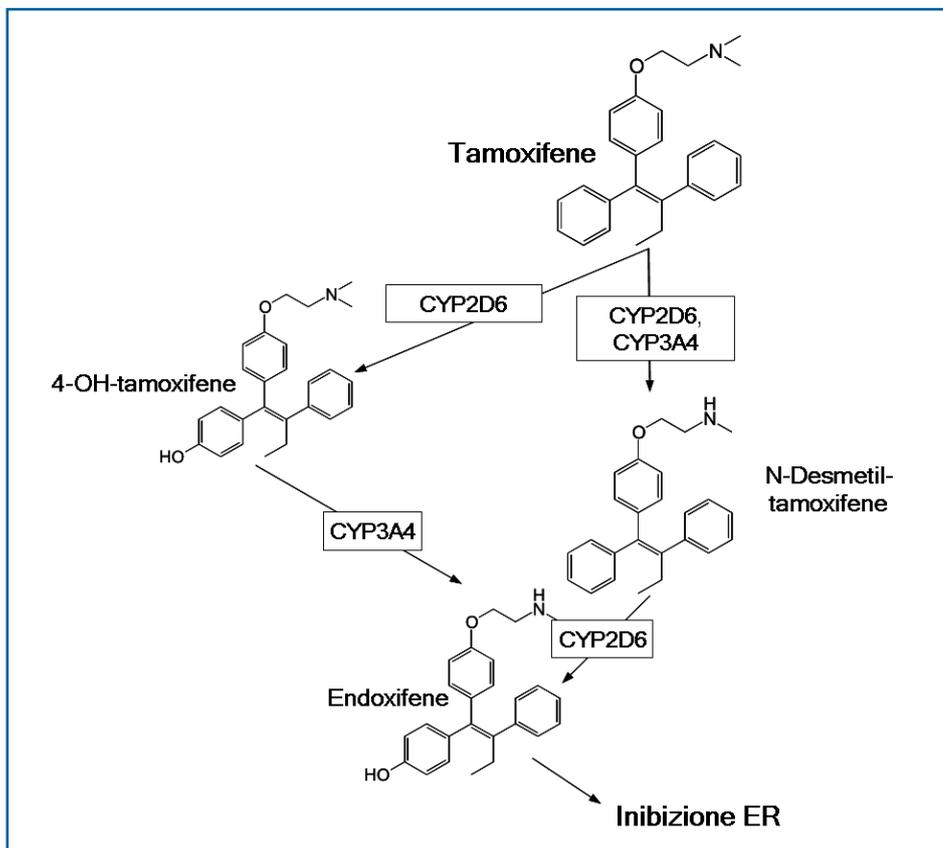
CYP2C19

CYP2C19 681G>A e 636G>A sono associati a mancanza di attività dell'enzima; in pazienti portatori del genotipo 681AA si è riscontrata una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto alle pazienti con genotipo *wild-type* [13].

CYP2D6

Sono state descritte più di 80 varianti alleliche di CYP2D6 e gli alleli varianti più importanti sono *4, *5, *10, *2xN (amplificazione genica). Il CYP2D6 assume una particolare importanza perché è l'enzima maggiormente coinvolto nel metabolismo attivante del tamoxifene e pertanto si è cercato di stratificare i pazienti con una classificazione su base fenotipica: UM, metabolizzatore ultrarapido; EM, metabolizzatore rapido; IM, metabolizzatore intermedio; PM, metabolizzatore lento e NM: metabolizzatore "null" (assenza di attività metabolica) [14]. Facendo riferimento agli alleli più importanti, alle possibilità terapeutiche offerte dalla modulazione del dosaggio del tamoxifene e alla conoscenza degli eventuali farmaci inibitori di CYP2D6, è stato sviluppato il seguente algoritmo in uso presso centri clinici oncologici: *2xN (UM): aumento del metabolismo del tamoxifene - nessun intervento specifico; *1/*1 (EM): normale capacità di attivazione metabolica del tamoxifene - nessun intervento

Figura 1
Metabolismo del tamoxifene e ruolo degli enzimi CYP3A4 e 2D6 nella produzione del metabolita attivo endoxifene.



specifico; *1/*4, *1/*10 (IM): modesta riduzione della capacità di attivazione metabolica del tamoxifene - è consigliata cautela nella somministrazione di farmaci inibitori di CYP2D6; *4/*4, *10/*10 (PM): riduzione significativa della capacità di attivazione metabolica del tamoxifene - è consigliato l'incremento di dosaggio del tamoxifene (es., da 20 a 40 mg/die) ed è sconsigliato l'uso di farmaci inibitori di CYP2D6 (es. bupropione, duloxetina, fluoxetina, chinidina, amiodarone, terbinafina, aloperidolo, indinavir o ritonavir) o, in alternativa, considerare l'utilizzo di un inibitore di aromatasi; *5 (intera delezione genica - PM): si sconsiglia l'uso del tamoxifene [15].

Farmacogenetica di ER α e ER β

La maggior parte delle pazienti con progressione del tumore, nonostante il trattamento con tamoxifene, continuano ad esprimere ER α nella neoplasia. Questo dato suggerisce che, contrariamente a quanto si potrebbe immaginare (es. perdita di espressione di ER α nelle cellule divenute resistenti) altri meccanismi molecolari sono responsabili della resistenza, ad esempio polimorfismi di ER α . Sono state identificate numerose varianti del gene ER α nel DNA estratto da tumori, sebbene la maggior parte di queste non abbia significato funzionale. Un meccanismo potenzialmente responsabile di resistenza è la delezione dell'esone 5 di ER α per difetto del meccanismo di *splicing* [16]. Due mutazioni puntiformi rare di ER α , Asp351Tyr e Tyr537Asn, sono associate a risposta alterata al β -estradiolo e agli antiestrogeni [17]. È stata dimostrata un'associazione tra numero dei microsatelliti CA nell'introne 5 di ER β , che possono influenzare i livelli di mRNA trascritto del gene, e densità minerale ossea (BMD, un biomarcatore di attività degli estrogeni) in pazienti con carcinoma della mammella trattate con tamoxifene [18]. Pazienti affette da neoplasia maligna della mammella portatrici di 21 ripetizioni (CA)₂₁ (circa il 27% tra gli asiatici) mostrano una BMD significativamente più elevata rispetto ai non portatori 12 mesi dopo l'inizio della terapia con tamoxifene. Inoltre, un numero di ripetizioni CA inferiore a 23 è stato correlato ad un aumento del rischio di sviluppare carcinoma della mammella [19]. L'insieme di queste evidenze suggerisce un possibile ruolo delle ripetizioni CA nella risposta del carcinoma della mammella a

tamoxifene. Le varianti genetiche più comuni di ER α sono due polimorfismi nell'introne 1 denominati Pvull (rs2234693, alleli P e p) e Xbal (rs9340799, alleli X e x). Il polimorfismo Pvull mostra una prevalenza di eterozigoti (Pp) del 36,4% e di omozigoti dell'allele minore (pp) del 19,8% nei Caucasi [20]. L'allele P produce un sito di legame per il fattore di trascrizione MYB e aumenta l'espressione di ER α facilitando la risposta ai SERM, incluso il tamoxifene. Per quanto riguarda il polimorfismo Xbal non è noto se questa variante abbia un ruolo funzionale definito; la prevalenza di Xbal è del 36% in eterozigosi (Xx) e il 29,3% in omozigosi per l'allele minore (xx) nei Caucasi [20]. Uno studio su 1069 pazienti ha dimostrato che i polimorfismi Pvull e (GT)_n del gene ER α sono indicatori prognostici di sopravvivenza nelle donne con carcinoma della mammella ER+ [21]. Le pazienti portatrici dell'allele P hanno una probabilità significativamente inferiore di decesso rispetto alle non portatrici. Il polimorfismo (GT)_n è localizzato all'estremità 5' dell'esone 1 del gene ER α . I due polimorfismi più frequenti sono (GT)₂₃ e (GT)₁₈ la cui prevalenza è rispettivamente del 15,3% e 19,5%. Il significato funzionale di tale microsatellite non è stato del tutto chiarito ma potrebbe modulare la regolazione trascrizionale del gene ER α . Le pazienti con carcinoma mammario ER+ che sono portatrici di una o due ripetizioni (GT)₂₃ hanno un rischio di decesso per neoplasia significativamente inferiore mentre i portatori del polimorfismo (GT)₁₈ mostrano una prognosi peggiore [21].

Treatmento endocrino del carcinoma della mammella: gli inibitori dell'aromatasi

In post-menopausa, la principale fonte di estrogeni è la sintesi periferica di estrone e β -estradiolo da parte dell'aromatasi. Questi ormoni stimolano la proliferazione delle cellule tumorali mammarie anche nella post-menopausa, quando si manifesta il declino della produzione ovarica di estrogeni. La farmacogenetica degli inibitori dell'aromatasi, a differenza del tamoxifene, non ha ancora identificato un marcatore applicabile in clinica, sia per il miglioramento del profilo di tollerabilità che di attività.

Gli inibitori dell'aromatasi anastrozolo, letrozolo e exemestane manifestano la loro attività inibendo la produzione di estrogeni surrenalici ed hanno dimostrato efficacia clinica nelle neoplasie ER+ in stadio localizzato o avanzato nelle pazienti in post-menopausa [22]. Negli studi di trattamento ormonale di prima linea il letrozolo, l'anastrozolo e l'exemestane hanno aumentato il tempo alla progressione della neoplasia (TTP) rispetto al tamoxifene dimostrando così una superiorità clinica rispetto all'antagonista del recettore ormonale [23]. L'evento avverso più frequente ed associato a peggioramento della qualità di vita è l'artralgia che compare in circa la metà delle pazienti. Sebbene la fisiopatologia dell'artralgia non sia chiara, si ipotizza che la soppressione della sintesi degli estrogeni svolga un ruolo importante, come accade fisiologicamente nella menopausa naturale in cui sono presenti dolori articolari e rigidità.

Farmacogenetica degli inibitori dell'aromatasi e efficacia del trattamento

L'aromatasi (CYP19A1) è un gene complesso con molte varianti polimorfiche; tra queste, una delle più studiate è la ripetizione (TTTA)_n nell'introne 4. Alcuni autori hanno segnalato che l'allele (TTTA)₁₂ è associato ad una maggiore attività dell'aromatasi, elevati livelli di estrogeni plasmatici in post-menopausa ed una maggiore frequenza di neoplasia mammaria (prevalenza del 4% tra le pazienti, 1% nella popolazione generale) [24]. I polimorfismi non-sinonimi Arg264Cys, Thr364 e la doppia variante Arg39Cys264 sono invece associati a riduzione dell'attività dell'aromatasi ed hanno un potenziale effetto sulla risposta agli inibitori di aromatasi (**Tabella 1**) [25].

L'esame della rilevanza clinica di tre polimorfismi di CYP19A1, uno nell'esone 7 (790C> T, rs700519) e due nella regione 3'-UTR (19T>C, rs10046 e 161C>A, rs4646) ha mostrato che le varianti genetiche 161AC e 161AA sono state associate a scarsa risposta al letrozolo che consisteva in una PFS più breve rispetto ai pazienti omozigoti wild-type 161CC [26].

Due SNPs in *linkage disequilibrium* localizzati nella regione *flanking* dell'esone 1 (rs6493497 e rs7176005) influenzano significativamente la risposta agli inibitori dell'aromatasi in quanto le pazienti portatrici di tali SNPs hanno concentrazioni plasmatiche più elevate di β -estradiolo dopo terapia con anastrozolo [27]. Infine, il polimorfismo rs4646 è stato associato ad una maggiore percentuale di risposta completa e TTP più lungo in pazienti con neoplasia metastatica ER+ trattate con letrozolo [28].

Farmacogenetica degli inibitori dell'aromatasi e tollerabilità del trattamento

La presenza di almeno un allele (TTTA)₈ riduce la probabilità di manifestare AIAA ed è associato a concentrazioni misurabili di β -estradiolo ed estrone nel 47% e 86% dei soggetti trattati, rispettivamente, indicando una maggiore resistenza all'effetto estro-

Tabella 1 Varianti genetiche dell'aromatasi.

Variante	Effetto funzionale
115T>C/27142C>T (Arg39/Cys264)	Ridotta attività enzimatica
27142C>T (Cys264)	Ridotta attività enzimatica
32124C>T (Thr364)	Ridotta attività enzimatica
3'-UTR (161A>C)	Ridotta attività enzimatica e migliore risposta a letrozolo
3'-UTR (19C>T)	Aumento dell'attività enzimatica

geno-soppressivo in queste pazienti e, potenzialmente, minore attività farmacologica dell'inibitore dell'aromatasi [29]. Un altro studio ha cercato di identificare gli SNPs associati ad eventi avversi muscolo-scheletrici in pazienti trattate con inibitore di aromatasi per tumore mammario in fase iniziale. Sono state selezionate le pazienti con eventi avversi muscolo-scheletrici di grado 3 o 4 o coloro che avevano interrotto il trattamento per eventi avversi scheletrici di ogni grado nei primi 2 anni. Sono stati identificati 4 SNPs sul cromosoma 14 che avevano il grado più significativo di associazione con gli eventi avversi dell'inibitore dell'aromatasi. Da un punto di vista funzionale, è stato scoperto che uno di questi SNPs (rs11849538) crea una sequenza consenso (*estrogen responsive element*) nella regione regolatoria del gene TCL1A (T-cell leukemia 1A) [30].

Conclusioni e prospettive

Il trattamento ormonale del carcinoma mammario ER+ è di fondamentale importanza per la sopravvivenza delle pazienti. Tuttavia, nonostante siano stati prodotti moltissimi dati scientifici che, almeno indirettamente, forniscono la prova della potenziale importanza clinica di fattori genetici di variabilità a carico del metabolismo e dell'interazione dei farmaci anti-estrogeni con il loro bersaglio, l'uso clinico dei tests genetici è molto limitato. Questo dipende dalla carenza di dati derivanti da studi clinici randomizzati e controllati e dalla mancanza di un'analisi costo-efficacia dell'esame genetico nelle pazienti con carcinoma mammario; per questa ragione, la percezione clinica del valore aggiunto dello screening di pazienti per i bio-marcatore è modesta.

I dati preclinici e clinici ottenuti in studi retrospettivi dimostrano comunque la correlazione significativa tra genetica ed effetto farmacologico della terapia con anti-estrogeni e inibitori di aromatasi. Un caso paradigmatico è la paziente con carcinoma mammario che assume tamoxifene e rischia di non ottenere il pieno beneficio del trattamento a causa del suo stato di metabolizzatore lento eventualmente aggravato dalla contemporanea assunzione di antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina o di altri farmaci che inibiscono la trasformazione del tamoxifene ai suoi metaboliti attivi.

Il clinico dovrebbe valutare l'importanza della discussione con il paziente sui potenziali benefici dello screening genetico delle varianti alleliche più note del CYP2D6 in modo da scegliere la dose di tamoxifene più adeguata e l'eventuale rischio che può avere l'assunzione di un inibitore del CYP2D6 per il trattamento di una co-morbilità della paziente (es., depressione), in quanto il paziente deve essere informato che la somministrazione di tali farmaci in un metabolizzatore lento CYP2D6 può ridurre la produzione di endoxifene tale da potere compromettere o almeno ridurre l'attività clinica della terapia.

Un altro problema che può essere affrontato con lo screening genetico è la comparsa di reazioni avverse. Il tamoxifene può provocare vampate di calore e perdite ematiche vaginali; una paziente che non dovesse tollerare tali reazioni potrebbe essere sottoposta a screening per il genotipo CYP2D6 e la dose di farmaco potrebbe essere ridotta e resa tollerabile se la paziente avesse un genotipo corrispondente a un metabolizzatore rapido CYP2D6. Inoltre, una paziente in post-menopausa con osteoporosi può essere trattata con un inibitore dell'aromatasi e un bisfosfonato se è metabolizzatore lento CYP2D6, ma potrebbe essere più indicata una terapia con tamoxifene se invece fosse un metabolizzatore rapido. Per quanto riguarda gli inibitori dell'aromatasi, la prova scientifica sull'utilità dello screening genetico è molto meno consistente e attende ulteriori conferme dagli studi clinici; per questa ragione non sono attualmente disponibili raccomandazioni sul loro uso clinico.

In conclusione, la personalizzazione della terapia ormonale del carcinoma della mammella ER+ si avvale principalmente della valutazione funzionale di CYP2D6 che può essere ottenuta con metodi di genotipizzazione o fenotipizzazione. È auspicabile che possano essere identificati *markers* genetici anche per l'ottimizzazione della terapia con inibitori dell'aromatasi, sia per quanto riguarda la gestione delle reazioni avverse che limitano la qualità di vita delle pazienti che, soprattutto, per quanto concerne l'identificazione precoce dello sviluppo della resistenza alla terapia ormonale, allo scopo di intraprendere il più precocemente possibile una terapia alternativa per fronteggiare questa evoluzione negativa nella storia naturale della malattia. Futuri studi di farmacogenetica potranno avvalersi di piattaforme di analisi *genome-wide* per ottenere un profilo di rischio/efficacia del trattamento a costi ragionevoli con lo scopo di identificare il farmaco più appropriato e il dosaggio più idoneo da somministrare al paziente.

Bibliografia

- [1] IARC. World Cancer Report. Geneva: World Health Organization; 2008.
- [2] Mortimer J, Flournoy N, Livingston RB, Stephens RL. Aggressive adriamycin-containing regimen (PM-FAC) in estrogen receptor-negative disseminated breast cancer. Results of a Southwest Oncology Group trial. *Cancer* 1985; 56: 2376-80.
- [3] Osborne CK, Schiff R. Aromatase inhibitors: future directions. *J Steroids Biochem Mol Biol* 2005; 95: 183-7.
- [4] Menard S, Fortis S, Castiglioni F, et al. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61(Suppl. 2): 67-72.
- [5] Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348:529-37.
- [6] Sasano H, Suzuki T, Nakata T, Moryia T. New development in intracrinology of breast carcinoma. *Breast Cancer* 2006; 13: 129-36.
- [7] Silva E, Kabil A, Kortenkamp A. Cross-talk between non-genomic and genomic signalling pathways—distinct effect profiles of environmental estrogens. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 245: 160-70.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- [9] Ingle JN, Suman VJ, Johnson PA, et al. Evaluation of tamoxifen plus letrozole with assessment of pharmacokinetic interaction in post-menopausal women with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1642-9.
- [10] Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758-64.
- [11] Chu W, Fyles A, Sellers EM, et al. Association between CYP3A4 genotype and risk of endometrial cancer following tamoxifen use. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2139-42.
- [12] Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15, tamoxifen response in post-menopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R7.
- [13] Ruiters R, Bijl MJ, van Schaik RH, et al. CYP2C19*2 polymorphism is associated with increased survival in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1367-75.
- [14] Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 55-67.
- [15] Del Re M, Michelucci A, Simi P, Danesi R. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 442-50.
- [16] Ferro P, Forlani A, Muselli M, Pfeffer U. Alternative splicing of the human estrogen receptor alpha primary transcript: mechanisms of exon skipping. *Int J Mol Med* 2003; 12: 355-63.
- [17] Webb P, Nguyen P, Valentine C, Weatherman RV, Scalan TS, Kushner PJ. An antiestrogen-responsive estrogen receptor-alpha mutant (D351Y) shows weak AF-2 activity in the presence of tamoxifen. *J Biol Chem* 2000; 275: 37552-8.
- [18] Yoneda K, Tanji Y, Ikeda N, et al. Influence of adjuvant tamoxifen treatment on bone mineral density and bone turnover markers in post-menopausal breast cancer patients in Japan. *Cancer Lett* 2002; 223-30.
- [19] Anghel A, Raica M, Marian C, et al. Combined profile of the tandem repeats CAG, TA and CA of the androgen and estrogen receptor genes in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 727-33.
- [20] Onland-Moret NC, van Gils CH, Roest M, et al. The estrogen receptor a gene and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1195-202.
- [21] Boyapati SM, Ou Shu X, Ruan ZX, et al. Polymorphisms in ERa gene interact with estrogen receptor status in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1093-8.
- [22] Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for post-menopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. In: 31st Annual San Antonio breast cancer symposium; 2008 (abstract 12).
- [23] Buzdar AU. Advanced in endocrine treatment for post-menopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 335-41.
- [24] Kristensen VN, Andersen TI, Lindblom A, et al. A rare CYP 19 (aromatase) variant may increase the risk of breast cancer. *Pharmacogenetics* 1998; 8:43-8.
- [25] Ma XC, Adjei AA, Salavaggione OE, et al. Human aromatase: gene resequencing and functional genomic. *Cancer Res* 2005; 65: 1171-82.
- [26] Garcia-Casado Z, Guerrero-Zotano A, Lombart-Cussac A, et al. A polymorphism at the 30-UTR region of the aromatase gene defines a subgroup of post-menopausal breast cancer patients with poor response to neoadjuvant letrozole. *BMC Cancer* 2010; 10: 36.
- [27] Wang L, Ellsworth KA, Moon I, et al. Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors. *Cancer Res* 2010; 70: 319-28.
- [28] Colomer R, Monzo M, Tusquets I, et al. A single-nucleotide polymorphism in the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole in advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 811-6.
- [29] Mao JJ, Su HI, Feng R, et al. Association of functional polymorphisms in CYP19A1 with aromatase inhibitor associated arthralgia in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R8.
- [30] Ingle JN, Schaid DJ, Goss PE, et al. Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women receiving aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4674-82.

Il ruolo del paziente nell'aderenza alla terapia ipolipemizzante

Manuela Casula¹, Elena Tragni¹, Alberico Luigi Catapano^{1,2}

¹Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

²IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)

PAROLE CHIAVE

Hyperlipidemia/drug therapy
Medication Adherence
Patient Preference
Health Behavior

Abstract

Despite the widespread prescription of highly effective lipid-lowering medications (as the HMG-CoA reductase inhibitors, or statins), a large portion of the population has lipid levels higher than the recommended goals. Treatment failure have been attributed to a variety of causes, but the most important is likely to be poor adherence to therapy, as irregular or interrupted intake, and the high frequency of discontinuation or lack of persistence.

Adherence is a multidimensional phenomenon determined by the interplay of patient factors, physician factors, and health care system factors. Patients' knowledge and beliefs about their illness, motivation to manage it, confidence in their ability to engage in illness-management behaviors, and expectations regarding the outcome of treatment and the consequences of poor adherence interact to influence adherence behavior. Patient-related factors account for the largest incremental explanatory power in predicting adherence.

This article provides an overview of this critical issue, focusing on patient role in determining adherence level to lipid-lowering therapy.

Il fallimento nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico di un trattamento farmacologico è stato attribuito a una varietà di cause, ma forse la più rilevante è rappresentata dalla scarsa aderenza alla terapia.

Alti livelli di colesterolo aumentano il rischio di malattie cardiache e ictus e nel mondo un terzo delle cardiopatie ischemiche è attribuibile al colesterolo alto. Nel complesso, l'ipercolesterolemia è ritenuta responsabile di 2,6 milioni di decessi (4,5% del totale) [1]. Nonostante la prescrizione diffusa di terapie ipolipemizzanti altamente efficaci (come gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, o statine), gran parte della popolazione ha livelli di colesterolo LDL più elevati rispetto ai target consigliati [2, 3]. Il fallimento nel raggiungimento del target lipidico è stato attribuito a una varietà di cause, ma forse la più rilevante è rappresentata dalla scarsa aderenza al trattamento [4, 5]. La gestione di una condizione asintomatica come la dislipidemia rappresenta infatti una sfida complessa per assicurare l'aderenza ottimale alla terapia [6]. D'altra parte, poiché i risultati sono direttamente correlati all'approccio alla terapia da parte del paziente, quando i target clinici non sono raggiunti l'aderenza deve essere il primo fattore valutato dal medico.

Aderenza: definizioni e determinanti

Diversi autori hanno misurato l'aderenza, la compliance e la persistenza alla terapia; tuttavia, la terminologia e la metodologia utilizzata per la loro misurazione varia notevolmente tra gli studi.

L'aderenza è un fenomeno multidimensionale [10] determinato dall'interazione di diversi fattori (**Figura 1**).

I predittori correlati al paziente hanno dimostrato essere maggiormente esplicativi nel predire il livello di aderenza [11]. Questi fattori comprendono risorse, conoscenze, atteggiamenti, credenze, percezioni e aspettative. Nei pazienti, la conoscenza della malattia, la motivazione nel curarla, la fiducia nella propria capacità di impegnarsi

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

Le definizioni di aderenza

“La misura in cui il comportamento del paziente incontra le raccomandazioni concordate con il medico prescrittore”.

(*“The extent to which the patient's behaviour matches agreed recommendations from the prescriber”*) [7].

“Il grado con il quale il comportamento di un soggetto - assumere un farmaco, seguire una dieta e/o modificare il proprio stile di vita - corrisponde a quanto concordato con l'operatore sanitario”.

(*“The extent to which a person's behavior - taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes - corresponds with agreed recommendations from a health care provider”*) [8].

“I termini *compliance* o *adherence* definiscono il grado con cui il paziente agisce in accordo alle indicazioni mediche riguardanti tempistiche e dosi di assunzione della terapia. Il termine *persistence* definisce il tempo dall'inizio del trattamento alla sua interruzione”.

(*“The terms compliance or adherence define the extent to which a patient acts in accordance with the prescribed interval and dose of a dosing regimen. Persistence defines the duration of time from initiation to discontinuation of therapy”*) [9].

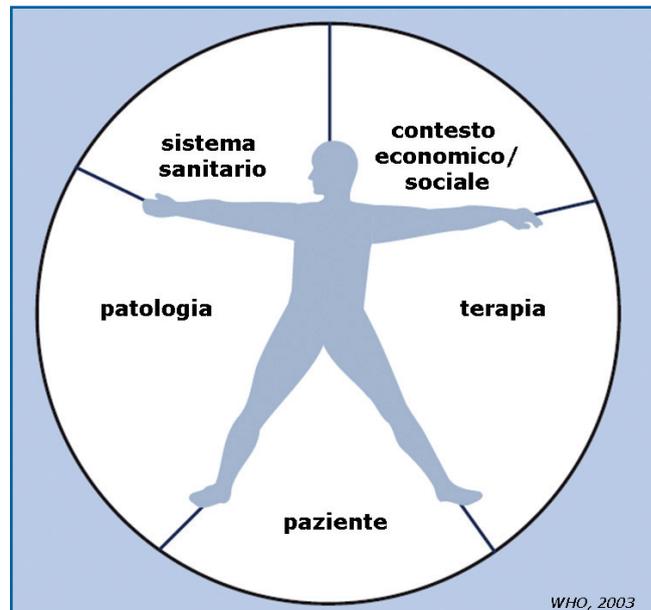
Le ragioni più comuni della sospensione della terapia con statine sono l'insorgenza di effetti avversi, la convinzione della non necessità del trattamento, la preoccupazione di sviluppare effetti avversi, le indicazioni del medico, la preferenza di dieta ed esercizio fisico alla farmacoterapia e la paura di assumere troppi farmaci.

nella terapia, le aspettative circa l'esito del trattamento e le conseguenze di una scarsa aderenza interagiscono nell'influenzare l'aderenza stessa.

Alcuni autori distinguono una non aderenza involontaria e una non aderenza intenzionale [12, 13]. La non aderenza involontaria è determinata da fattori associati alla capacità dei pazienti di assumere i medicinali prescritti (ad esempio, difficoltà manuali o dimenticanze); al contrario, la non aderenza intenzionale è associata a conoscenza e credenze circa l'assunzione di farmaci: si tratta di una decisione consapevole da parte del paziente.

Uno studio su pazienti trattati con statine [14] ha mostrato che le ragioni più comuni riferite dai pazienti per la sospensione della terapia con statine sono: insorgenza di effetti avversi (42,2%), convinzione della non necessità del trattamento (14,0%), preoccupazione di sviluppare effetti avversi (12,7%), indicazione del medico (8,5%),

Figura 1 Le cinque dimensioni dell'aderenza.



preferenza di dieta ed esercizio fisico alla farmacoterapia (8,5%), paura di assumere troppi farmaci (4,2%). Nello studio, gli utilizzatori che sospendevano la cura, rispetto a quelli che la continuavano, ritenevano che le statine fornissero benefici limitati o poco certi (81,7% vs 46,8%). I pazienti che continuavano il trattamento erano più informati, sapevano che la terapia con statine doveva essere proseguita a lungo termine (11,3 vs 2,3%) e ne comprendevano i benefici (72,5% vs 57,7%). Per quanto riguarda i rapporti con gli operatori sanitari, i pazienti che continuavano il trattamento si affidavano maggiormente a chi prescriveva loro la cura (95,3% vs 80,3%), giudicandolo adeguatamente competente per rispondere alle loro domande (94,2% vs 75,9%). Inoltre, i pazienti persistenti, rispetto a chi sospendeva la terapia, più spesso avevano avuto informazioni chiare e comprensibili sul farmaco prescritto (83,7% vs 64,8%).

Mancata percezione del rischio per la salute legato alla malattia e della necessità di un trattamento

La percezione personale dell'esigenza di un trattamento è influenzata da sintomi, aspettative, esperienze e comprensione del rischio per la salute [15]. Secondo l'*Health Belief Model*, [16] i pazienti che percepiscono la necessità della cura sono effettivamente più propensi ad assumere i farmaci consigliati. Un ostacolo comunemente riportato all'aderenza alla terapia è la mancanza da parte del paziente della percezione del rischio per la propria salute e della fiducia nell'efficacia della cura: poiché gli elevati livelli di colesterolo non causano sintomi, i pazienti ipercolesterolemici non avvertono cambiamenti nelle loro condizioni di salute e più difficilmente comprendono la necessità di una correzione farmacologica [17]. Nello studio di Avorn et al. [18], uno dei motivi più comuni di interruzione era rappresentato dalla perplessità dei pazienti circa la necessità di trattamento (32%). La maggior parte dei pazienti riteneva che avere un alto livello di colesterolo non fosse sicuro, ma molti hanno messo in dubbio la necessità di essere trattati con statine: alcuni consideravano i propri livelli di colesterolo sufficientemente vicini al target, altri esprimevano la preferenza per un controllo lipidico mediante modifiche dello stile di vita, come l'esercizio fisico e la dieta, o tramite l'impiego di terapie alternative [19]. La scarsa convinzione del paziente è aggravata dal fatto che il medico tende a sovrastimare la comprensione dell'impatto della gestione dei fattori di rischio cardiovascolare sullo stato di salute. Ad esempio, in uno studio che ha esaminato la percezione degli eventi coronarici (*Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment REACT study*) [20] è risultato che il 92% dei medici riteneva che i propri pazienti fossero a conoscenza del fatto che alti livelli di colesterolo fossero associati a malattia cardiovascolare, mentre solo il 51% dei pazienti sapeva che l'ipercolesterolemia è associata a coronaropatie [21]. Inoltre, solo il 45% dei cittadini intervistati era consapevole che gli eventi coronarici sono la principale causa di morte loro Paese.

Da queste evidenze si può ipotizzare che l'aderenza risulti migliore quando il paziente accetta la gravità delle sue condizioni patologiche, si fida del medico curante e crede nell'efficacia del trattamento raccomandato [22, 23]. In base a ciò, si potrebbe sostenere che una condizione di rischio più elevato debba essere caratterizzata da maggiori livelli di aderenza. In effetti, Blenner et al. [24] hanno rilevato che comorbidità cardiovascolari (rivascolarizzazione, insufficienza cardiaca congestizia) e una storia di ictus erano importanti fattori predittivi di aderenza. In un'analisi su nuovi utilizzatori di statine [25], è stato trovato un aumento significativo del tasso di sospensione tra i pazienti in prevenzione primaria rispetto a quelli in prevenzione secondaria, indicando maggiori livelli di aderenza nei soggetti con più probabilità di trarre beneficio dalla terapia. Questi dati sono in accordo con altri studi che dimostrano che i pazienti hanno maggiori probabilità di essere aderenti dopo aver sperimentato gravi complicazioni dovute a eventi cardiovascolari, probabilmente grazie a una percezione maggiore dell'importanza di gestire i propri fattori di rischio [18, 26]. Tuttavia, sono stati riportati bassi livelli di aderenza in individui con documentata malattia coronarica [25], evidenza particolarmente deludente data la maggiore probabilità di *outcome* negativi in questo gruppo ad alto rischio. Un'analisi retrospettiva su oltre 200.000 canadesi [27] ha dimostrato che il 53,8% dei pazienti aveva un periodo di non-aderenza alle statine della durata di almeno 90 giorni, tuttavia alcune condizioni favorivano una ripresa della terapia. L'evento più influente era un nuovo infarto miocardico, che aumentava di 12

La mancata percezione del rischio per la propria salute e la scarsa fiducia nell'efficacia della cura da parte del paziente possono influenzarne fortemente l'aderenza alla terapia: poiché l'ipercolesterolemia è per lo più asintomatica, i pazienti non avvertono cambiamenti nelle loro condizioni di salute e più difficilmente comprendono la necessità di una correzione farmacologica.

volte la probabilità di ritorno in trattamento. Una visita medica rendeva questa eventualità 2,9 volte più probabile, mentre una visita dal medico prescrittore della prima statina aumentava la probabilità di 6 volte, sottolineando l'importanza nell'aderenza al trattamento del rapporto medico-paziente.

Perplessità e preoccupazioni nei confronti della terapia

L'aderenza alla terapia è correlata al modo in cui ogni individuo pesa i benefici percepiti (necessità della terapia) contro i rischi percepiti (timore di effetti avversi) [15]. Le preoccupazioni sulla terapia in genere riguardano gli effetti collaterali e gli eventuali cambiamenti dello stile di vita e possono derivare da convinzioni sugli effetti a lungo termine della terapia e sulla dipendenza ai farmaci. Esse sono spesso legate a visioni negative sui farmaci in generale [28]. Una ricerca [29] indica infatti che è diffusa una visione abbastanza negativa dei farmaci, percepiti in genere come sostanze nocive e sovrautilizzate dai medici.

In un sondaggio a pazienti, Horn et al [15] hanno rilevato che nonostante una diffusa convinzione della necessità del farmaco per mantenere un buono stato di salute, un terzo degli intervistati mostrava forti preoccupazioni circa i potenziali effetti avversi, e queste erano associate a una minore aderenza. Un'indagine condotta nel 2007 [14] ha confermato che i pazienti preoccupati per gli effetti avversi delle statine, o incerti circa i benefici, hanno più probabilità di sospendere la terapia. In uno studio di Fung et al. [19], molti partecipanti hanno espresso perplessità circa potenziali effetti a lungo termine delle statine e queste rappresentavano la prima ragione per cui la cura veniva sospesa. In un'analisi condotta da Reaume et al. [30], è stato valutato il periodo immediatamente successivo al ritiro dal mercato di cerivastatina per problemi di sicurezza ed è stato rilevato che, tra pazienti in prevenzione secondaria, c'erano cali temporanei di utilizzo di tutte le statine, ma non di uso dei beta bloccanti e degli ACE inibitori, e i cali indicavano che le preoccupazioni erano specifiche per quella classe di farmaci e probabilmente influenzate dalla pubblicità contro cerivastatina.

Complessità della terapia

Le statine sono uno dei trattamenti più efficaci in medicina, tuttavia rimangono varie controversie su quali pazienti dovrebbero essere curati e a quali dosi. L'approccio terapeutico maggiormente raccomandato è per livelli di colesterolo LDL (strategia *treat-to-target*): il trattamento inizia a basse dosi e viene titolato per il raggiungimento di livelli specifici di LDL [31]. Molti hanno contestato questo approccio, sottolineandone un potenziale limite: il raddoppio della dose di statine può incrementare il rischio di mialgia e di aumento degli enzimi epatici e muscolari, con possibili problemi di sicurezza e tollerabilità [32, 33]. L'alternativa [34, 35] è scegliere la dose iniziale di statine secondo il livello basale di LDL del paziente, il profilo di rischio cardiovascolare totale e la riduzione percentuale necessaria per raggiungere l'obiettivo del trattamento. Questa strategia riduce il numero delle visite e dei test di laboratorio necessari nel processo di titolazione, aumenta la *compliance* e la convenienza per il paziente e minimizza i costi di gestione.

Poiché molti pazienti hanno condizioni croniche multiple, i regimi terapeutici spesso implicano più farmaci e frequenti somministrazioni giornaliere. Tale complessità può minare l'efficacia della gestione della malattia cronica. La polifarmacia è comune nei pazienti a rischio di malattie cardiovascolari, a causa dell'eziologia multifattoriale della malattia. Inoltre, questi pazienti possono avere una o più comorbilità che necessitano di trattamenti aggiuntivi. Un ampio studio di coorte [36] ha mostrato l'enorme complessità che caratterizza il trattamento dei pazienti con malattie cardiovascolari: in un periodo di 3 mesi, i pazienti ricevevano prescrizioni per 11 farmaci in media, e il 10% era trattato con 23 o più principi attivi [36].

È stato suggerito che la politerapia può avere un effetto negativo sull'aderenza, poiché i pazienti non comprendono la complessità del loro regime terapeutico e/o hanno problemi di organizzazione del loro programma giornaliero di assunzione di farmaci [37]. In un'indagine telefonica condotta da Gialamas et al. [38], tutti i pazienti si mostravano convinti dell'importanza della terapia, ma oltre la metà riferiva di dimenticare di assumere i farmaci e circa un quarto aveva intenzionalmente saltato una dose o sospe-

Poiché molti pazienti in prevenzione cardiovascolare sono caratterizzati da condizioni croniche multiple, i regimi terapeutici spesso implicano più farmaci e frequenti somministrazioni giornaliere. Tale complessità può minare l'efficacia della gestione della malattia cronica.

so la terapia per un certo periodo. Chapman et al. [39] hanno rilevato bassi livelli di aderenza alle terapie ipolipemizzante e antipertensiva in pazienti che assumevano un numero elevato di altri farmaci, un risultato in linea con i miglioramenti nell'aderenza osservati con l'utilizzo di forme farmaceutiche a combinazioni fisse [40].

Al contrario, studi precedenti sulle prescrizioni hanno rilevato che i pazienti trattati con un maggior numero di farmaci concomitanti erano più aderenti alla terapia con statine [41]. Gli autori hanno suggerito che probabilmente i pazienti in trattamento con diversi medicinali si sentono più vulnerabili alle conseguenze della malattia e quindi possono essere maggiormente aderenti ai farmaci prescritti rispetto ai pazienti sani. Una spiegazione della discordanza tra i risultati può consistere nel fatto che l'aderenza alla terapia con statine migliori con l'aumentare del carico dei farmaci solo fino a una certa soglia [42]. Inoltre, i pazienti con il maggior numero di prescrizioni possono essere significativamente più malati e il carico delle patologie può ridurre l'aderenza farmaci. In una recente metanalisi [43], gli autori non hanno trovato alcun modello chiaro di associazione tra il numero totale di farmaci assunti dai singoli pazienti e la loro aderenza alle statine. C'era uno stretto rapporto tra il numero crescente di farmaci non cardiovascolari e la bassa aderenza alle statine. Al contrario, un numero crescente di farmaci cardiovascolari era associato a una maggiore aderenza alla terapia con statine.

In aggiunta alla politerapia, altri fattori possono contribuire ad aumentare la complessità del regime terapeutico di un paziente e quindi influenzare negativamente l'aderenza. I pazienti interagiscono con i medici per la prescrizione dei farmaci e si recano in farmacia per ritirare quanto prescritto: di conseguenza, a parità di numero di farmaci e di gravità della malattia, i pazienti che si recano più volte in farmacia per acquistare i farmaci o i pazienti cui diversi medici hanno prescritto farmaci e che si recano in diverse farmacie per l'acquisto possono avere una maggiore difficoltà nel seguire il regime farmaceutico come è stato loro indicato. Lo studio di coorte condotto da Choudhry [36] ha dimostrato che questi pazienti erano sostanzialmente meno aderenti alla terapia prescritta.

Assenza di efficacia della terapia

In molti Paesi, l'iniziale terapia ipolipemizzante è dominata dalla monoterapia con statine a basso/medio dosaggio e comprende raramente farmaci aggiuntivi. Queste dosi spesso non sono in linea con il profilo di rischio cardiovascolare al basale di ogni paziente e con il target del colesterolo LDL. L'uso di dosi inadeguate è generalmente una delle cause del mancato raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL [44]. Inoltre, la maggior parte dei pazienti continuano a essere trattati con le dosi iniziali, nonostante il non raggiungimento del target, un fenomeno noto come "inerzia clinica" [45]. Nell'indagine LIPI-WATCH [46], il 77% dei pazienti era mantenuto alla dose iniziale, pur non avendo raggiunto il target [46]. In un altro studio [47], l'88% dei pazienti che non avevano raggiunto il target di LDL era mantenuto alla stessa dose di statine per almeno 1 anno e solo il 3% era in trattamento con la dose massima.

Riconoscendo l'importanza dell'aderenza a lungo termine alla terapia ipolipemizzante, le linee guida [31, 48] raccomandano che i pazienti tornino per una nuova valutazione a 6-8 settimane dall'inizio della terapia e dopo ogni aggiustamento del dosaggio, e ogni 4-6 mesi una volta che i target di trattamento sono stati raggiunti. Benner et al. [49] hanno ipotizzato che i risultati favorevoli durante le prime settimane di terapia possano essere una componente importante dell'efficacia complessiva, promuovendo l'aderenza a lungo termine. Per verificare questa ipotesi, è stato condotto uno studio retrospettivo di coorte di tre anni in un gruppo di nuovi utilizzatori di statine, osservando che i pazienti con variazioni più piccole di colesterolo LDL avevano tassi più bassi di aderenza nel tempo. In un'altra analisi [26] è stato osservato che, anche se ictus pregressi, insufficienza cardiaca cronica, diabete e ipertensione potevano predire una migliore persistenza, i pazienti che avevano sperimentato un infarto miocardico dopo l'inizio della terapia con statine avevano significativamente meno probabilità di continuare il trattamento dopo l'evento, forse perché percepivano il farmaco come inefficace.

Effetti avversi della terapia

Gli eventi avversi muscolari associati alla terapia con statine sono più frequenti di quanto rilevato nei trial clinici e sono spesso causa di abbandono precoce della terapia.

Gli effetti collaterali delle statine sperimentati dai pazienti sono una causa importante di non aderenza al trattamento. Una recente analisi delle reazioni avverse causate dalle statine e riportate alla FDA ha indicato l'insorgenza di mialgia o rhabdmiolisi, un aumento del livello di creatina fosfochinasi e altre comuni reazioni avverse muscolari, come astenia, dolore toracico, dolore alle estremità, spasmi, debolezza muscolare, miosite e miopatia [50]. I sintomi muscolari associati alla terapia con statine nella pratica clinica sono più frequenti rispetto a quanto rilevato nei trial clinici e hanno un impatto rilevante sulla vita dei pazienti [51, 52]. In uno studio osservazionale di pazienti con dislipidemia trattati con alte dosi di statine [53], questi sintomi sono stati segnalati dal 10,5% dei pazienti, di cui il 19,8% ha interrotto la terapia e il 16,7% ha richiesto una riduzione della dose. In un'ampia *survey* francese [51], i sintomi muscolari sono stati riportati dal 10% dei pazienti trattati con statine e sono stati causa di sospensione del trattamento nel 30% dei pazienti sintomatici.

In un'indagine condotta da Cohen et al. [54], gli effetti collaterali muscolari insorti durante l'assunzione di una statina erano segnalati dal 29% di tutti i partecipanti: il 25% tra gli utilizzatori attuali e il 60% tra gli ex utilizzatori. Il 62% di questi aveva sospeso la terapia a causa degli effetti collaterali, il 17% a causa dei costi e il 12% per la mancanza di efficacia. Circa un terzo di coloro che avevano interrotto la statina a causa degli effetti collaterali muscolari lo aveva fatto senza consultare il medico.

Costi

Il costo dei farmaci rimane una causa controversa di non aderenza. La più ampia analisi sul costo dei farmaci e sull'aderenza ha rilevato che in 132 studi un aumento del *cost sharing* era associato a tassi inferiori di trattamento farmacologico, peggiore aderenza e sospensioni di terapia più frequenti [55]. Gli autori hanno trovato che l'uso di farmaci diminuiva del 2-6% per ogni 10% di incremento del *cost sharing*. L'analisi condotta da Ellis et al. [25] ha evidenziato che il livello di *copayment* (partecipazione alla spesa) del paziente è un fattore indipendente nel determinare la sospensione della statina. Uno studio finlandese [56] ha valutato l'aderenza ai trattamenti in base al costo, confrontando i tassi di sospensione di atorvastatina con simvastatina generica, introdotta nel 2003. Nel primo anno dopo la messa in commercio del generico, non vi erano differenze nei tassi di interruzione; tuttavia, 2 anni più tardi, i pazienti che avevano iniziato ad assumere simvastatina erano per il 20% meno propensi a sospendere la terapia. È interessante notare che, quando i *copayment* dei pazienti erano rimborsati, questa differenza nei tassi di interruzione di trattamento scompariva nuovamente.

La relazione medico-paziente

L'aderenza è stata definita come "la partecipazione attiva, volontaria e collaborativa del paziente in un modello di comportamento, appropriato per sé e per il suo medico, allo scopo di produrre un risultato terapeutico" [57]. Osterberg [58] ha riferito che la parola "aderenza" è preferita da molti operatori sanitari, perché "*compliance*" suggerisce che il paziente sia un soggetto passivo che esegue gli ordini del medico e che il piano di trattamento non si basi su una alleanza terapeutica, un accordo tra il paziente e il medico.

Sebbene la maggior parte dei pazienti sia in grado di identificare le cause dell'iperlipidemia, molti di essi non comprendono i meccanismi di azione del trattamento ipolipemizzante. È possibile che queste lacune siano dovute soprattutto alla mancanza di istruzione adeguata da parte del medico, piuttosto che da una scarsa capacità intrinseca di comprensione del paziente.

Due problemi rilevanti nel rapporto medico-paziente sono l'insoddisfazione del paziente nei confronti della comunicazione col proprio medico e il mancato rispetto da parte del paziente delle indicazioni terapeutiche fornite dal medico [4, 59]. Alcuni studi hanno dimostrato che la qualità della comunicazione clinica è correlata a risultati positivi. La *concordance* tra medico e paziente nell'individuazione della natura e della gravità del problema clinico è correlata al miglioramento e alla risoluzione del problema, e una maggiore partecipazione del paziente nella relazione migliora la soddisfazione, la *compliance* e l'esito del trattamento.

Due problemi rilevanti nel rapporto medico-paziente sono l'insoddisfazione del paziente nei confronti della comunicazione col proprio medico e il mancato rispetto da parte del paziente delle indicazioni terapeutiche fornite dal medico stesso; interventi in questi ambiti si sono dimostrati in grado di migliorare gli esiti clinici della terapia.

I medici dovrebbero fornire spiegazioni chiare, verificare l'effettiva comprensione del paziente, concordare un piano di trattamento e controllare l'aderenza alla terapia [4]. Comprendere le motivazioni che portano ad un'inadeguata osservanza delle indicazioni mediche o alla sospensione della terapia è fondamentale per la progettazione di interventi efficaci.

Conclusioni

Vi sono diverse cause di non aderenza al trattamento ipolipemizzante direttamente correlate al paziente. Queste comprendono dimenticanza, atteggiamento negativo verso i farmaci, frustrazione nata da una scarsa risposta al trattamento e credenze preconcepite in materia di salute e farmaci. Inoltre, la mancata comprensione del rapporto costo-beneficio di un farmaco prescritto, la scarsa conoscenza dei benefici del trattamento e la paura di eventi avversi da farmaci possono contribuire ad ostacolare una corretta assunzione del trattamento.

Potenziare la motivazione del paziente, favorire la percezione dell'importanza dell'aderenza, rafforzare la sua fiducia e aiutarlo a migliorare la capacità di autogestione sono gli obiettivi di un intervento comportamentale adeguato, che devono essere perseguiti accanto a quelli clinici per massimizzare l'efficacia di una terapia.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010, Geneva, Switzerland: World Health Organization. ix, 162 p.
- [2] Kuklina EV, Shaw KM and Hong Y. Vital Signs: Prevalence, Treatment, and Control of High Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol - United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR*, 2011; 60(04): 109-14.
- [3] Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009; 373(9667): 929-40.
- [4] Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P and Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*, 2001; 26(5): 331-342.
- [5] Bates TR, Connaughton VM and Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; 10(18): 2973-85.
- [6] Schedlbauer A, Davies P and Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 17(3): CD004371.
- [7] Barofsky I. Compliance, adherence and the therapeutic alliance: steps in the development of self-care. *Soc Sci Med*, 1978; 12(5A): 369-76.
- [8] World Health Organization., Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003, [Geneva]: World Health Organization. xv, 198 p.
- [9] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 2008; 11(1): 44-7.
- [10] Sabatè E, World Health Organization. Noncommunicable D and Mental Health C, Adherence to Long-term Therapies: Policy for Action: Meeting Report, 4-5 June 2001. 2001: Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization.
- [11] Chan DC, Shrank WH, Cutler D, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care* 2010; 48(3): 196-202.
- [12] Haynes RB and Sackett DL, Compliance with therapeutic regimens. 1976, Baltimore: Johns Hopkins University Press. xiv, 293 p.
- [13] Meichenbaum D and Turk DC, Facilitating treatment adherence : a practitioner's guidebook. 1987, New York: Plenum Press. 310 p.
- [14] McGinnis B, Olson KL, Magid D, et al. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann Pharmacother*, 2007; 41(11): 1805-11.
- [15] Horne R and Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*, 1999; 47(6): 555-67.
- [16] Janz NK and Becker MH. The Health Belief Model: a decade later. *Health Educ Q*, 1984; 11(1): 1-47.
- [17] Durack-Bown I, Giral P, d'Ivernois JF, et al. Patients' and physicians' perceptions and experience of hypercholesterolaemia: a qualitative study. *Br J Gen Pract*, 2003; 53(496): 851-57.
- [18] Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*, 1998; 279(18): 1458-62.
- [19] Fung V, Sinclair F, Wang H, et al. Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *Perm J* 2010; 14(1): 4-10.
- [20] Hobbs FD and Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract*, 2002; 19(6): 596-604.
- [21] Erhardt L and Hobbs FD. Public perceptions of cardiovascular risk in five European countries: the react survey. *Int J Clin Pract*, 2002; 56(9): 638-44.
- [22] Ho KT, Chin KW, Ng KS, et al. The A-SACT (Achievement in Singapore of Cholesterol Targets) study in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006; 6(6): 383-91.
- [23] Bardel A, Wallander MA and Svardsudd K. Factors associated with adherence to drug therapy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007; 63(3): 307-14.
- [24] Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, et al. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 2009; 66(16): 1471-7.
- [25] Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med*, 2004; 19(6): 638-45.
- [26] Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*, 2002; 288(4): 455-61.
- [27] Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S, et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med*, 2007; 167(8): 847-52.
- [28] Horne R, Hankins M and Jenkins R. The Satisfaction with Information about Medicines Scale (SIMS): a new measurement tool for audit and research. *Quality in Health Care*, 2001; 10(3): 135-40.

- [29] Horne R, Weinman J and Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*, 1999; 14(1): 1-24.
- [30] Reaume KT, Erickson SR, Dorsch MP, et al. Effects of cerivastatin withdrawal on statin persistence. *Ann Pharmacother*, 2008; 42(7): 956-61.
- [31] Anonymous. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106(25): 3143-421.
- [32] Maron DJ, Fazio S and Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*, 2000; 101(2): 207-13.
- [33] Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*, 1997; 80(1): 106-7.
- [34] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004; 110(2): 227-39.
- [35] Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25(2): 431-47.
- [36] Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*, 2011; 171(9): 814-22.
- [37] Munger MA, Van Tassell BW and LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed*, 2007; 9(3): 58.
- [38] Gialamas A, Aylward P, Vanlint S and Stocks NP. Cholesterol lowering medication - patients' knowledge, attitudes and experiences. *Aust Fam Physician*, 2011; 40(7): 519-22.
- [39] Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS, et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging*, 2008; 25(10): 885-92.
- [40] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S and Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120(8): 713-9.
- [41] Grant RW, O'Leary KM, Weilburg JB, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med*, 2004; 164(21): 2343-8.
- [42] Natarajan N, Putnam RW, Yip AM and Frail D. Family practice patients' adherence to statin medications. *Can Fam Physician*, 2007; 53(12): 2144-5.
- [43] Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2010; 44(9): 1410-21.
- [44] Pearson TA, Laurora I, Chu H and Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*, 2000; 160(4): 459-67.
- [45] Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*, 2001; 135(9): 825-34.
- [46] Muls E, De Backer G, De Bacquer D, et al. LIPI-WATCH, a Belgian/Luxembourg Survey on Achievement of European Atherosclerosis Society Lipid Goals. *Clinical Drug Investigation*, 2000; 19(3): 219-29.
- [47] Marcelino JJ and Feingold KR. Inadequate treatment with HMG-CoA reductase inhibitors by health care providers. *Am J Med*, 1996; 100(6): 605-10.
- [48] 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 (Suppl. 1): S1-44.
- [49] Benner JS, Pollack MF, Smith TW, et al. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 2005; 62(14): 1468-75.
- [50] Sakaeda T, Kadoyama K and Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*, 2011; 6(12): e28124.
- [51] Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P and Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: A survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012 Jun 28. [Epub ahead of print]
- [52] Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C and Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(6): 393-403.
- [53] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005; 19(6): 403-14.
- [54] Cohen JD, Brinton EA, Ito MK and Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6(3): 208-15.
- [55] Goldman DP, Joyce GF and Zheng Y. Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health. *JAMA*, 2007; 298(1): 61-9.
- [56] Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Alanen T and Huupponen R. Impact of out-of-pocket expenses on discontinuation of statin therapy: a cohort study in Finland. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(1): 58-64.
- [57] Ho PM, Bryson CL and Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2009; 119(23): 3028-35.
- [58] Osterberg L and Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005; 353(5): 487-97.
- [59] Simpson M, Buckman R, Stewart M, et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. *BMJ*, 1991; 303(6814): 1385-7.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Determinanti genetici della risposta ai farmaci cardiovascolari

Wells QS, Delaney JT, Roden DM
Genetic determinants of response to cardiovascular drugs
Curr Opin Cardiol 2012; 27: 253-61

RIASSUNTO

Introduzione

La farmacogenomica cardiaca è un campo in rapida crescita, che offre la possibilità di migliorare i risultati del trattamento e di prevenire gli eventi avversi dei farmaci. Varianti comuni nella popolazione si sono dimostrate in grado di modificare il metabolismo del farmaco, il suo trasporto e i bersagli farmacologici, e potrebbero essere utilizzate per predire la risposta al trattamento di un singolo individuo. L'articolo discute recenti evidenze emerse nell'ambito della farmacogenomica cardiaca e la loro traduzione nella pratica clinica per le varianti maggiormente studiate.

Clopidogrel

L'agente antiplastrinico tienopiridinico clopidogrel, utilizzato principalmente per la prevenzione di eventi avversi cardiaci tra cui la trombosi da stent, è diventato uno dei farmaci più ampiamente prescritti. Un processo in due fasi ossidative catalizzato dagli enzimi del citocromo P450 converte clopidogrel nel suo metabolita tiolico attivo.

La risposta a clopidogrel è variabile ed è in parte dipendente dal genotipo di un individuo per il CYP2C19, centrale per la bioattivazione di clopidogrel. I portatori di CYP2C19*2 e CYP2C19*3 hanno ridotta attività degli enzimi CYP2C19 e sono chiamati metabolizzatori lenti, mentre i portatori di CYP2C19*17 hanno aumentata attività e sono chiamati metabolizzatori ultra-rapidi. Scoperte recenti hanno evidenziato che il polimorfismo CYP2C19*2, presente in circa il 15% della popolazione caucasica e africana e in circa il 30% degli asiatici, è associato a un'efficacia ridotta del farmaco. Ciò ha indotto la *Food and Drug Administration* (FDA) a emanare un *black box warning* per raccomandare cautela nell'uso del farmaco nei portatori di alleli a ridotta funzionalità. Tra i pazienti trattati con clopidogrel per la sindrome coronarica acuta (ACS) e/o per intervento coronarico percutaneo (PCI), è stato riscontrato che i portatori di almeno un allele con perdita funzionale hanno un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiaci, in particolare di trombosi da stent. I pochi studi che non hanno

osservato un rischio associato a questo genotipo avevano tassi più bassi di posizionamento di stent, suggerendo la presenza di un rischio maggiore di eventi avversi tra i pazienti sottoposti a posizionamento di stent.

Una metanalisi di nove studi e 9685 pazienti ha riportato un *hazard ratio* di 1,57 per l'end point composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus ischemico tra i portatori di una o due copie dell'allele a ridotta funzionalità. Inoltre, è stato osservato un effetto dose-gene, essendo i portatori di due alleli esposti a un rischio ancora maggiore (*hazard ratio* 1,76).

Il *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* ha presentato un algoritmo di trattamento per gli agenti antiaggreganti piastrinici che incorpora anche informazioni genetiche. Per i pazienti sottoposti a PCI o con ACS, le linee guida raccomandano che i portatori di una o due copie della variante allelica siano trattati con un antiaggregante piastrinico alternativo, come prasugrel o ticagrelor, che non richiedono la bioattivazione da parte del CYP2C19 e quindi possono essere somministrati a metabolizzatori lenti.

Beta-bloccanti

Gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici (beta-bloccanti) sono un'importante classe di farmaci cardiovascolari utilizzati per una serie di condizioni patologiche, tra cui aritmie cardiache, ACS, angina stabile, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Due beta-bloccanti comunemente usati, metoprololo e carvedilolo, sono metabolizzati attraverso la via del CYP2D6 e portano in etichettatura l'avvertenza dalla FDA che i polimorfismi di CYP2D6 alterano le concentrazioni plasmatiche del farmaco. Sono state descritte varianti del CYP2D6 con una ampia gamma di attività enzimatiche, e gli effetti farmacocinetici previsti sono stati ripetutamente dimostrati.

Ci sono due comuni SNP (polimorfismi a singolo nucleotide) non sinonimi nel gene del recettore beta-1, ADRB1, che risultano in Ser49Gly e Arg389Gly. La forma con Arg389, più comune nei pazienti di discendenza europea, mostra una miglior trasduzione del segnale mediata da proteine G e fornisce la base teorica per una maggiore risposta ai beta-bloccanti nei soggetti portatori di questo polimorfismo. In effetti, è stato osservato un miglioramento più marcato della funzione ventricolare dopo somministrazione di beta-bloccanti a pazienti con insufficienza cardiaca tra gli individui omozigoti per questa variante (circa il 50% dei caucasici), anche se questa osservazione non è stata universale.

I polimorfismi funzionali nei recettori alfa-2C-adrenergici, ADRA2C, in teoria, possono modulare la risposta ai beta-bloccanti. Il comune polimorfismo da delezione, ADRA2C Del322-325, mostra ridotta attività, suggerendo la possibilità di una risposta maggiore ai beta-bloccanti. Inoltre, nei pazienti con insufficienza cardiaca che portano la delezione sono stati osservati esiti peggiori correlati alla malattia.

Warfarin

Gli antagonisti della vitamina K (tra cui warfarin) sono anticoagulanti comunemente usati per il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo arterioso e venoso. Anche se efficace, l'uso è complicato dall'ampia variabilità inter-individuale nella risposta farmacologica e da un ristretto indice terapeutico. La risposta a warfarin è influenzata da diversi fattori correlati al paziente, quali età, peso e dieta; gran parte della variabilità è relativa a note varianti comuni nei geni che regolano farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco, CYP2C9 e VKORC1, rispettivamente.

CYP2C9 metabolizza S-warfarin, l'enantiomero più attivo di warfarin, ad una forma inattiva. Due alleli con perdita funzionale, CYP2C9*2 e CYP2C9*3, sono stati associati all'aumento del rischio di complicanze emorragiche, con conseguente necessità di diminuire la dose di warfarin. La vitamina K epossido reduttasi, codificata da VKORC1, è essenziale per il normale metabolismo della vitamina K e rappresenta il target farmacologico di warfarin. Diversi polimorfismi nella regione del promotore di VKORC1 sono associati a un'espressione genica variabile e alla necessità di aggiustamenti della dose di warfarin in soggetti di discendenza europea e africana.

Quando informazioni cliniche come età, sesso e terapia farmacologica concomitante vengono combinate con i polimorfismi di VKORC1 e CYP2C9, è possibile spiegare il 50-60% di variazione della dose di warfarin. Alla luce di questi convincenti dati, la FDA ha incluso nell'etichettatura del farmaci la gamma di dosaggi necessari di warfarin sulla base dei genotipi CYP2C9 e VKORC1

Statine

L'idrossil-metil-gutaril-coenzima A riduttasi (HMGCR) catalizza il fattore limitante della biosintesi del colesterolo. Gli inibitori della HMGCR, o statine, riducono il colesterolo serico bloccando la sintesi endogena del colesterolo, con conseguente up-regolazione del recettore delle LDL (LDLR). Le statine sono molto efficaci per il trattamento e la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, sono anche associate a tossicità muscolare, che è comunemente lieve ma che in rari casi si può presentare come rabdomiolisi.

Le varianti genetiche hanno dimostrato di modulare il dosaggio necessario di statina e la sua efficacia. Atorvastatina, simvastatina, lovastatina vengono inattivate dal CYP3A4 e polimorfismi comuni di questo gene sono ritenuti in grado di influenzare i dosaggi richiesti attraverso effetti farmacocinetici. Inoltre, alcuni aplo-

pi (combinazioni di alleli o SNP in posizioni adiacenti sul cromosoma utilizzato per identificare siti polimorfici nella regione) sono stati associati con la risposta alle statine. L'aplotipo H7 di HMGCR porta a una riduzione dell'11-19% della sensibilità alle statine. Negli individui di origine africana, l'aplotipo L5 di LDLR è associato ad una ridotta risposta a questi farmaci. La loro efficacia nei soggetti portatori sia dell'aplotipo H7 HMGCR che dell'aplotipo LDLR L5 è ulteriormente ridotta.

Sono state individuate importanti associazioni genetiche con la miotossicità delle statine. La variante V174A del trasportatore codificato da SLCO1B1 è stata identificata come un allele di rischio. Sorprendentemente, questa variante mostra un *odds ratio* di 16,9 (IC 95% 4,7-61,1) per la miopia negli omozigoti e di 4,5 (2,6-7,7) negli eterozigoti, e risponde di circa il 60% del rischio in questa popolazione.

ACE-inibitori

La maggior parte dei dati relativi ai modulatori genomici della risposta agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) si riferisce ad un comune polimorfismo di inserzione/delezione (I/D) nel gene ACE che è fortemente correlato con i livelli plasmatici degli enzimi. In uno studio osservazionale, i portatori del genotipo DD avevano una mortalità significativamente superiore a quella dei portatori del genotipo I/I, e il rischio degli eterozigoti appariva intermedio. Tuttavia, gli studi prospettici non sono riusciti a convalidare questi risultati e, allo stato attuale, non vi sono forti evidenze che questa variante influenzi la risposta agli ACE-inibitori.

Farmaci antiaritmici

Le aritmie cardiache sono un insieme eterogeneo e complesso di entità cliniche associate a sostanziale morbilità e mortalità. La fibrillazione atriale è la forma più comune di aritmia che si incontra nella pratica clinica.

Sono state recentemente descritte alcune varianti funzionali che influenzano la risposta al farmaco nella fibrillazione atriale. Il polimorfismo ADRB1 Arg389Gly è stato associato con un miglior controllo della frequenza nei pazienti affetti dalla patologia.

Aritmie potenzialmente fatali, come la torsione di punta (TdP), possono insorgere anche come complicanza del trattamento farmacologico. Questo evento avverso si verifica in associazione con un prolungamento eccessivo dell'intervallo QT, causato più comunemente, anche se non esclusivamente, da alcuni farmaci antiaritmici. Piccoli studi di coorte, in cui alcuni geni noti per essere associati ad allungamento dell'intervallo QT sono stati sottoposti a genotipizzazione, hanno identificato varianti dei geni correlati alle proprietà elettriche del cuore in più del 15% dei pazienti affetti. In studi precedenti era stato individuato uno SNP che codifica per un canale di potassio noto per modulare un'importante corrente cardiaca, e questo è relativamente comune nella popolazione (frequenza dell'allele minore: 1-2%).

Conclusioni

Nonostante il miglioramento dell'efficacia e della sicurezza delle terapie farmacologiche per le malattie cardiovascolari, i benefici dal trattamento e la propensione per eventi avversi da farmaci variano notevolmente tra i pazienti. Vi è una crescente consapevolezza circa il fatto che la variazione genetica rappresenta un fattore rilevante per questa variabilità, e la comprensione di queste correlazioni farmacogenomiche può fornire spunti interessanti per indagare i meccanismi di malattia e di risposta ai farmaci. Questo campo è attualmente in una fase di continue scoperte e un gran numero di risultati sono in fase di traduzione nella pratica clinica. Comprendere la base genomica della variabilità di risposta ai farmaci è un passo fondamentale per rendere la medicina personalizzata una realtà.

Politiche per promuovere l'utilizzo dei generici nei paesi a basso e medio reddito

Kaplan WA, Ritz LS, Vitello M, Wirtz VJ

Policies to promote use of generic medicines in low and middle income countries: a review of published literature, 2000-2010

Health Policy 2012; 106: 211-24

RIASSUNTO

Introduzione

Con la crescita dei costi della sanità e l'incerta situazione economica globale, i governi e i contribuenti in molti Paesi richiederanno un maggiore utilizzo di farmaci generici. I dati ricavati dalle analisi sui costi in 36 Paesi a basso e medio reddito (*low and middle-income countries*, LMIC) mostrano che nel settore privato, i farmaci generici sono in media 2,6 volte meno costosi rispetto ai corrispettivi farmaci *originator*. Grazie all'utilizzo dei farmaci generici i risparmi potenziali possono essere abbastanza rilevanti. Data la necessità reale e percepita di un maggiore utilizzo e della promozione di farmaci generici a basso prezzo e di qualità assicurata, è importante per i Paesi raccogliere evidenze su come differenti strategie politiche di incentivazione dell'uso dei farmaci generici, operino nel contesto nazionale.

Vi è un ampio corpo di ricerche sulle politiche farmaceutiche a favore dei generici negli Stati Uniti e in Europa. D'altra parte, una valutazione sull'impatto degli interventi pro-generici nei LMIC appare molto meno sistematizzata.

L'obiettivo di questo studio è stato di indagare su natura, entità e forza dell'evidenza del successo delle politiche a favore dei generici nei LMIC. Inoltre si è cercato di definire gli ostacoli presenti per poterli eliminare, ampliando così la diffusione dei generici nei LMIC che risulta correlata alle politiche "*supply side*" (ad esempio, commercio, concorrenza, prezzi, regolamentazione, proprietà intellettuale, rimborso) e alle politiche "*demand side*" (medico, distributore, consumatore). Infine, è stato individuato un insieme minimo di politiche "facilitanti" pro-generici che potrebbero implementare l'uso di questi farmaci nella maggior parte dei LMIC, aiutando i *policy makers* a stabilire le priorità d'azione.

Metodi

È stata effettuata una ricerca bibliografica sulle politiche relative ai farmaci generici (gennaio 2000-marzo 2010) e sono state condotte un'analisi bibliometrica e descrittiva del dataset e un'analisi degli studi, atte a valutare l'impatto delle politiche pro-generici. Una parte di questa ampia ricerca è stata ripetuta a gennaio 2012.

Risultati

Dei 4994 articoli considerati, 315 (6,3%) pubblicazioni avevano esaminato le politiche sui farmaci generici; di questi, 236 (75%) nei Paesi ad alto reddito e 79 (25%) nei Paesi a basso e medio reddito. In totale, sono stati

Ostacoli all'attuazione delle politiche a favore dei farmaci generici nei paesi a basso e medio reddito.

Categoria	Settori	Ostacoli
Legale	Autorizzazione alla commercializzazione	La definizione di medicinali contraffatti può compromettere l'uso di farmaci generici
		Mancanza di norme che richiedono test standard per i farmaci generici, compresa la mancanza di armonizzazione
		Mancanza di un controllo normativo armonizzato sulla qualità dei farmaci generici tra le principali parti interessate
		Ogni forma di ritardo sulla registrazione dei farmaci generici, come pretenziosi standard elevati per dimostrare la bioequivalenza e l'esclusività dei dati "TRIPS plus", il collegamento e le disposizioni sull'estensione dei brevetti
		Mancanza di norme relative ai bioequivalenti
		Mancanza di norme per la promozione di una tutela equa dei prodotti farmacologici (includendo sia gli <i>originator</i> che i farmaci generici)
		Procedure di esame sui brevetti e di finanziamento carenti, tali da consentire la brevettabilità di aspetti non innovativi
	Prezzo	La regolamentazione dei prezzi che stabilisce un prezzo massimo mina la concorrenza (ad esempio, il prezzo dei farmaci generici è stabilito in base a una determinata relazione con l' <i>originator</i>)
	Acquisto	Regolamentazione delle gare di appalto che devono essere disposte in modo da permettere la scelta di farmaci generici a basso costo ma di buona qualità
	Dispensazione	La presenza di regole che consentano ai medici di dispensare i farmaci, può causare un tasso più basso di utilizzo dei farmaci generici
Ottenere il consenso dei medici per ogni sostituzione degli <i>originator</i> con i farmaci generici, che avviene a opera del farmacista, può abbassare il tasso di sostituzione		
La mancanza di chiarezza nella regolamentazione giuridica della sostituibilità può inibirne un'applicazione efficace		
Gestione e altri ostacoli istituzionali	Autorizzazione al commercio	La scarsa disponibilità di farmaci generici di alta qualità nel settore pubblico può compromettere l'efficienza del mercato privato
		Programmi insufficienti di supporto alle industrie farmaceutiche gestiscono la messa in commercio dei farmaci generici
		Mancanza di un monitoraggio prospettico e di una valutazione delle politiche dei farmaci generici dopo la loro immissione sul mercato, che consenta di ottenere le evidenze necessarie sul loro impatto
		Mancanza di una valutazione retrospettiva degli effetti delle politiche passate dei generici utilizzando metodologie rigorose e ben convalidate, quando i dati richiesti sono disponibili
	Prezzo	Mancanza di informazione ai medici sui prezzi dei generici da parte delle organizzazioni sanitarie, utile per promuoverne l'utilizzo
	Acquisto	Mancanza di incentivi finanziari e di altro tipo per procurarsi farmaci generici
	Prescrizione	Mancanza di corsi di formazione obbligatori sui farmaci generici e i loro benefici La mancanza di attenzione/cura individualizzata diminuisce la fiducia nella qualità del farmaco generico fornito
Comportamento, percezione, conoscenza	Prescrizione	I medici non gradiscono che l'assegnazione del farmaco generico sia di competenza del farmacista I nomi commerciali sono più facile da memorizzare rispetto ai nomi INN (<i>International Nonproprietary Names</i>)
		Le percezioni del medico e del consumatore sono interconnesse: se i medici percepiscono i generici come farmaci di bassa qualità, questo inciderà fortemente sulle scelte dei consumatori
		Mancanza di etica professionale che presuppone l'uso di farmaci generici per fornire un'assistenza medica più accessibile
		I medici che non prescrivono farmaci generici influenzano il comportamento dei colleghi
	Equiparare il costo basso ad una qualità bassa	
	Dispensazione	Rifiuto della sostituzione obbligatoria a causa della mancanza di conoscenza da parte del farmacista
		Una scarsa conoscenza dei medicinali generici ne ostacolerà promozione e uso e diminuirà la possibilità di partecipare a campagne educative sui generici
Equiparare il costo basso ad una qualità bassa		
Consumatori	Equiparare il costo basso ad una qualità bassa	
Mercato finanziario	Regolamentazione del mercato	I prezzi dei farmaci generici che sono troppo bassi sono un disincentivo all'entrata nel mercato di produttori degli stessi
		Mancanza di una valutazione della produzione locale dei farmaci bilanciata tra rischi generali, requisiti e costi da una parte e benefici diretti per i poveri dall'altra
	Prescrizione	Guadagni economici derivanti dalla prescrizione sono comuni nei luoghi dove gli stipendi sono bassi e l'entrata di ulteriori proventi finanziari è molto importante
	Dispensazione	La titolarità delle farmacie da parte di medici sembra diminuire il tasso di prescrizione di farmaci generici
		Ridotti margini di guadagno derivante dalla dispensazione di farmaci generici creano incentivi a non prescrivere farmaci generici I compensi fissi di dispensazione creano un incentivo perverso che può limitare la promozione dei generici
Consumatori	Disallineamento tra gli incentivi economici ai dispensatori e ai consumatori per la scelta del generico rispetto all' <i>originator</i>	

identificati solo 10 studi che hanno valutato nello specifico l'impatto di concorrenza, commercio, politiche dei costi e delle prescrizioni sul prezzo e/o volume dei farmaci generici. I principali ostacoli alla attuazione delle politiche sui generici nei LMIC erano le percezioni negative degli *stakeholder* (ad esempio: "i generici sono di qualità inferiore") insieme agli incentivi finanziari perversi del settore privato finalizzati a vendere il prodotto con il più alto margine di profitto. Altri ostacoli rilevanti erano di carattere legale/regolatorio, come ad esempio l'assenza di norme sulla sostituibilità degli *originator* con i generici. È emersa anche una difficoltà generale nella promozione dei farmaci generici a causa della mancanza di trasparenza nella fornitura farmaceutica e nel sistema di distribuzione, ad esempio la mancanza di informazione sui prezzi che dovrebbe essere fornita ai medici dalle organizzazioni sanitarie.

Conclusioni

Nel complesso, la letteratura che analizza l'impatto delle politiche a favore dei generici nei LMIC è più scarsa rispetto a quella che prende in esame lo stesso argomento nei Paesi ad alto reddito, con le eccezioni di Brasile e India solo in merito alle politiche commerciali. Ci sono alcune aree rilevanti per le politiche sui farmaci generici che sono chiaramente sottorappresentate nei LMIC, in particolare la regolamentazione e il "*demand side*" (medico, distributore, consumatore) in tutti gli aspetti della vita di un farmaco.

Sulla base dei risultati di questa analisi della letteratura, sono stati indicati tre pre-requisiti principali necessari per il successo delle politiche a favore dei generici nei LMIC: un sistema regolatorio funzionante del settore farmaceutico che soddisfi tutti gli *stakeholder*, un mercato dei farmaci competitivo e un allineamento appropriato degli incentivi economici tra prescrittori, dispensatori e consumatori sufficiente per sostenere l'utilizzo dei farmaci generici, spesso in assenza o scarsità di assicurazioni sanitarie.

Ovviamente, è necessario un ulteriore lavoro, poiché pochi studi nei LMIC sembrano aver valutato appieno l'impatto dell'uso dei farmaci generici. Questo rende difficile suggerire raccomandazioni politiche specifiche. In questo senso, vi è un'esperienza molto più ampia in Europa, ma non si può ipotizzare a priori che i risultati ottenuti valgano anche per i LMIC. In particolare molti di questi Paesi dipendono da finanziamenti derivanti da donazioni e sono ancora privi di sistemi assicurativi, fattori che determinano una mancanza di "canali" per sistemi amministrativi e sanitari utili alla realizzazione di politiche pro-generici. La mancanza di evidenze non è la prova che le politiche pro-generici nei Paesi a basso e medio reddito siano fallimentari.

Il presente studio non nega che le politiche pro-generici abbiano successo, indipendentemente dal fatto che l'analisi sul loro impatto abbia avuto luogo. Si potrebbe, tuttavia, immaginare di testare le politiche sui generici prima che vengano definitivamente legiferate, effettuando

studi controllati in località selezionate, al fine di comprenderne costi e benefici reali. Questo metodo può essere molto difficile e un approccio più ragionevole deve essere basato su monitoraggi e metodi di valutazione più realistici. Il successo di qualsiasi politica a favore dei farmaci generici non può rimanere puramente aneddotica; esse devono avere una specie di metodologia quantitativa e/o qualitativa basata sull'evidenza (compresi rigorosi studi di casi) che possa potenzialmente influenzare i *decision maker*. Gli studi di intervento ad oggi disponibili, che hanno indagato sulle politiche a favore dei generici nei LMIC, dimostrano che essi non stanno ancora contribuendo a una comprensione dell'impatto di tali politiche sul prezzo e/o sul volume dei farmaci generici.

Metanalisi degli effetti avversi delle nuove terapie antitumorali

Niraula S, Seruga B, Ocana A, et al.

The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs

J Clin Oncol 2012; 30: 3012-9

RIASSUNTO

Introduzione

Negli ultimi 20 anni, la *US Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato circa 150 farmaci per il trattamento del cancro, con conseguente miglioramento nei tassi di aspettativa di vita. La maggior parte delle approvazioni di nuovi farmaci per il trattamento dei tumori solidi avanzati dipendono dai miglioramenti nell'efficacia dimostrata nei trial clinici randomizzati di fase III (*randomized clinical trials*, RCT). Nonostante miglioramenti nell'aspettativa di vita, il cancro avanzato è solitamente incurabile e un aumento della sopravvivenza o il ritardo nella progressione della malattia devono essere bilanciati con gli effetti negativi del trattamento sulla qualità della vita causati dalla tossicità correlata alla terapia.

I dati sulla tossicità negli RCT sono spesso limitati. Sebbene in teoria tutti i nuovi farmaci siano stati testati nella fasi cliniche precoci di sperimentazione per valutare la tossicità e la tolleranza, si tratta tuttavia di studi di piccole dimensioni che possono rilevare solo tossicità comuni. La maggior parte degli RCT su larga scala non sono progettati specificamente per rilevare le differenze sulla qualità della vita o sulla tossicità del trattamento tra i bracci di studio e di solito risultano non sufficientemente dimensionati per questo obiettivo. Inoltre, alcuni farmaci antitumorali sono approvati sulla base di trial più piccoli, non randomizzati, non in cieco, in cui il rilevamento della tossicità può essere gravemente compromesso. Tossicità rare, ma potenzialmente gravi, non possono essere rilevate negli RCT a causa di una selezione di pazienti con status migliore di performance e comorbidità minime o di un follow-up relativamente breve. La qualità della segnalazione di tossicità negli RCT è stata messa in discussione in seguito all'evidenza che alcuni effetti tossici possono essere individuati ma non adeguatamente segnalate. L'aumento della mortalità associata al trattamento con bevacizumab, della morbilità cardiovascolare agli inibitori dell'aromatasi, e del rischio di arresto cardiopolmonare a cetuximab erano tutti eventi avversi non individuati o non segnalati al momento della approvazione dei farmaci, ma descritti in *post-marketing*. In questo studio sono state analizzate le tossicità gravi di farmaci antitumorali recentemente approvati che erano riportate negli RCT *pivotal* utilizzati per la registrazione del farmaco.

Metodi

È stato esaminato il sito della FDA per identificare tutte le nuove approvazioni, avvenute tra gennaio 2000 e dicembre 2010, di farmaci antitumorali per il tratta-

to delle neoplasie solide avanzate o metastatiche negli adulti. Gli eventi presi in esame erano: decessi correlati al trattamento sistemico, sospensione del trattamento causato dall'insorgenza di eventi avversi (*adverse events*, AE) e l'occorrenza di AE di grado 3/4. Questi dati sono stati raccolti dal foglietto illustrativo del farmaco e dalla pubblicazione dei trial clinici di riferimento.

I principi attivi sono stati suddivisi in 4 sottogruppi: principio attivo singolo mirato vs placebo o vs migliore cura di supporto (sottogruppo A); principio attivo mirato vs terapia antitumorale sistemica non mirata (sottogruppo B); principio attivo mirato in combinazione con terapia antitumorale sistemica non mirata vs terapia antitumorale sistemica non mirata da sola (sottogruppo C) e agenti chemioterapici (sottogruppo D). Sono stati messi a confronto i tassi di decesso correlato al trattamento, la sospensione della terapia e l'insorgenza di eventi avversi di grado 3/4 in ognuno di questi sottogruppi.

È stata utilizzata la correlazione di Spearman per verificare se ci fossero associazioni tra gli OR di tossicità (per i tre *end point* sopra descritti) e gli *Hazard Ratio* di efficacia (per i due *end point*, sopravvivenza complessiva [*overall survival*, OS] e sopravvivenza libera da progressione della malattia [*progression-free survival*, PFS]).

Risultati

Nel periodo compreso tra gennaio 2000 e dicembre 2010 sono state identificate 1.126 approvazioni di nuovi farmaci da parte della FDA, delle quali 38 erano di principi attivi antitumorali, idonei ad essere inclusi nell'analisi di questo studio. Rispetto ai gruppi controllo, l'odds di mortalità causata da tossicità era maggiore per i nuovi agenti (OR 1,40; intervallo di confidenza al 95% 1,15-1,70; $p < 0,001$), così come l'odds della sospensione del trattamento (OR 1,33; 1,22-1,45; $p < 0,001$). Anche l'insorgenza di AE di grado 3 o 4 (OR 1,52; 1,35-1,71; $p < 0,001$) era più comune tra i nuovi principi attivi, soprattutto per quanto riguarda gli eventi avversi non ematologici come diarrea, reazioni cutanee e neuropatia. Non sono state rilevate associazioni tra gli *end point* di tossicità e quelli di efficacia (OS o PFS).

Discussione

Questo studio mostra che la maggior parte dei nuovi farmaci antitumorali approvati sono associati a tassi aumentati di mortalità causata da tossicità, sospensione del trattamento, e AE gravi rispetto al trattamento standard dei controlli.

I pazienti arruolati nei trial clinici sono generalmente selezionati per il loro buono stato di performance generale e le poche comorbidità, condizione questa che permette un equilibrio positivo tra efficacia e tossicità, favorendo il percorso di registrazione del farmaco. Tuttavia, quando i farmaci vengono approvati, sono abitualmente utilizzati in una popolazione meno selezionata, aumentando così la probabilità di tossicità correlata al trattamento rispetto a quella rilevata nei trial clinici. Una volta approvati, i farmaci possono anche essere prescritti da medici con

Odds di tossicità individuale dei farmaci sperimentali rispetto ai controlli.

Tossicità	Sottogruppo A			Sottogruppo B			Sottogruppo C			Sottogruppo D			Totale			P tra sottogruppi
	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	N. studi	OR aggregato	IC 95%	
Ematologica																
Anemia	3	1,23	1,06-1,85	3	0,47	0,33-0,66	5	1,46	1,06-2,13	15	0,78	0,67-0,92	26	0,82	0,72-0,93	<0,001
Neutropenia	2	11,71	1,60-85,81	3	0,06	0,05-0,09	6	1,70	1,41-2,05	16	1,84	1,69-2,00	28	1,29	1,20-1,38	<0,001
Trombocitopenia	2	4,63	0,86-25,02	2	11,74	1,52-90,55	4	1,07	0,77-1,50	14	0,74	0,61-0,91	23	0,89	0,75-1,04	0,003
Gastrointestinale																
Diarrea	8	4,20	2,58-6,85	3	2,48	1,28-4,81	9	2,20	1,86-2,60	13	1,75	1,44-2,13	34	2,14	1,90-2,42	0,006
Vomito	7	0,99	0,65-1,49	3	0,39	0,18-0,85	6	1,68	1,29-2,19	14	1,21	0,98-1,48	31	1,24	1,07-1,44	0,002
Stomatite	5	1,32	0,92-1,88	3	3,29	0,80-13,49	3	0,61	0,20-1,88	11	2,46	1,75-3,45	22	1,79	1,42-2,26	0,02
Cardiovascolare																
Iperensione	2	3,74	1,22-11,46	1	7,83	0,97-62,89	5	6,22	4,51-8,58	0	NR	—	9	6,04	4,46-8,17	<0,001
Cardiaca	2	5,45	0,68-43,40	0	NR	—	2	1,70	1,14-2,51	2	1,70	1,14-2,51	6	1,68	1,18-2,39	0,11
Altri																
Fatica/astenia	8	1,08	0,90-1,29	3	0,36	0,23-0,58	9	1,37	1,17-1,59	12	1,48	1,24-1,75	33	1,24	1,13-1,36	<0,001
Reazioni cutaneo	8	16,72	9,14-30,60	3	4,80	2,05-11,20	4	1,73	1,10-2,73	6	1,35	1,11-1,64	21	2,28	1,95-2,67	<0,001
Dispnea	4	1,23	0,95-1,59	1	1,63	0,75-3,54	4	1,54	1,13-2,10	4	1,23	0,62-2,42	13	1,35	1,13-1,63	0,67
Neuropatia	1	1,00	0,25-4,02	1	0,06	0,02-0,27	4	1,63	1,24-2,14	11	9,13	6,49-12,85	17	3,02	2,52-3,62	<0,001

NR, non riportato

formazione o esperienza limitate, fattori che possono concorrere a causare una maggiore tossicità e *outcome* avversi. Non è quindi possibile prevedere gli esiti reali nella pratica clinica e l'entità della tossicità in base ai dati risultanti dagli RCT.

Questa analisi ha rilevato che la maggiore tossicità associata ai nuovi principi attivi non era ristretta ai nuovi agenti target o alle loro combinazioni ma anche a quelli nuovi rispetto ai vecchi principi attivi chemioterapici. I principi attivi target sono generalmente considerati meno tossici rispetto ai chemioterapici, e quando la monoterapia con agenti target era messa a confronto con i chemioterapici si osservavano tassi inferiori di sospensione del trattamento e di tossicità ematologica.

Alcuni nuovi agenti target hanno maggiori probabilità di essere utilizzati per periodi più lunghi rispetto ai trattamenti convenzionali, soprattutto gli agenti orali che richiedono un trattamento di mantenimento. Ciò può determinare un rischio aumentato di tossicità cumulativa. Il trattamento dovrebbe essere continuato oltre la progressione della malattia solo se la qualità e la quantità dell'aspettativa di vita non sono compromesse dalla tossicità dei farmaci.

L'analisi di questo studio non ha mostrato alcuna correlazione tra gli *end point* di efficacia e quelli di tossicità. L'efficacia del trattamento è determinata da una varietà di fattori correlati alla malattia quali la sensibilità intrinseca delle cellule tumorali, che a sua volta dipende dalle proprietà molecolari del tumore e il microambiente tumorale. La tossicità dipende più dal metabolismo dalla *clearance* del farmaco ed è influenzata dalle caratteristiche biologiche del paziente, tra cui lo stato di *performance*, la comorbilità, gli enzimi che metabolizzano il farmaco, la funzionalità d'organo e i farmaci concomitanti. Pertanto, non sorprende che, in generale, efficacia e tossicità di un farmaco siano indipendenti tra loro.

Questo lavoro presenta dei limiti:

- 1) si basa sui risultati aggregati di studi clinici pubblicati e non sui dati dei singoli pazienti;
- 2) vi era una sostanziale eterogeneità tra gli studi inclusi;
- 3) nell'analisi sono stati utilizzati solo i dati su sicurezza e tollerabilità riportati nei trial clinici positivi;
- 4) solo 13 studi hanno fornito informazioni sul numero di pazienti che hanno avuto almeno un AE 3/4 grado, anche se la valutazione della tossicità individuale ha prodotto risultati simili, in particolare per gli eventi avversi non ematologici;
- 5) tutti gli studi inclusi sono stati progettati per testare primariamente l'efficacia di nuovi trattamenti sistemici e le misurazioni di esito avverso considerate in questa analisi non erano *end point* primari degli studi inclusi;
- 6) vengono evidenziate tossicità gravi e acute, ma queste possono avere un impatto minore sulla qualità complessiva della vita rispetto alle tossicità croniche di basso grado.

In conclusione, i nuovi farmaci target e i chemioterapici che comportano miglioramenti nell'efficacia, aumentano anche la morbilità e la mortalità a causa della loro tossicità. Il trattamento dei pazienti meno selezionati nella pratica clinica oncologica può aumentare il rischio di tossicità e ridurre la probabilità di beneficio. L'uso di nuovi agenti target o della chemioterapia dovrebbe essere selettivo e basato sullo stato di salute dei singoli pazienti.

Anche se i miglioramenti in termini di efficacia sono fondamentali per l'approvazione di un nuovo farmaco, questi devono essere pesati con la sua tossicità, che comporta morbilità e mortalità, quando i farmaci sono rivalutati dalle agenzie di registrazione in fase *post-marketing*. Nei trial clinici futuri insieme ai *biomarker* di efficacia dovrebbero essere esaminati anche *end point* di tossicità.



La farmacovigilanza alla luce della nuova legislazione: implementazione a livello nazionale

Alessandra Baldinelli, Fernanda Ferrazin, Luca Pani

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Ufficio di Farmacovigilanza, Roma

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance
legislation
Regulation EU
No 1235/2010
Directive 2010/84/EU
Implementing measures

Abstract

Contest: The introduction of the new pharmacovigilance legislation in July of this year will be the biggest change to medicines legislation since the creation of the current European system in 1995. Based on the *European Commission* (CE) impact assessment, the new legislation promises between 591 and 5910 lives saved per year across the *European Union* (EU) and a savings to society of €237 Million/year and €2.4 Billion/year.

Objectives: Title IX of 219/2006 has been completely replaced and rewritten. Was prepared a first draft of the new Decree that rewrites Article 2 which describes the amendments to the decree in force. The draft of Legislative Decree transposing Directive will be proposed by AIFA, together with Ministry of Health, to the Department of Community Policies of the Presidency of the Council of Ministers.

Methods: In this review, the text agreed between the European Parliament and Council is examined and compared with the pharmacovigilance legislative framework currently in force (DL 219/2006) to understand how the current system of pharmacovigilance will change in Italy.

Results: The most important and innovative changes that the transposition of the directive will bring to the Italian system of pharmacovigilance is the new definition of *Adverse Drug Reaction*, that now includes, as well as effects at normal doses, the medication errors that result in an ADR, the uses outside the terms of the marketing authorization including the misuse and abuse of the medicinal product. For the first time, companies can be made legally liable to carry out *Post-Authorization Safety Studies* and *Post-Authorization Efficacy Studies*. A *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* based at the EMA will be set up, which will be responsible for all matters related to pharmacovigilance at an EU level.

Conclusions: The new Regulation (No 1235/2010) and Directive (2010/84/EU) on Pharmacovigilance set out clear tasks and responsibilities for all parties involved in the EU pharmacovigilance system (Member States, marketing authorization holders and the *European Medicines Agency*), improve decision-making procedures and use resources more efficiently, manage risk proactively and proportionately, avoiding unnecessary administrative burden and providing for a stronger link between safety assessments and regulatory action, involve stakeholders in pharmacovigilance, including through direct patient reporting of suspected Adverse Drug Reactions, strengthen communication and transparency on medicine safety, ensure the proactive and proportionate collection of high quality data.

Introduzione

La farmacovigilanza è la scienza che monitora la sicurezza dei medicinali e le azioni volte a ridurre i rischi e ad aumentare i benefici dei medicinali.

La farmacovigilanza comprende la raccolta e la gestione dei dati sulla sicurezza dei

Corrispondenza: Alessandra Baldinelli, e-mail: alebaldinelli@tiscali.it

medicinali; lo studio di questi dati permette di generare dei 'segnali' (ogni nuovo problema sulla sicurezza potenzialmente correlato all'assunzione di un medicinale). La valutazione di questi segnali è indispensabile per prendere decisioni in merito a questioni di sicurezza e quindi di agire per proteggere la salute pubblica.

L'attuale sistema di farmacovigilanza europeo è complesso e non perfettamente efficiente, vi è una potenziale possibilità di generare confusione per mancanza di ruoli e responsabilità ben definite. Ciò è particolarmente vero oggi con l'introduzione di medicinali nuovi che utilizzano processi produttivi innovativi e che possono essere autorizzati anche con procedure accelerate. Inoltre, con la globalizzazione del mercato farmaceutico, i medicinali spesso entrano in commercio simultaneamente in più Paesi, con il risultato che in brevissimo tempo un gran numero di pazienti vengono esposti a potenziali rischi.

La nostra società sta cambiando e con essa anche le aspettative dei cittadini europei. Vi è la necessità di assicurare che il sistema di farmacovigilanza sia robusto e trasparente; abbiamo quindi bisogno di un coinvolgimento maggiore di tutte le categorie coinvolte nella farmacovigilanza, compresi i professionisti sanitari ed i pazienti.

Anche se si è evoluto nel tempo, l'attuale sistema di farmacovigilanza in Europa è ormai da troppi anni fermo ed ora è il momento giusto per migliorarlo.

La nuova normativa è il risultato di alcune proposte di legge in materia di farmacovigilanza che la Commissione Europea (CE) ha presentato nel dicembre 2008, allo scopo di rafforzare e razionalizzare l'attuale sistema per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali all'interno del mercato europeo.

In seguito all'approvazione da parte del Consiglio e del Parlamento europeo, la nuova normativa sulla farmacovigilanza è stata pubblicata il 31 dicembre 2010 nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (UE). La maggior parte delle disposizioni entrano in vigore nei 18 mesi successivi alla pubblicazione (2 luglio 2012 per il regolamento e 21 luglio 2012 per la direttiva).

- **Regolamento (EU) No 1235/2010** del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento CE n. 726/2004 che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce un'agenzia europea dei medicinali, e il regolamento CE n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate [1].
- **Direttiva 2010/84/EU** del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano [2].

Attualmente, le linee guida dettagliate, le definizioni, le norme e le informazioni riguardanti l'esecuzione precisa delle procedure relative alla farmacovigilanza si trovano in una serie di documenti guida tra cui il Volume 9A e le linee guida relative alla farmacovigilanza *International Conference on Harmonization (ICH) E2* [3].

Il Volume 9A viene completamente sostituito dalla nuova normativa.

Il nuovo regolamento e la nuova direttiva sulla farmacovigilanza definiscono chiaramente i ruoli e le responsabilità per tutte le parti coinvolte nel sistema di farmacovigilanza all'interno dell'EU (Stati membri, titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e l'Agenzia europea per i medicinali), migliorano le procedure decisionali e tendono ad un utilizzo più efficiente delle risorse, gestiscono il rischio in modo proattivo e proporzionale, evitano inutili oneri amministrativi e creano un legame sempre più forte tra valutazioni di sicurezza e azioni regolatorie. Si punta ad un coinvolgimento maggiore delle parti interessate nella farmacovigilanza, anche attraverso la segnalazione diretta del paziente, rafforzando comunicazione e trasparenza in materia di sicurezza dei medicinali, garantendo altresì la raccolta di dati di alta qualità.

La necessità di sviluppare una nuova normativa è dettata da alcune evidenze: si stima che il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri siano causati da ADR, le quali sono la 5a causa di morte in ospedale. Si stimano inoltre 197.000 morti ogni anno nell'UE causati da ADR, e il costo per la società nell'UE è pari a 79 miliardi di euro [4].

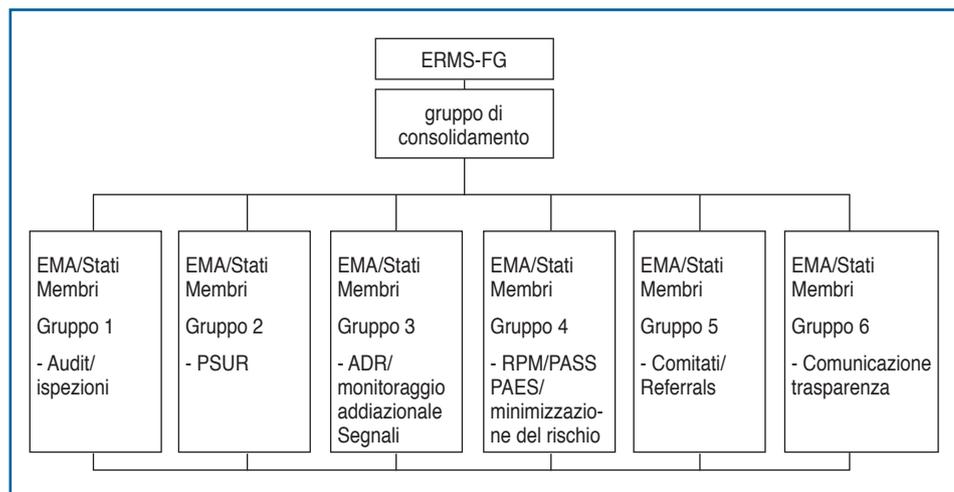
Partendo da una valutazione della CE, la nuova legislazione promette tra 591 e 5910 vite salvate ogni anno in tutta l'UE e un risparmio per la società compreso tra € 237 milioni/anno e € 2,4 miliardi / anno [5].

Implementazione della nuova legislazione

Gli Stati membri stanno elaborando un documento che descriva come procedere all'implementazione della nuova legislazione. Inoltre, l'*European Medicine Agency* (EMA) ha pubblicato una checklist di implementazione per descrivere la pianificazione e l'attuazione della nuova normativa fino alla fine del 2012.

L'EMA ha creato, per facilitare il recepimento, un '*project implementation governance structure*' (**Figura 1**). Questo comprende sei *Project Teams*, dei *Sub-Project Teams* presso l'EMA e tre Comitati di controllo composti da personale dell'EMA, da membri del Comitato, da rappresentanti degli Stati Membri e della Commissione europea.

Figura 1
Struttura di Governance
per le attività EMA



È stato creato un comitato di supervisione per questo progetto, composto dalla Commissione Europea, dall'EMA e dagli Stati membri. L'attuale *European Risk Management Strategy Facilitation Group* (ERMS-FG) (presieduto dall'*Heads of Medicines Agencies* [HMA] con il coinvolgimento della Comunità Europea, dell'EMA e del *Pharmacovigilance Working Party* [PhVWP]) agirà come comitato di supervisione del progetto, ma con un'adesione più larga che comprende anche rappresentanti del *Committee for Medicinal Products in Human use* (CHMP) e del *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures human* [CMD(h)]. Il ruolo dell' ERMS-FG nel contesto della preparazione per l'attuazione della nuova normativa in materia di farmacovigilanza è quello di sovrintendere e monitorare le diverse fasi del recepimento. Il ERMS-FG è integrato con sei *Project Teams* (EMA/Stati membri) che coprono i differenti settori della nuova normativa. Per quanto riguarda la composizione di questi team, verrà determinata da gruppi già esistenti (come il CHMP, Gruppi del PhVWP, il CMD(h), il *Pharmacovigilance Inspectors Working Group* (IWG PhV), e arricchito con le competenze professionali, quando richieste, provenienti da altri forum (come il gruppo di lavoro di EudraVigilance).

Dal luglio 2012 il PhVWP è sostituito dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).

Nel settembre 2011 la Commissione Europea ha pubblicato un documento per le pubbliche consultazioni riguardante le misure di attuazione per lo svolgimento di attività connesse alla farmacovigilanza.

Il documento fornisce i dettagli tecnici che l'EMA, le autorità regolatorie nazionali degli Stati Membri dell'UE e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovranno applicare in sede di attuazione della nuova normativa, tra cui:

- Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF);
- sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;

- uso di una terminologia concordata a livello internazionale e di formati standard;
- monitoraggio dei dati nel database di EudraVigilance;
- trasmissione elettronica delle sospette reazioni avverse;
- *Periodic safety update report* (PSUR) e *Risk Management Plan* (RMP) elettronici;
- studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS).

L'EMA ed i rappresentanti degli Stati Membri hanno fornito le competenze tecniche per la preparazione di questo documento [6].

Scopo

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di capire come l'attuazione della nuova direttiva cambierà lo stato attuale della farmacovigilanza italiana, ed in particolare in che modo cambieranno i ruoli e le responsabilità di tutte le parti coinvolte. Per preparare la prima bozza di decreto tutti gli uffici dell'AIFA hanno partecipato a riunioni interne, organizzate dall'Ufficio di farmacovigilanza, riunioni che hanno permesso di capire l'impatto della nuova normativa nelle diverse aree di applicazione.

Metodi

Il testo concordato tra il Parlamento Europeo e il Consiglio Europeo è stato esaminato e confrontato con il quadro legislativo attualmente in vigore in Italia (DL 219/2006) per capire come cambieranno le attività relative alla farmacovigilanza all'interno dell'AIFA. La Direttiva 2001/83/CE del Parlamento e del Consiglio Europeo, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano è stata recepita in Italia con il decreto legislativo 24 aprile, 2006, n. 219 [7].

In una prima fase è stato necessario confrontare la Direttiva 2001/83/CE con il DL 219/2006 per capire come e dove le norme europee siano state recepite nella legislazione italiana; per semplificare il lavoro successivo è stata predisposta una tabella di concordanza (**Tabella 1**) che correla gli articoli nella direttiva 2010/84/CE (che hanno la stessa numerazione 2001/83/CE), con gli articoli del DL 219/2006 (che a sua volta ha la stessa numerazione del nuovo DL).

Tabella 1 Tavola di concordanza (i “paragrafi” delle direttive ed i “commi” dei decreti hanno un ruolo invertito).

Direttiva 2010/84/UE (tra parentesi 2001/83/CE)	D.Lgs (tra parentesi 219/2006)
Articolo 1	Articolo 2
	Comma 1 decreto, indipendente da direttiva
Paragrafo 1 (art. 1)	Comma 2 (art. 1)
a) (punto 11)	A) (lettera l)
b) (punto 14)	B) (lettera o)
c) (punto 15)	C) (lettera p)
	D) indipendente da direttiva
d) (punti 28 ter, quater, quinquies, sexies)	E) (lettera hh bis, ter, quater, quinquies)
	Comma 3 decreto, indipendente da direttiva
Paragrafo 2 (art. 8)	Comma 4 (art. 8)
a) (lettera i bis)	A) (lettera m)
b) (lettera i bis bis)	B) (lettera m bis)
c) (lettera l)	C) (lettera q)
d) (lettera n)	D) (lettera s)
e)	Comma 5 (comma 4 dell'art. 8 diventa superfluo)
e)	Comma 6
(art. 10.1)	(art. 10, commi da 1 a 4)
(art. 10 bis)	(art. 11)
(art. 10 ter)	(art. 12)
(art. 10 quater)	(art. 13)
Paragrafo 3 (art. 11)	Comma 7 (art. 14.1 – All. 2)
(art. 12)	(art. 15)
(art. 14)	(art. 16)
(art. 16 bis)	(art. 21)

Segue

Continua

Direttiva 2010/84/UE (tra parentesi 2001/83/CE)	D.Lgs (tra parentesi 219/2006)
Articolo 1	Articolo 2
Paragrafo 4 (art. 16 octies. 1) (art. 17)	Comma 8 (art. 27.1) (art. 29)
Paragrafo 5 non applicabile	
Paragrafo 6 non applicabile	
(artt. 19-20)	(art. 30, comma 1)
(art. 20)	(art. 30, comma 2)
Paragrafo 7 (art. 21.3)	Comma 9 (art. 31.3)
Paragrafo 7 (art. 21.4)	Comma 10 (art. 32)
Paragrafo 8 (art. 21 bis)	Comma 11 (art. 32 bis)
Paragrafo 9 (art. 22)	Comma 12 (art. 33)
Paragrafo 10 (artt. 22 bis, ter, quater)	Comma 13 (art. 33 bis, ter, quater)
Paragrafo 11 (art. 23)	Comma 14 (art. 34)
Paragrafo 12 (art. 24) (art. 25)	Comma 15 (art. 38) (art. 39)
Paragrafo 13 non applicabile	
Paragrafo 14 (art. 27)	Comma 16 (art. 40 bis)
Paragrafo 15 non applicabile	
(art. 28)	(artt. 41-42-43) (in art. 44 citato art 29 della dir)
Paragrafo 16 (art. 31)	Comma 17 (art. 46)
Paragrafo 17 (art. 36)	Comma 18 (art. 47.2 e 3)
Paragrafo 21 (art. 111) (artt. da 40 a 52)	Comma 19 (art. 53) (artt. da 50 a 56)
Direttiva 2003/94/CE	(Tit. IV, Capo II, artt. da 58 a 72)
Paragrafo 18 (art. 59)	Comma 20 (art. 77)
Paragrafo 19 (art. 63.3) (artt. da 70 a 75) (artt. da 76 a 85)	Comma 21 (art. 80.4) (artt. da 87 a 98) (artt. da 99 a 112)
Paragrafo 20 (Tit. IX)	Comma 22 (Tit. IX)
(Art. 101: par. 3 confluito in comma 1)	(Art. 129)
(Art. 101, par. 4)	(Art. 129, comma 3)
(Art. 102)	(Art. 129 bis, commi 1 e 2)
(Art. 103)	(Art. 129 ter)
(Art. 104: 4 paragrafi)	(Art. 130: 6 commi)
(Art. 104 bis)	(Art. 130 bis)
(Art. 105)	(Art. 131, commi 1 e 2)
(Artt. 106 - 106 bis: 4 par.)	(Artt. 132 - 132 bis: 5 commi)
(Artt. 107 - 107 da bis fino a octodecies)	(Artt. 133 - 133 da bis fino a octodecies)
(Art 107: 5 par.)	(Art. 133: 8 commi)
(Art 107 bis: 6 par.)	(Art. 133 bis: 8 commi)
(Art 107 ter: 3 par.)	(Art. 133: 5 commi)
(Artt. 108 - 108 bis e ter)	(Artt. 134-134 bis e ter)
Paragrafo 22 (art. 116, comma 1) non applicato	
Paragrafo 23 (art. 116, comma 2 e art. 117) (Art. 118)	Comma 23 (art. 141) (Art.146)
Paragrafo 24 (artt. 121bis, ter, quater)	?????
Paragrafo 25 (artt. 122)	
Paragrafo 26 (artt. 123)	
Paragrafo 27 (artt. 126 bis)	
Paragrafo 28 (artt. 127 bis)	
Articolo 2	Articolo 3

I singoli articoli sono stati confrontati per capire cosa è stato abrogato e cosa è stato cambiato o modificato.

Il Titolo IX è stato completamente sostituito e riscritto. È stata preparata la bozza del nuovo decreto che descrive le modifiche al decreto legislativo 219/2006 attualmente in vigore.

Risultati

Di seguito sono elencate le principali modifiche apportate al DL 219/2006 suddivise per articolo.

Art 1. Definizioni

(comma 1-lettera l)

La nuova definizione di Reazione Avversa è: “Reazione nociva e non intenzionale ad un medicinale”.

Per motivi di chiarezza, la definizione di «effetto collaterale negativo» dovrebbe essere modificata al fine di garantire che copra effetti nocivi e non voluti conseguenti non solo all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, 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. Il sospetto di un effetto collaterale negativo del medicinale, nel senso che un rapporto causale tra un medicinale e un evento negativo costituisca almeno una possibilità ragionevole, dovrebbe essere sufficiente per la segnalazione. Pertanto, l'espressione «sospetto effetto collaterale negativo» dovrebbe essere utilizzata in riferimento agli obblighi di segnalazione.

(comma 1-lettera p)

La direttiva ha introdotto, per la prima volta, la definizione di studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (PASS): “studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza, confermare il profilo di sicurezza del medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio”.

(comma 1-lettera hh)

Vengono inserite le seguenti definizioni:

- a) sistema di gestione del rischio: l'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi;
- b) piano di gestione del rischio: una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio;
- c) sistema di farmacovigilanza: un sistema di controllo e di segnalazione usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dagli Stati membri per svolgere le funzioni ed assolvere le responsabilità elencate nel titolo IX, volto a monitorare la sicurezza dei medicinali autorizzati e a rilevare eventuali cambiamenti del loro rapporto beneficio/rischio;
- d) fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza: una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza usato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione ad uno o più medicinali autorizzati.

Art. 31. Informazioni sull'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

L'AIFA provvede a rendere pubblico il foglietto illustrativo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, e loro successive modificazioni, con le eventuali scadenze per l'adempimento delle condizioni, se applicabili, per ciascun medicinale da essa autorizzato.

Questo comporta la creazione di un database che deve essere aggiornato ogni 6 mesi.

Art. 33 bis. Studi dopo l'autorizzazione

Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'AIFA può imporre al titolare della stessa l'obbligo di:

- a) effettuare uno studio di safety dopo l'autorizzazione, nel caso in cui esistano problematiche riguardo ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche di sicurezza in merito a più di un medicinale, l'AIFA, previa consultazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari dell'AIC interessati a effettuare uno studio congiunto post-autorizzativo sulla sicurezza;

- b) di effettuare uno studio post-autorizzativo di efficacia qualora le conoscenze relative alla malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni potrebbero essere riviste in misura significativa.

Art. 38. Durata, rinnovo, revoca o ritiro dell'AIC

L'AIC, anche se rilasciata anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto, può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto beneficio/rischio effettuata dall'AIFA. A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA, almeno nove mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione, una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva della valutazione dei dati contenuti nelle segnalazioni delle sospette reazioni avverse e nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati a norma del Titolo IX, e delle informazioni su tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'AIC.

Art. 40 bis. Gruppo di coordinamento

È istituito un gruppo di coordinamento per l'esame di tutte le questioni concernenti le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri, per l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri e per l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri. L'EMA svolge le funzioni di segretariato del gruppo di coordinamento.

Nell'esercizio delle sue funzioni di farmacovigilanza, compresi l'approvazione dei sistemi di gestione dei rischi e il monitoraggio della loro efficacia, il gruppo di coordinamento si basa sulla valutazione scientifica e sulle raccomandazioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di cui all'articolo 56, paragrafo 1, lettera a bis, del regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 77. Contenuto del foglio illustrativo per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale

Per i medicinali compresi nell'elenco di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, va inserita la seguente dicitura supplementare "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale". Tale dicitura è preceduta dal simbolo nero di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004 e seguita da una specifica nota esplicativa standard.

Per tutti i medicinali, è inserito un testo standard che invita espressamente i pazienti a riferire eventuali sospette reazioni avverse al proprio medico, al proprio farmacista, ad altro operatore sanitario o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza; in detto testo standard sono specificati i vari mezzi di segnalazione disponibili (trasmissione elettronica, recapito postale, ovvero altri), in accordo con il Titolo IX.

Il Titolo IX è sostituito dal seguente:

Capo 1: Disposizioni generali

Art. 129. Sistema nazionale di farmacovigilanza

Attraverso il sistema nazionale di farmacovigilanza, l'AIFA valuta tutte le informazioni in modo scientifico, esamina le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, se necessario, adotta azioni regolatorie concernenti l'AIC. L'AIFA sottopone il sistema nazionale di farmacovigilanza ad audit regolari e riferisce i risultati alla Commissione entro il 21 settembre 2013 e, in seguito, ogni due anni.

Art. 129 bis. Compiti dell'AIFA

- adotta, coadiuvata dalle Regioni, tutte le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri operatori sanitari a segnalare sospette reazioni avverse alle autorità competenti sul territorio nazionale; ai fini di tali obiettivi, se necessario, possono essere coinvolte le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e gli operatori sanitari;
- facilita le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli elettronici;

- garantisce che al pubblico vengano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale, mediante la pubblicazione sul proprio portale web e, se necessario, attraverso altri mezzi di divulgazione alla popolazione.

Art. 129 ter. Deleghe tra Stati membri

Ogni Stato membro può delegare una o più tra le attività affidategli ai sensi del presente titolo ad un altro Stato membro, o ricevere delega da parte di un altro Stato membro, sulla base di un accordo scritto. Ciascuno Stato membro non può rappresentare più di un altro Stato membro.

Art. 130. Disposizioni concernenti il titolare dell'AIC

- Al fine di assolvere ai propri compiti di farmacovigilanza, il titolare dell'AIC gestisce un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA previsto dall'articolo 129;
- il titolare dell'AIC effettua regolari audit del proprio sistema di farmacovigilanza;
- mantiene e mette a disposizione su richiesta un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

Art. 130 bis. Eventuali deroghe alle disposizioni concernenti il titolare dell'AIC

I titolari delle AIC rilasciate prima del 21 luglio 2012 non sono tenuti ad applicare un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale.

L'AIFA può imporre al titolare dell'AIC l'obbligo di applicare il sistema di gestione del rischio se esistono problematiche circa la safety che incidono sul rapporto beneficio/rischio di un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'AIFA obbliga inoltre il titolare dell'AIC a presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione.

Art. 131. Gestione dei fondi di farmacovigilanza

La gestione dei fondi destinati alle attività di farmacovigilanza, al funzionamento delle reti di comunicazione e alla sorveglianza del mercato avviene sotto il controllo permanente dell'AIFA, al fine di garantire la sua indipendenza nello svolgimento di tali attività di farmacovigilanza.

Capo 2: Trasparenza e comunicazioni

Art. 132. Portale web nazionale

L'AIFA implementa e aggiorna la sezione dedicata ai medicinali, presente sul proprio portale web, collegata al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004. Sul proprio portale web, l'AIFA mette a disposizione del pubblico almeno i seguenti elementi:

- rapporti di valutazione, unitamente a una loro sintesi;
- riassunti delle caratteristiche del prodotto e foglietti illustrativi;
- riassunti dei piani di gestione del rischio per i medicinali autorizzati a norma del presente decreto;
- elenco dei medicinali di cui all'articolo 23 del regolamento (CE) n. 726/2004;
- informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti sul territorio nazionale da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i moduli con maschera web di inserimento dati, di cui all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Capo 3: Registrazione, comunicazione e valutazione dei dati di farmacovigilanza

Sezione 1: Registrazione e comunicazione delle sospette reazioni avverse

Art. 133. Registrazione di sospette reazioni avverse da parte del titolare dell'AIC

I titolari dell'AIC registrano tutte le sospette reazioni avverse verificatesi nell'Unione o nei Paesi terzi, e che vengono portate alla loro attenzione spontaneamente dai pazienti o dagli operatori sanitari, o che si verificano nell'ambito di studi dopo l'autorizzazione. Ad eccezione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse contenute nella rete nazionale di farmacovigilanza, i titolari dell'AIC trasmettono direttamente per via elettro-

nica alla banca dati Eudravigilance (Articolo 24 del Regolamento (CE) No 726/2004) informazioni su tutte le sospette reazioni avverse gravi che si verificano nell'Unione e nei paesi terzi, entro i quindici giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento.

I titolari dell'AIC, dal momento in cui sarà richiesta dall'EMA, trasmetteranno per via elettronica alla banca dati Eudravigilance informazioni su tutte le sospette reazioni avverse non gravi che si verificano nell'Unione entro i novanta giorni successivi al giorno in cui il titolare dell'AIC interessato viene a conoscenza dell'evento. Fino a quando l'EMA non chiederà la trasmissione diretta ad Eudravigilance anche delle sospette reazioni avverse non gravi da parte dei Titolari dell'Autorizzazione all'immissione in commercio, le stesse continueranno ad essere inviate alla Rete Nazionale di farmacovigilanza (RNF) italiana che, nell'arco di 90 giorni, le trasmetterà, dopo valutazione, ad Eudravigilance.

I titolari dell'AIC, una volta che sarà pubblicata dall'EMA la lista delle riviste di letteratura monitorate dall'Agenzia Europea, a norma dell'articolo 27 del regolamento (CE) n. 726/2004, non saranno più tenuti a trasmettere alla banca dati Eudravigilance le sospette reazioni avverse menzionate nella letteratura medica sopra riportata dovute ai medicinali di cui sono titolari AIC, ma essi saranno tenuti a monitorare tutta la restante letteratura medica e a trasmettere qualsiasi sospetta reazione avversa.

Fino a quando l'EMA non pubblicherà la lista delle riviste di letteratura medica che si impegna a monitorare regolarmente, comunque, tale attività deve continuare ad essere effettuata su tutte le riviste di letteratura scientifica da parte di tutti i Titolari AIC con le attuali modalità di trasmissione alla RNF italiana.

Art. 133 bis. Registrazione di sospette reazioni avverse da parte dell'AIFA

Le sospette reazioni avverse verificatesi nel territorio nazionale e segnalate dagli operatori sanitari e dai pazienti sono registrate nella RNF. Se del caso, l'AIFA può richiedere il follow-up delle segnalazioni ricevute a norma dell'articolo 129 bis.

L'AIFA garantisce inoltre che le segnalazioni riguardanti tali reazioni avverse possano essere trasmesse direttamente alla RNF=attraverso il proprio portale web.

L'AIFA trasmette per via elettronica alla banca dati Eudravigilance le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi, entro quindici giorni dal loro inserimento nella rete nazionale di farmacovigilanza, mentre le non gravi entro novanta giorni dal loro inserimento.

I titolari delle AIC hanno accesso alle segnalazioni che riguardano i propri medicinali sia attraverso la rete nazionale di farmacovigilanza sia attraverso la banca dati Eudravigilance.

Sezione 2: Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Art. 133 ter. Obblighi di presentazione degli PSUR

Quando l'EMA darà comunicazione di essere in grado di ricevere gli PSUR da parte dei Titolari AIC, gli stessi invieranno all'EMA i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza contenenti:

- sintesi dei dati pertinenti rispetto ai benefici e ai rischi del medicinale, compresi i risultati di tutti gli studi che esaminino il loro potenziale impatto sull'AIC;
- una valutazione scientifica del rapporto beneficio/rischio del medicinale;
- tutte le informazioni relative al volume delle vendite del medicinale ed eventuali dati in possesso del titolare dell'AIC e riguardante il volume delle prescrizioni del medicinale, compresa una stima della popolazione esposta al medicinale.

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza saranno trasmessi per via elettronica.

L'EMA metterà gli PSURs a disposizione delle autorità nazionali competenti, dei membri del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, del comitato per i medicinali per uso umano e del gruppo di coordinamento attraverso l'archivio di cui all'articolo 25 bis del regolamento (CE) n. 726/2004.

In questa fase l'EMA non dispone ancora di un "archivio" per la gestione degli PSUR in formato elettronico e, pertanto, ogni titolare di AIC dovrà continuare ad inviarli, con le solite modalità, ai diversi Stati membri.

Generici, medicinali di impiego medico ben noto, omeopatici e Traditional Herbal Medicinal Products (THMPs):

I titolari dell'AIC per i medicinali di cui agli articoli 10, commi da 1 a 4, o all'articolo 11 e i titolari di registrazioni per i medicinali di cui agli articoli 16 o 21, presentano rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi a tali medicinali nei seguenti casi:

- 1) se tale obbligo è stato prescritto quale condizione nell'AIC;
- 2) quando richiesto da una autorità competente sulla base di problematiche relative ai dati di farmacovigilanza o per l'assenza di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza relativi ad una sostanza attiva dopo che è stata concessa l'AIC;
- 3) se il medicinale è incluso nella lista *Union Reference Dates* (URDs).

Art. 133 quarter. Frequenza di presentazione degli PSUR

La frequenza con cui devono essere presentati i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza è specificata nell'AIC.

Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni all'immissione in commercio e contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive, la frequenza e le date di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza risultanti dall'applicazione dei commi 1, 2 e 2 bis possono essere modificate e armonizzate per consentire la realizzazione di una valutazione unica nel contesto di una procedura europea di condivisione del lavoro sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza e per fissare una data unica di riferimento per l'Unione a partire dalla quale sono calcolate le date di presentazione.

La frequenza armonizzata per la presentazione dei rapporti è resa pubblica dall'EMA. I titolari dell'AIC presentano di conseguenza una domanda di variazione dell'AIC.

Art. 133 quinquies. Valutazione degli PSUR

L'AIFA valuta i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto beneficio/rischio dei medicinali.

Art. 133 sexies. Valutazione unica degli PSUR

Per i medicinali autorizzati in più Stati membri e per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva o la stessa associazione di sostanze attive e per i quali è stata fissata una data di riferimento per l'Unione nonché la frequenza dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, va effettuata una valutazione unica di detti rapporti. La valutazione unica va effettuata da una delle seguenti figure:

- a) uno Stato membro nominato dal gruppo di coordinamento qualora nessuna delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sia stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004; o
- b) un relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, se almeno una delle autorizzazioni in questione è stata concessa secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004 (**Figura 2**).

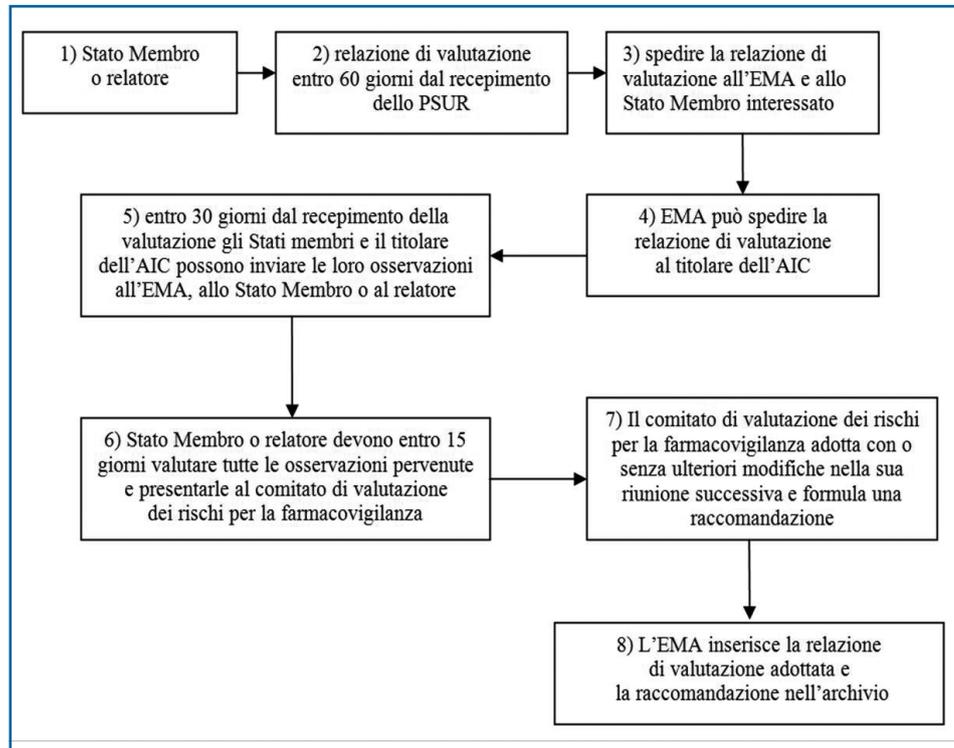
Art. 133 septies. Sospensione, revoca o modifica di una AIC per ragioni di farmacovigilanza

Basandosi sulla valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, l'AIFA stabilisce se sia necessaria qualsiasi azione concernente l'AIC del medicinale in questione. All'occorrenza, l'AIFA mantiene, modifica, sospende o revoca l'AIC.

Art. 133 octies. Sospensione, revoca o modifica congiunta di una AIC per ragioni di farmacovigilanza.

- 1) Se viene effettuata una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomanda un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni all'immissione in commercio, a norma dell'articolo 133-sexies, comma 1, tra le quali non figurano autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coor-

Figura 2
Diagramma riassuntivo della
valutazione unica degli PSUR.



dinamento, entro trenta giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente le tempistiche di attuazione della posizione adottata.

- 2) Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'AIC e agli Stati membri. L'AIFA adotta le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione in linea con le tempistiche per l'attuazione stabilite nell'accordo.
- 3) In caso di variazione, il titolare dell'AIC presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati entro le tempistiche di attuazione stabilite.
- 4) Se non si raggiunge un accordo per consenso, la posizione di maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento viene trasmessa alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE.
- 5) Se l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il gruppo di coordinamento allega all'accordo o alla posizione della maggioranza una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.
- 6) Se è effettuata una valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza che raccomanda un'eventuale azione relativa a più autorizzazioni, a norma dell'articolo 133-sexies, comma 1, tra le quali figura almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla

revoca delle autorizzazioni in questione, comprendente le tempistiche di attuazione del parere. Se tale parere del comitato per i medicinali per uso umano differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i prodotti medicinali per uso umano allega al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

- 7) Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano, la Commissione Europea:
 - a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure da adottare nei confronti delle autorizzazioni rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
 - b) se il parere stabilisce che servono interventi regolatori relativi all'AIC, adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca le autorizzazioni rilasciate secondo la procedura centralizzata di cui al regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.
- 8) all'adozione della decisione di cui al comma 7, lettera a), e alla sua attuazione da parte degli Stati membri si applicano gli articoli 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE
- 9) alla decisione di cui al comma 7, lettera b) si applica l'articolo 10 del regolamento (CE) n. 726/2004. Quando la Commissione europea adotta una tale decisione, può adottare anche una decisione destinata agli Stati membri a norma dell'articolo 127 bis della direttiva 2001/83/CE.

Sezione 3: Identificazione del segnale

Art. 133 nonies. Identificazione del segnale

Nei confronti dei medicinali autorizzati ai sensi del presente decreto, l'AIFA, in collaborazione con l'EMA, adotta le seguenti misure:

- a) monitora i risultati delle misure di minimizzazione del rischio previsti dai piani di gestione del rischio e delle condizioni di cui agli articoli 32 bis, 33 o 33 bis;
- b) valuta gli aggiornamenti del sistema di gestione del rischio;
- c) monitora i dati della banca dati Eudravigilance per stabilire se vi siano rischi nuovi o che si sono modificati o se tali rischi abbiano un impatto sul rapporto beneficio/rischio.

L'AIFA per l'attività di identificazione del segnale e per l'adozione delle misure di cui al comma 1 si avvale della collaborazione dei Centri Regionali di farmacovigilanza.

Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA, a livello europeo, effettua l'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali su rischi nuovi o su rischi che si sono modificati e su modifiche del rapporto beneficio/rischio. Qualora il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza ritenga che possa essere necessario intervenire successivamente, la valutazione di detti segnali e l'accordo sulle eventuali azioni successive riguardanti l'AIC vanno completati entro tempi congrui alla portata e alla gravità del problema.

L'EMA, le autorità nazionali competenti e il titolare dell'AIC si scambiano reciproche informazioni qualora vengano identificati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

L'AIFA chiede che i titolari dell'AIC informino l'EMA e le altre autorità nazionali competenti qualora vengano identificati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

Sezione 4: Procedura d'urgenza nell'Unione

Art. 133 decies. Avvio della procedura d'urgenza

L'AIFA o la Commissione, se del caso, avvia la procedura di cui alla presente sezione, informando gli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione, quando ritiene necessario un intervento urgente, a seguito della valutazione dei dati connessi alle attività di farmacovigilanza, in uno qualsiasi dei seguenti casi:

- a) se intende sospendere o revocare un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) se intende vietare la commercializzazione di un medicinale;
- c) se intende negare il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio;

- d) se il titolare dell'AIC comunica che, per motivi di sicurezza, ha interrotto l'immissione in commercio di un medicinale o ha avviato un'azione di ritiro di un'autorizzazione o intende farlo;
- e) se ritiene che sia necessaria una nuova controindicazione, una riduzione della dose raccomandata o una restrizione delle indicazioni.

Art. 133 undecies. Comunicazioni pubbliche sui portali web dell'avvio della procedura d'urgenza

Dopo aver ricevuto le informazioni di cui all'articolo 133 decies, l'EMA comunica pubblicamente l'avvio della procedura d'urgenza attraverso il portale web europeo dei medicinali. Contestualmente, l'AIFA può comunicare pubblicamente l'avvio della procedura sul proprio portale web.

Il comunicato specifica la problematica presentata all'EMA ai sensi dell'articolo 133 decies e i prodotti medicinali e, se del caso, le sostanze attive coinvolte. Contiene inoltre informazioni sui diritti dei titolari dell'AIC, degli operatori sanitari e dei cittadini di presentare all'EMA informazioni pertinenti alla procedura e sulle modalità di presentazione di dette informazioni.

Quando lo richiede l'urgenza della questione il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può tenere audizioni pubbliche ai sensi dell'articolo 107j della direttiva 2001/83/CE.

Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza pubblica una raccomandazione in cui espone i motivi su cui essa si basa, tenendo in considerazione l'effetto terapeutico del medicinale, entro sessanta giorni dal ricevimento delle informazioni. La raccomandazione menziona le posizioni divergenti con le relative motivazioni. In caso di urgenza, e su proposta del presidente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può stabilire un termine più breve. La raccomandazione include una o più delle seguenti conclusioni:

- a) non sono necessarie altre valutazioni o altre azioni a livello dell'Unione;
- b) il titolare dell'AIC è tenuto a svolgere un'ulteriore valutazione dei dati unitamente al follow-up dei risultati di tale valutazione;
- c) il titolare dell'AIC è tenuto a promuovere lo svolgimento di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, nonché la successiva valutazione dei risultati di tale studio;
- d) gli Stati membri o il titolare dell'AIC sono tenuti ad implementare misure intese a minimizzare il rischio;
- e) l'AIC deve essere sospesa, revocata o non rinnovata;
- f) l'AIC deve essere variata.

Art. 133 duodecies. Regolamentazione della procedura d'urgenza

Se la procedura, come stabilita dall'articolo 133 decies, non comprende autorizzazioni rilasciate secondo la procedura di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il gruppo di coordinamento, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, esamina la raccomandazione e raggiunge una posizione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul diniego di rinnovo dell'AIC, incluso le tempistiche di attuazione della posizione concordata. Se è urgente adottare una posizione, su proposta del presidente, il gruppo di coordinamento può stabilire un termine più breve.

Se all'interno del gruppo di coordinamento gli Stati membri rappresentati raggiungono un accordo sull'azione da adottare per consenso, il presidente registra l'accordo e lo trasmette al titolare dell'AIC e agli Stati membri. L'AIFA adotta le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare l'AIC in questione in linea con le tempistiche di attuazione stabilite nell'accordo.

Se si raggiunge un accordo su una variazione, il titolare dell'AIC presenta all'AIFA idonea domanda di variazione, comprensiva di un riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo aggiornati entro le tempistiche di attuazione stabilite.

Se non si raggiunge un accordo per consenso, la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento è trasmessa

alla Commissione che applica la procedura di cui agli articoli 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE. Tuttavia, in deroga all'articolo 34, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE è applicata la procedura di cui all'articolo 121, paragrafo 2 della medesima direttiva.

Se l'accordo raggiunto dagli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento o la posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del gruppo di coordinamento differiscono dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, all'accordo o alla posizione della maggioranza il gruppo di coordinamento allega una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze, unitamente alla raccomandazione.

Se la procedura, come indicata nell'articolo 133 decies, comprende almeno un'autorizzazione rilasciata secondo la procedura centralizzata di cui al capo 1 del titolo II del regolamento (CE) n. 726/2004, il comitato per i medicinali per uso umano, entro trenta giorni dal ricevimento della raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, la esamina e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione, sulla revoca o sul diniego di rinnovo delle autorizzazioni in questione. Se è urgente adottare una posizione, su proposta del presidente, il comitato per i medicinali per uso umano può stabilire un termine più breve.

Se il parere del comitato per i medicinali per uso umano differisce dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano allega al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici alla base delle divergenze, unitamente alla raccomandazione.

Sulla base del parere del comitato per i medicinali per uso umano di cui al comma 6, la Commissione:

- a) adotta una decisione destinata agli Stati membri riguardante le misure necessarie nei confronti delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri e oggetto della procedura di cui alla presente sezione; e
- b) quando il parere stabilisce che servono azioni regolatorie, adotta una decisione intesa a variare, sospendere, revocare o non concedere il rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 e oggetto della procedura di cui alla presente sezione.

Sezione 5: Pubblicazione delle valutazioni

Art. 133 terdecies. Pubblicazione delle valutazioni sul portale web europeo dei medicinali

Le conclusioni finali della valutazione, le raccomandazioni, i pareri e le decisioni di cui agli articoli da 133 ter a 133 duodecies sono pubblicate dall'EMA sul portale web europeo dei medicinali.

Capo 4: Monitoraggio degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Art. 133 quaterdecies. Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Il presente capo si applica agli studi sulla sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione avviati, gestiti o finanziati dal titolare dell'AIC su base volontaria o in conformità ad obblighi imposti ai sensi degli articoli 32 bis o 33 bis, che riguardano la raccolta di dati sulla sicurezza da pazienti od operatori sanitari.

Il presente capo non pregiudica le norme nazionali e dell'Unione volte a garantire il benessere e i diritti dei partecipanti agli studi sulla sicurezza non interventistici dopo l'autorizzazione.

Gli studi non vengono svolti per promuovere l'uso di un medicinale.

Gli aspetti economici per la partecipazione degli operatori sanitari agli studi non interventistici dopo l'autorizzazione, sono limitati al rimborso delle spese sostenute e del tempo impiegato e sono gestiti per il tramite dell'amministrazione di riferimento del centro clinico.

Il titolare dell'AIC presenta il protocollo e le relazioni sullo stato di avanzamento dello studio all'AIFA.

Il titolare dell'AIC trasmette la relazione finale all'AIFA entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati.

Durante lo svolgimento di uno studio, il titolare dell'AIC effettua un monitoraggio dei dati emersi e ne esamina le conseguenze sul rapporto beneficio/rischio del medicinale.

nale in questione. Qualsiasi nuova informazione in grado di influire sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio del medicinale è comunicata, ai sensi dell'articolo 34, all'AIFA. Tale obbligo non pregiudica l'informazione sui risultati degli studi che il titolare dell'AIC mette a disposizione attraverso i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 133-ter.

Art. 133 quindecies. Protocollo degli studi

Prima di svolgere uno studio, il titolare dell'AIC presenta una bozza di protocollo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, ad eccezione degli studi che sono da condurre solo in territorio nazionale perché richiesti dall'AIFA a norma dell'articolo 33 bis. Per tali studi il titolare dell'AIC presenta una bozza di protocollo all'AIFA. Entro sessanta giorni dalla presentazione della bozza di protocollo, l'AIFA o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi, rilascia:

a) una lettera di approvazione della bozza di protocollo;

b) una lettera di obiezione, che riporti in dettaglio i motivi dell'obiezione, nei casi seguenti:

- 1) qualora ritenga che lo svolgimento dello studio promuova l'uso del medicinale;
- 2) qualora ritenga che il disegno dello studio non corrisponda ai suoi obiettivi; oppure
- c) una lettera che notifica al titolare dell'AIC che lo studio è una sperimentazione clinica rientrante nell'ambito d'applicazione della direttiva 2001/20/CE.

Lo studio può iniziare solo quando è stata rilasciata l'approvazione scritta dall'AIFA o dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Art. 133 sexdecies. Modifiche del protocollo

Dopo l'avvio di uno studio le eventuali modifiche sostanziali del protocollo vanno presentate, prima della loro applicazione, all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, a seconda dei casi.

Art. 133 septdecies. Rapporto finale degli studi

Dopo la conclusione dello studio un rapporto finale sul medesimo è presentato all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro dodici mesi dal termine della raccolta dei dati, a meno che l'AIFA o il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza non abbiano concesso una deroga scritta.

Il titolare dell'AIC valuta se i risultati dello studio hanno un impatto sulle condizioni dell'AIC e, se necessario, presenta all'AIFA una domanda di variazione dell'AIC medesima.

Unitamente al rapporto finale dello studio, il titolare dell'AIC presenta una sintesi dei risultati dello studio in forma elettronica all'AIFA o al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

Art. 133 octodecies. Modifiche dell'AIC a seguito degli studi

Basandosi sui risultati dello studio e previa consultazione del titolare dell'AIC, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza può adottare raccomandazioni sull'AIC, indicando i motivi sui quali si fondano. Le raccomandazioni indicano le posizioni divergenti e le relative motivazioni.

Capo 5: Attuazione, delega e linee guida

Art. 134. Armonizzazione delle attività di farmacovigilanza

Le attività di farmacovigilanza sono armonizzate attraverso misure di attuazione adottate dalla Commissione nelle seguenti aree per le quali sono previste attività di farmacovigilanza, conformemente agli articoli 8, 129, 130, 130-bis, 133, 133-bis, 133noies, 133-quindecies e 133-septdecies, definendo:

- a) contenuto e conservazione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza da parte del titolare dell'AIC;
- b) requisiti minimi per il sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità nazionali competenti e del titolare dell'AIC;
- c) uso della terminologia, dei formati e degli standard concordati a livello internazionale per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza;

- d) requisiti minimi per il monitoraggio dei dati inseriti nella banca dati Eudravigilance al fine di stabilire se esistono rischi nuovi o se i rischi si sono modificati;
- e) formato e contenuto della trasmissione per via elettronica delle sospette reazioni avverse da parte degli Stati membri e del titolare dell'AIC;
- f) formato e contenuto dei rapporti periodici elettronici di aggiornamento sulla sicurezza e dei piani di gestione del rischio;
- g) formato dei protocolli, delle sintesi e dei rapporti finali relativi agli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione.

Tali misure tengono conto dell'attività di armonizzazione internazionale svolta nel settore della farmacovigilanza e, ove necessario, sono revisionate al fine di tenere conto dei progressi tecnici e scientifici. Tali misure sono adottate secondo la procedura di regolamentazione di cui all'articolo 121, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE.

Art. 134 bis. Norme di buona pratica di farmacovigilanza

Al fine di facilitare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza all'interno dell'Unione, l'AIFA coopera con l'EMA e le altre parti interessate, nell'elaborazione di:

- a) linee guida sulle norme di buona pratica di farmacovigilanza sia per le autorità competenti sia per i titolari dell'AIC;
- b) linee guida scientifiche per gli studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

Capo 6: Osservanza delle norme di farmacovigilanza

ART. 134-ter. Accertamenti sull'osservanza delle norme di farmacovigilanza

In cooperazione con l'EMA, l'AIFA assicura con ispezioni, se necessario anche senza preavviso, che le disposizioni del presente titolo siano rispettate, ispezionando i locali, le registrazioni, i documenti e il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza del titolare dell'AIC o di quanti incaricati dallo stesso titolare di realizzare le attività di cui al presente titolo. Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni con l'EMA sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni che sono state condotte. L'AIFA coopera con gli Stati membri e l'EMA nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi.

Dopo ogni ispezione, l'AIFA redige un verbale in cui si riporta se il titolare dell'AIC o quanti incaricati dallo stesso titolare rispettano le disposizioni di cui al presente titolo. L'AIFA trasmette il verbale alle strutture ispezionate che possono fornire le proprie osservazioni prima che il verbale sia adottato.

Se l'ispezione accerta che il titolare dell'AIC non opera in conformità al sistema di farmacovigilanza come descritto nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e nel presente titolo, l'AIFA richiama l'attenzione del titolare dell'AIC su tali insufficienze e gli fornisce l'opportunità di presentare osservazioni.

In tal caso l'AIFA informa gli altri Stati membri, l'EMA e la Commissione.

Su richiesta motivata, l'AIFA trasmette il verbale in forma elettronica alle autorità competenti di un altro Stato membro o all'EMA.

Se del caso, l'AIFA commina i provvedimenti sanzionatori previsti dall'articolo 148 del decreto e vigila sulla loro effettiva applicazione.

4. Alle ispezioni previste dal presente articolo, si applica quanto disposto dai commi 13 e 14 dell'articolo 53.

Discussione

La bozza di decreto legislativo elaborato per il recepimento della nuova direttiva dall'AIFA, in collaborazione con il Ministero della Salute, sarà presentato al Dipartimento per le Politiche Comunitarie della Presidenza del Consiglio dei Ministri.

I cambiamenti più importanti e innovativi che questo recepimento porterà al sistema italiano di farmacovigilanza, sono elencati di seguito:

1) Nuova definizione di reazione avversa

VECCHIA DEFINIZIONE:

“La reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche”.

NUOVA DEFINIZIONE:

“La reazione nociva e non intenzionale ad un medicinale”

Ora include non solo gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, 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.

2) Portale Web Nazionale: miglioramento della comunicazione

Il Portale Web nazionale dovrà essere potenziato affinché includa anche i seguenti documenti:

- Relazioni di valutazioni pubbliche, unitamente alla loro sintesi;
- *Summary of Product Characteristics* (SPC) e *Patient Information Leaflet* (PIL) e condizioni per l'autorizzazione (database da aggiornare ogni 6 mesi);
- Sintesi dei piani di gestione dei rischi per i medicinali autorizzati a norma della presente direttiva;
- Protocolli e abstract di PASS nazionali;
- Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo;
- Informazioni a pazienti e *Health Care Professionals* (HCPs) sulle differenti modalità di segnalazione.

(Art. 26 & Art. 57 Reg. 1235/2010 and Art. 102 & 106 Dir. 2010/84/EC)

3) Rete Nazionale di Farmacovigilanza

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza dovrà essere modificata per permettere di:

- Ricevere *Individual case safety reports* (ICSRs) da Eudravigilance (inseriti dai *Marketing Authorization Holders* (MAHs));
- Ricevere segnalazioni direttamente da pazienti e HCPs;
- Avere lo stesso Form in tutta l'Unione Europea;
- Eliminare la presenza di duplicati, in collaborazione con EMA e Titolari di AIC.

4) Incoraggiare la segnalazione di ADRs

(Art. 102 della Dir. 2010/84/EU)

SPC: per tutti i prodotti medicinali, un testo standard deve essere incluso per chiedere esplicitamente agli operatori sanitari di segnalare qualsiasi sospetto di ADR. (Art. 11 Dir. 2010/84/UE);

PIL: per tutti i prodotti medicinali, un testo standard deve essere incluso per chiedere esplicitamente ai pazienti di comunicare qualsiasi sospetto di ADR al suo medico, farmacista, HCPs o direttamente al sistema nazionale di segnalazione spontanea. (Art. 59 Dir. 2010/84/UE);

AIFA: adotta tutte le misure adeguate per incoraggiare i pazienti, medici, farmacisti e altri HCPs a segnalare sospette ADR; agevola la segnalazione dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via internet (Art. 129 bis).

La legislazione introduce il diritto per i cittadini Europei di segnalare ADR direttamente alle Autorità Nazionali competenti.

5) PRAC

Il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) è operativo dal luglio 2012, con il primo rapporto mensile da settembre 2012, prendendo il posto del PhVWP. Le raccomandazioni del PRAC sono pubblicate con l'opinione del CHMP. Il PRAC copre tutti gli aspetti della gestione dei rischi dell'uso di medicinali per uso umano, anche per quanto riguarda l'individuazione, la valutazione, la riduzione e la comunicazione relative al rischio di reazioni avverse in riferimento all'uso terapeutico del medicinale, la definizione e la valutazione degli studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione e di audit in farmacovigilanza. La normativa ha anche rivisto il mandato della attuale gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrata (CMDh) in modo che le decisioni per i medicinali autorizzati al livello nazionale siano basate sulle raccomandazioni del PRAC. Questi cambiamenti garantiscono un'applicazione armonizzata di tutte le raccomandazioni di sicurezza in tutta l'UE. Il CMD(h) inizierà ad operare in base alle sue nuove responsabilità da settembre 2012 [8].

6) Monitoraggio Aggiuntivo

In collaborazione con l'AIFA e gli altri Stati membri l'EMA redige, conserva e pubblica un elenco dei medicinali che sono soggetti a monitoraggio aggiuntivo a partire dal 1 gennaio 2011.

L'elenco comprende:

- I prodotti medicinali autorizzati nell'Unione che contengono una nuova sostanza attiva che, al 1 gennaio 2011, non era contenuta in un medicinale autorizzato nell'Unione.
- Qualsiasi medicinale di origine biologica che è stato autorizzato dopo il 1 gennaio 2011.

L'elenco conterrà un link elettronico alle informazioni sui prodotti e al riassunto del piano di gestione del rischio, e verrà reso pubblico tramite il portale web europeo. L'EMA rivaluterà dopo cinque anni la possibilità di eliminare dall'elenco di monitoraggio aggiuntivo il medicinale.

L'AIFA può prorogare tale termine a seguito di una raccomandazione del PRAC.

7) PSUR

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono documenti che forniscono una valutazione del rapporto beneficio-rischio del medicinale. Gli PSUR saranno trasmessi per via elettronica direttamente all'EMA.

Gli PSUR per i medicinali per i quali è stata concessa l'autorizzazione prima del luglio 2012 devono essere presentati in conformità all'articolo 107 quater comma 2 della direttiva 2010/84/EU e l'articolo 28 (2) del regolamento (UE) 1235/2010, vale a dire "ogni 6 mesi durante i primi 2 anni successivi alla prima immissione in commercio, una volta all'anno per i successivi 2 anni e poi ogni tre anni", se non diversamente specificato come condizione nell'AIC o nella lista URD.

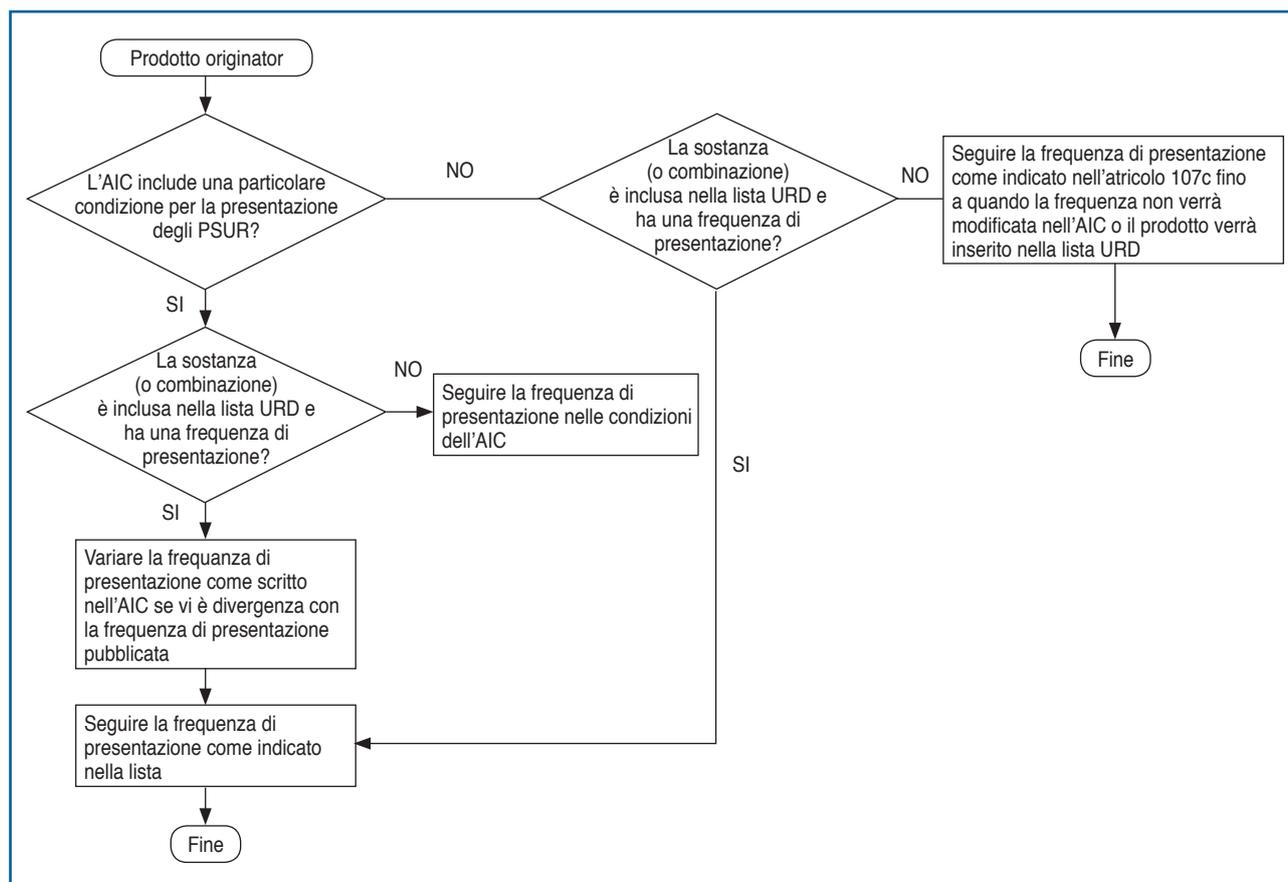


Figura 3 Requisiti per la presentazione degli PSUR.

Per i medicinali soggetti a diverse autorizzazioni e contenenti la stessa sostanza attiva (Lista URD) la frequenza e le date di presentazione degli PSUR possono essere armonizzate per realizzare una valutazione unica di detti rapporti. La valutazione viene effettuata da:

- 1) uno Stato Membro nominato dal gruppo di coordinamento, quando non c'è una procedura di autorizzazione centralizzata, o
- 2) un Relatore nominato dal PRAC, quando c'è una procedura di autorizzazione centralizzata.

Se saranno necessarie azioni regolatorie il PRAC e il gruppo di coordinamento dovranno essere in accordo. Valutazione e raccomandazioni verranno inserite nella banca dati dell'EMA (**Figura 3**).

Gli PSUR dovranno essere presentati immediatamente su richiesta dell'Autorità competente. [9]

8) Studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione

Si sono poste le basi legali per la richiesta da parte dell'industria farmaceutica di studi post-autorizzativi sulla sicurezza e sull'efficacia (PASS/ PAES). [10]

Il PASS è uno studio su un medicinale autorizzato che permette di identificare, caratterizzare o quantificare i rischi, confermare il profilo di sicurezza, o misurare l'efficacia del piano di gestione del rischio nel corso della sua vita

L'AIFA può imporre un PASS al produttore prima dell'autorizzazione, dopo l'autorizzazione o come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'imposizione di tale obbligo deve essere debitamente motivato, notificato per iscritto e deve contenere gli obiettivi e le scadenze per la presentazione e per lo svolgimento dello studio. Nel caso in cui sussista lo stesso problema di sicurezza per più di un medicinale, l'AIFA/EMA devono incoraggiare i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati a svolgere uno studio post-autorizzativo congiunto.

L'AIFA/EMA richiedono:

1. Protocollo dello studio approvato a priori;
2. L'approvazione degli emendamenti al protocollo;
3. Rapporti intermedi e finale degli studi con valutazioni;
4. Modifiche dell'AIC a seguito degli studi;
5. Lo studio non può essere condotto se è atto a promuovere l'uso del medicinale.

9) Studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione

Gli studi PAES mirano a chiarire l'efficacia di un farmaco già presente sul mercato, tenendo in considerazione l'efficacia dimostrata nella pratica clinica quotidiana [8].

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, EMA/AIFA possono imporre l'obbligo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze relative alla malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa.

10) Referrals

Nel corso del 2012, l'EMA attuerà una procedura d'urgenza (la cosiddetta procedura d'urgenza nell'Unione) specificamente progettata per valutare rapidamente significativi problemi di sicurezza legati ad un medicinale disponibile nell'UE, indipendentemente dal suo stato autorizzativo iniziale (centralizzato o nazionale). Durante un referral all'EMA viene richiesto di effettuare una valutazione scientifica di un particolare farmaco o classe di farmaci per conto dell'UE. Tutti i referrals saranno valutati dal nuovo Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e dal CHMP o dal CMDh. [10] La decisione finale potrà portare ad una modifica del Riassunto delle caratteristiche del prodotto o del foglietto illustrativo, limitando così l'uso del medicinale fino al ritiro dello stesso dal mercato [8].

11) Risk Management Plan

La nuova normativa rafforza le procedure per la presentazione dei piani di gestione del rischio all'EMA. Nell'Unione Europea le imprese presentano il piano di gestione

del rischio al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Il piano include informazioni su come usare il medicinale, sul monitoraggio della sicurezza durante la fase di commercializzazione e descrive le attività intraprese per la minimizzazione del rischio [8].

L'AIFA può imporre l'obbligo al titolare dell'autorizzazione di programmare un sistema di gestione del rischio, qualora ci siano preoccupanti modifiche del rapporto beneficio-rischio per un medicinale autorizzato. In tale contesto, l'AIFA può obbligare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio che intende introdurre per il medicinale in questione.

12) Ispezioni e sistema di farmacovigilanza

Al titolare di AIC è richiesto di mantenere il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza PSMF permanentemente a disposizione di controlli da parte dell'AIFA. Il PSMF sostituisce l'attuale Descrizione Dettagliata del Sistema di farmacovigilanza (DDPS) [10].

Fascicolo di riferimento del *sistema* di farmacovigilanza:

La nuova direttiva e il nuovo regolamento non contengono informazioni né sulla struttura né sul contenuto di questo nuovo documento. Questi dettagli sono contenuti nelle *Good Vigilance Practice* (GVP), modulo II che sono in fase di sviluppo.

Il PSMF deve contenere documenti essenziali che descrivono il sistema di farmacovigilanza, in particolare:

- 1) Un elenco di medicinali inseriti nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, compreso il nome del medicinale, la denominazione internazionale del principio attivo, la procedura secondo la quale il medicinale è stato autorizzato, il numero di autorizzazione, lo/gli Stati membri in cui l'autorizzazione è valida e se il medicinale è stato effettivamente immesso sul mercato;
- 2) Informazioni relative alla persona qualificata per la farmacovigilanza, tra cui:
 - a) una descrizione delle responsabilità e dei compiti che garantiscano alla persona qualificata l'autorità sufficiente per gestire, promuovere, mantenere e migliorare il sistema di farmacovigilanza;
 - b) le sue qualifiche e l'esperienza in materia di farmacovigilanza;
 - c) recapiti per contattarla;
 - d) dettagli sul regime da applicare in assenza della persona qualificata incaricata della farmacovigilanza;
- 3) informazioni relative alla persona da contattare in caso di problemi in materia di farmacovigilanza;
- 4) la descrizione della struttura organizzativa del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso l'elenco dei siti dove sono intraprese tutte le attività di farmacovigilanza;
- 5) Una descrizione dell'ubicazione, delle funzionalità e delle responsabilità operative del sistema informatizzato e del database usati per ricevere, raccogliere, registrare informazioni sulla sicurezza;
- 6) una descrizione dei processi, della gestione di dati e di documenti aziendali riguardanti la farmacovigilanza per i seguenti aspetti:
 - a) monitoraggio continuo del profilo rischio-beneficio applicato al medicinale e il risultato della valutazione;
 - b) sistema di gestione del rischio e il monitoraggio dei risultati delle misure di minimizzazione del rischio;
 - c) raccolta, valutazione e reporting delle ICSRs
 - d) PSUR
 - e) piani per la comunicazione dei problemi di sicurezza e per variazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglietto illustrativo [11].

13) EudraVigilance

EudraVigilance è un network internazionale istituito dall'EMA nel dicembre 2001 e contiene i reports delle reazioni avverse ai farmaci autorizzati in tutta l'Unione Euro-

pea, inoltrati da parte delle agenzie regolatorie e delle aziende farmaceutiche dell'UE. Al fine di consentire a tutte le autorità competenti di ricevere, accedere simultaneamente e condividere tutte le informazioni sulla farmacovigilanza dei medicinali per uso umano autorizzati nell'Unione, il database Eudravigilance deve essere mantenuto e rafforzato come unico punto di raccolta di tutte le informazioni. L'AIFA non dovrebbe quindi imporre nessun requisito supplementare di segnalazione ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Il database dovrebbe essere costantemente accessibile da parte dell'EMA, dell'AIFA e della Commissione, e accessibile in misura adeguata ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e al pubblico. I titolari delle autorizzazioni segnalano le ADRs solo in Eudravigilance; mentre attualmente le segnalazioni confluiscono nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Il criterio di accesso in EV definisce 4 Stakeholder Groups: [12]

1. Stakeholder del Gruppo I - autorità regolatorie nazionali, Commissione Europea, EMA;
2. Stakeholder del Gruppo II - professionisti sanitari e il pubblico in generale;
3. Stakeholder del Gruppo III - titolari delle AIC e Sponsor;
4. Stakeholder del Gruppo IV - Organizzazioni di ricerca.

14) Analisi dei segnali

La capacità di interrogare, analizzare e comprendere i dati è particolarmente importante quando applicata al profilo di sicurezza e rischio-beneficio di un medicinale [8]. Il PRAC effettua l'analisi iniziale e stabilisce l'ordine di priorità dei segnali su rischi nuovi o su rischi che si sono modificati e su modifiche del rapporto beneficio/rischio. L'AIFA monitora i dati della banca dati Eudravigilance e per l'attività di identificazione del segnale si avvale della collaborazione dei centri regionali di farmacovigilanza. L'EMA, le Autorità nazionali competenti e il titolare dell'AIC si scambiano reciproche informazioni qualora vengano identificati rischi nuovi o rischi che si sono modificati o modifiche del rapporto beneficio/rischio.

Conclusioni

Per garantire la piena ed effettiva attuazione della nuova normativa in materia di farmacovigilanza è necessaria una stretta collaborazione tra tutte le parti coinvolte, al fine di raggiungere un risultato migliore. Per questo motivo l'AIFA sta valutando l'impatto che la nuova normativa avrà sulle diverse aree all'interno dell'Agenzia, coinvolgendo gli uffici: autorizzativo, assessment europeo, ricerca e sperimentazioni cliniche, stampa e comunicazione e quello, ovviamente, di Farmacovigilanza.

Verranno introdotte nuove attività e nuovi processi normativi che richiederanno risorse umane e risorse finanziarie. La mancanza di queste risorse è il più grande rischio per l'attuazione della nuova legislazione.

Il nuovo regolamento e la nuova direttiva sulla farmacovigilanza definiscono chiaramente i compiti e le responsabilità per tutte le parti coinvolte nel sistema di farmacovigilanza dell'UE; viene migliorato il processo decisionale all'interno dell'UE in materia di sicurezza dei medicinali, al fine di assicurare misure cautelative uguali per tutti i prodotti distribuiti in Europa. Si punta ad un rafforzamento della trasparenza e della comunicazione in materia di sicurezza dei medicinali in modo che la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari non possa che migliorare nel tempo.

Trasparenza, comunicazione, efficienza e potenziamento della regolamentazione post-autorizzativa sono gli obiettivi principali della nuova legislazione.

Per la prima volta, le aziende sono rese legalmente responsabili per svolgere studi PASS e PAES e dovranno lavorare anche sul miglioramento del sistema di qualità e di gestione del rischio.

Le modifiche al regolamento e alla direttiva rafforzeranno la rete europea per la farmacovigilanza e forniranno delle semplificazioni alle attuali procedure di farmacovigilanza della comunità con conseguente incremento di efficienza sia per l'industria farmaceutica che per le autorità competenti.

E' stato istituito il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), con sede presso l'EMA, che sarà responsabile di tutte le questioni relative alla farmacovigilanza al livello Europeo. Le tre banche dati europee saranno rafforzate (Eudra-

Vigilance, EudraPharm e *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* [EPITT]). Sarà inoltre istituito un portale web europeo sulla sicurezza dei medicinali che garantirà una migliore informazione a tutti i cittadini. Quando lo richieda l'urgenza, il PRAC può organizzare pubbliche audizioni che sicuramente miglioreranno la trasparenza del processo decisionale, mentre tutti i dettagli e i risultati degli studi PASS, previa autorizzazione del PRAC, saranno resi disponibili al pubblico. Questa serie di azioni a livello nazionale ed europeo e l'incremento della trasparenza e condivisione dei dati tra tutti i Paesi coinvolti consentirà una maggiore efficienza del sistema di farmacovigilanza ed una più evidente efficacia delle misure prese a tutela della salute pubblica.

Glossario

ADR - Adverse Drug Reaction
 AIC - Autorizzazione all'Immissione in Commercio
 CHMP - Committee for Medicinal Products in Human use
 CMDh - Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures human
 DDPS - Descrizione Dettagliata del Sistema di farmacovigilanza
 CE - Commissione Europea
 EMA - European Medicines Agency
 EPITT - European Pharmacovigilance issues Tracking Tool
 ERMS FG - European Risk Management Strategy Facilitation Group
 EU - European Union
 GVP - Good Vigilance Practice
 HCPs - Health care Professionals
 HMA - Heads of Medicines Agencies
 ICH - International Conference on Harmonization
 ICSRs - Individual case safety reports
 IWG PhV - Pharmacovigilance Inspectors Working Group
 MAHs - Marketing Authorization Holders
 PAES - Post-Authorization Efficacy Studies
 PASS - Post-Authorisation Safety Studies
 PhVWP - Pharmacovigilance Working Party
 PIL - Patient Information Leaflet
 PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
 PSMF - Pharmacovigilance System Master File
 PSUR - Periodic safety update report
 RMP - Risk Management Plan
 RNF - Rete Nazionale di farmacovigilanza italiana
 SPC - Summary of Product Characteristics
 THMPs - Traditional Herbal Medicinal Products
 URDs- Union Reference Dates

Bibliografia

- [1] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
- [2] [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PD\[3\]](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PD[3]) http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm (visitato febbraio 2012)
- [4] http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-iaivol2_en.pdf
- [5] Planning for the Implementation of the New Legislation on Pharmacovigilance, EMA/58716/2011
- [6] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105349.pdf
- [7] GU L 311, 28.11.2001, p. 67.
- [8] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/02/WC500121837.pdf
- [9] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/10/WC500117078.pdf
- [10] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jsenabiled=true(visitato febbraio 2012)
- [11] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/10/WC500117083.pdf
- [12] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/10/WC500117087.pdf



Farmacovigilanza: le cause della sotto-segnalazione nella fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Barbara Croesi, Ester Guarnone, Monica Calvi

S.C. Farmacia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance
ADRs
Spontaneous reporting
Under reporting
Questionnaire

Abstract

Contest: The Foundation IRCCS Policlinico San Matteo of Pavia is a complex structure. In the last few years, the culture of Pharmacovigilance (PhV) has been growing driven by dedicated training courses and by projects of active PhV (since 2009). Despite the overall number of spontaneously reports of adverse drug reactions (ADRs) has increased, it is still too low.

Objectives: To assess the causes of under-reporting in the Foundation IRCCS Policlinico San Matteo of Pavia and to suggest possible solutions to enhance the culture of PhV and to increase the number of reports.

Methods: We administered by e-mail an anonymous ad hoc questionnaire to physicians, post-graduated students, nurses, and obstetricians. Each health care provider anonymously sent the completed questionnaire to the S.C. Pharmacy of the Foundation. The questionnaire was divided into three sections:

- issues related to cultural background;
- issues related to identification and reporting of ADRs;
- issues related to organizational set-up of our PhV system.

The information was recorded and analyzed using the Microsoft Excel worksheet (Microsoft Office 2007).

Results: Overall 281 questionnaires were returned, including 54 by physicians, 13 by post-graduated students, 206 by nurses, and 8 by obstetricians. Only a small percentage of physicians (9.3%) and nurses (13.1%) attended courses organized by the S.C. Pharmacy, but with a high level of satisfaction. All responders revealed a positive opinion on PhV usefulness. 75.5% of physicians perceived it as a part of the standard medical practice in defining the risk/benefits profile of a drug. Almost half of respondents met several obstacles in reporting ADRs; moreover, many of them, especially nurses, were unaware of the services, offered by Responsible of PhV, supporting ADR reporting (only 4.4% of nurses have contacted him and used PhV services). On the other hand, physicians seemed to be more familiar with this figure, but only 26.0% of them have used his services. 37.7% of physicians and 22,8% of nurses have used with satisfaction the information provided by the website dedicated to PhV. Almost all (75.0%) the obstetricians reported to know the website and to appreciate it.

Conclusions: Analysis of the results shows that, although we have achieved good levels of diffusion of pharmacovigilance culture, further actions are warranted to consolidate and improve the actual condition. It will be necessary to implement short training courses in each hospital department, to improve the information exchange and feedback, and to further involve care providers in PhV system, improving their professionalism.

Introduzione

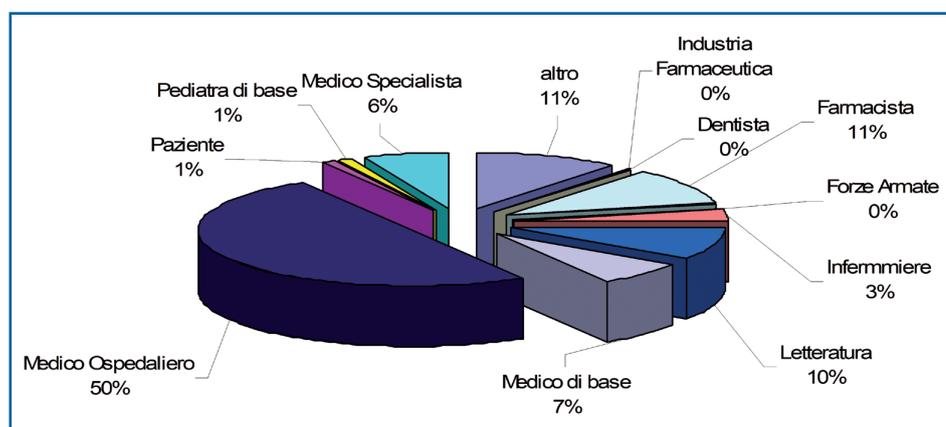
La Farmacovigilanza (FV) è definita dall'organizzazione mondiale della sanità (WHO) come la scienza e le attività concernenti l'identificazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli eventi avversi o di qualunque altro problema relativo all'uso dei farmaci [1].

Da AIFA, la FV è definita come il complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione [2]. La FV valuta il profilo di sicurezza dei farmaci dopo l'immissione in commercio e durante il loro impiego nella pratica medica quotidiana. In questo contesto, la segnalazione della sospetta reazione avversa da farmaco (ADR) si pone come strumento di verifica continua dei dati di sicurezza relativi ai farmaci e di monitoraggio del loro impiego razionale e sicuro.

Un'attenta analisi delle segnalazioni, sulla base della loro gravità e probabilità di correlazione causa/effetto, permette di riconoscere i rischi correlati alla malattia iatrogena, costituendo, per tutti gli operatori sanitari, uno stimolo culturale prezioso all'uso corretto ed attento dei farmaci. Le informazioni sulla sicurezza di qualsiasi prodotto medicinale, sia esso un farmaco o un vaccino, non sono mai esaustive al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, poichè l'esposizione dei pazienti al medicinale negli studi clinici è numericamente limitata, coinvolge solo soggetti qualitativamente selezionati e non tutte le categorie di potenziali utenti. È inoltre importante sottolineare che la FV, riconosciuto come rilevante il suo contributo in materia di salute pubblica, può avere ed ha anche un impatto positivo sul contenimento dei costi sanitari. Infatti, conoscere le possibili reazioni avverse ai farmaci e le possibili interazioni in condizioni di politerapia è essenziale per prevenirle e/o trattarle tempestivamente e correttamente, nonché per promuovere l'uso sicuro ed appropriato dei farmaci.

I dati sulla sicurezza dei farmaci sono derivati da fonti diverse (segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, i rapporti presentati dalle case farmaceutiche), il più importante dei quali è rappresentato dalla segnalazione spontanea delle reazioni avverse che coinvolge operatori sanitari e cittadini. In Italia, le segnalazioni di sospette ADR sono inviate al Responsabile di Farmacovigilanza locale (RLF) di competenza delle strutture sanitarie, di cui è fornito l'elenco all'interno del sito internet AIFA - Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il valore aggiunto della RNF si concretizza nel collegamento operativo con la rete europea, il database "Eudravigilance", che raccoglie i dati relativi alle ADR segnalate a livello di ogni nazione europea. Le ADR possono dar luogo tempestivamente a segnali di allarme che, una volta approfonditi con accuratezza dagli organi competenti (Centri Regionali di Farmacovigilanza - AIFA - EMA), sono in grado di fornire nuove informazioni, utili per affrontare la terapia in modo più sicuro o per porre in atto tutte le misure necessarie a garantire la sicurezza del paziente (ritiro dal commercio del farmaco, *black box*, *warning letter*, ecc.). Pertanto, lo scopo principale della segnalazione di una reazione avversa non è solo monitorare il farmaco sotto l'aspetto della sicurezza d'uso in terapia, ma anche

Figura 1
Segnalazioni di ADR
per fonte inserite
in RNF nel 2011 in Italia
(N=23.734)
(dati estratti da RNF - AIFA)



“imparare” e “condividere” tutte le informazioni raccolte in materia, in modo che altri possano evitare, prima che si verifichi nuovamente, l'evento avverso sperimentato già da qualcuno. Proprio con l'obiettivo di accrescere le informazioni disponibili, in termini di qualità e quantità, e di promuovere un uso sicuro dei farmaci, l'AIFA sostiene, tra l'altro, programmi di FV attiva e studi clinici finalizzati alla caratterizzazione del profilo di sicurezza dei farmaci nella pratica medica reale.

Dati relativi alla sicurezza dei farmaci possono essere raccolti da fonti diverse (**Figura 1**): segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi clinici, letteratura scientifica, rapporti presentati da società farmaceutiche, medici (medici ospedalieri: 50%), infermieri, farmacisti, ecc.

La mancata segnalazione di ADR

Una volta inserita in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), la segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco viene associata al Responsabile di FV della struttura/ospedale nel quale la segnalazione di ADR è stata fatta ed inserita in RNF; in questo modo, pertanto, è possibile monitorare l'attività dei RLF in termini di numero di segnalazioni effettuate.

Nel periodo compreso tra il 2004 e il 2008 un certo numero di RLF non ha mai inserito alcuna segnalazione nella RNF; in particolare, nei 5 anni considerati l'8% (n=29) dei RLF non ha inserito alcuna segnalazione, mentre nel 2008 questa percentuale corrisponde al 17,5% (n=65) [3].

La scarsa propensione dei medici italiani a segnalare le reazioni avverse da farmaci, raccolte ed osservate tra i loro pazienti, ha diverse ragioni: la percezione di un'eccessiva burocratizzazione del sistema, la mancanza di un'adeguata formazione-informazione in materia rivolta agli operatori sanitari, la mancanza di feed-back in merito ai segnali generati (spesso i medici non sanno e si interrogano sul destino delle loro segnalazioni: se sono state ricevute, esaminate, valutate interessanti o no, se ci sono state altre segnalazioni dello stesso tipo, ecc.), la carenza di personale sanitario nelle strutture/ospedali, la difficile o poco efficace organizzazione del lavoro. Non è da sottovalutare il timore dei medici di segnalare un evento avverso grave, che temono possa essere fonte di ritorsioni medico-legali. A volte, più semplicemente, il medico, a causa dell'importante carico di lavoro, dimentica di fare la segnalazione, forse anche perché non del tutto certo della rilevanza del suo contributo.

L'efficienza dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR si fonda sui presupposti che:

- un evento avverso che si verifica in un paziente in trattamento con uno o più farmaci possa essere riconosciuto come tale;
- possa essere sospettata l'esistenza di un rapporto causale tra insorgenza dell'evento e assunzione di un farmaco;
- l'evento venga segnalato [4].

È ben noto che la mancata segnalazione rappresenta il limite principale dei sistemi di segnalazioni spontanee di reazioni avverse. Sebbene il grado di sotto-segnalazione vari ampiamente a seconda delle stime, è certo che il numero di ADR segnalate costituiscono una piccola percentuale del numero totale di reazioni avverse che si verificano. William Inman, il fondatore del sistema inglese di segnalazione spontanea, già nel 1986 [5] aveva identificato alcune motivazioni personali potenzialmente implicate nella decisione di non segnalare un'ADR. Egli definì quelle motivazioni come i 'sette peccati mortali' dei medici (**Tabella 1**). Sebbene ricerche successive ne abbiano talora messo in dubbio l'effettiva rilevanza, la loro descrizione ha tuttavia avuto l'indubbio merito di porre l'attenzione sull'atteggiamento da parte dei medici nei confronti dei sistemi di segnalazione come fattore fondamentale nel determinare l'efficienza dei sistemi medesimi. È stato in tal modo fornito l'impulso per la realizzazione di indagini di opinione condotte presso i medici, con l'obiettivo di identificare le ragioni della sottosegnalazione e le possibili contromisure da adottare. I risultati ottenuti in genere indicano come principali fattori implicati nella sottosegnalazione problemi quali la mancanza del modulo di segnalazione, la mancanza di un centro di riferimento cui indirizzare le segnalazioni, la mancanza di informazioni su come segnalare, la mancanza di tempo per segnalare. Sebbene questi fattori rappresentino l'espressione di opinioni soggettive e sia pertanto difficile quantificarne l'effettivo peso nel determinare

Tabella 1 I “sette peccati mortali” dei medici secondo William Inman, come causa di sottosegnalazione delle ADR (vengono riportati i termini inglesi, in quanto alcuni dei corrispondenti vocaboli italiani possono avere significati non completamente coincidenti)

COMPLACENCY	L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci 'sicuri'
FEAR	Timore di essere coinvolti il cause legali
GUILT	Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto
AMBITION	Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale
IGNORANCE	Ignoranza delle procedure per la segnalazione
DIFFIDENCE	Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati
LETHARGY	Un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc.

fenomeni di sottosegnalazione, tuttavia essi ben si prestano ad essere oggetto di interventi mirati per la promozione della segnalazione, essendo in massima parte dipendenti dalle modalità organizzative ed operative dei sistemi di Farmacovigilanza.

Sono state poi identificate, in particolare in Italia, le carenze operative che possono contribuire alla sotto-segnalazione, tra cui la difficoltà di interpretazione del modulo di segnalazione, la difficoltà nel procurarsi il modulo stesso, la scarsa conoscenza delle regole e delle procedure per la segnalazione, la mancanza di tempo, ecc.

Ma perché il medico possa inviare una segnalazione di ADR è necessario che egli ponga una diagnosi in questa direzione e che tenga conto della possibilità che la situazione che si trova ad affrontare sia una patologia iatrogena. La diagnosi di ADR richiede un approccio diagnostico completo e dettagliato; in questo contesto il continuo aggiornamento è di fondamentale importanza, dal momento che il successo di una corretta diagnosi differenziale è strettamente legato alla conoscenza della farmacologia e delle ultime informazioni sui farmaci in commercio, peraltro entrambe in continua evoluzione. Purtroppo, gli operatori sanitari non sempre hanno accesso ad adeguati strumenti di informazione e discussione che permettano una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed una prescrizione più attenta ed appropriata.

Nel nostro paese, la causa più importante di *under-reporting* è certamente una mancanza di carattere “culturale”.

Sebbene sia comunemente condivisa l'opinione che medico e farmacista abbiano un ruolo fondamentale nell'avviare il percorso della FV, è anche vero che il curriculum formativo offerto dalle università spesso non fornisce tra le materie insegnate gli strumenti per la trattazione e la discussione dei principi e delle questioni attinenti alla FV. Solo recentemente la FV è stata inclusa nei piani di studio dei farmacisti.

La realtà della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Durante gli anni 2005-2011 la segnalazione di reazioni avverse da farmaco inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dalla Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo è aumentata in modo significativo sia per l'impulso fornito dai progetti di FV attiva che hanno preso avvio nel giugno 2009, sia grazie all'impegno della Struttura Complessa (S.C.) Farmacia nella promozione di eventi formativi volti ad accrescere la cultura del FV e nella costruzione all'interno di un sito web intranet della Fondazione di uno spazio dedicato ricco di informazioni ed approfondimenti sulla FV dell'ospedale intranet (**Figura 2**).

A partire dal 2009, sono stati organizzati dal Responsabile di Farmacovigilanza della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo alcuni brevi incontri formativi con diversi dipartimenti dell'ospedale ed annualmente un evento di formativo accreditato (ECM) durante il quale sono state prese in considerazione non solo le tematiche strettamente inerenti la diagnosi di ADR e la farmacologia clinica correlata alle reazioni avverse da farmaci, ma anche quelle relative alla compilazione ed all'invio del modulo di segnalazione ministeriale.

Questo approccio ha dato buoni risultati, anche se nel corso dell'anno 2011 è emerso un punto debole del sistema attualmente in vigore: l'interruzione dei finanziamenti ai progetti di FV attiva e la conseguente mancanza di operatori sanitari dedicati ha portato

Figura 2
ADR segnalate nella
Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo, 2005-2011.
(dati estratti da RNF - AIFA)

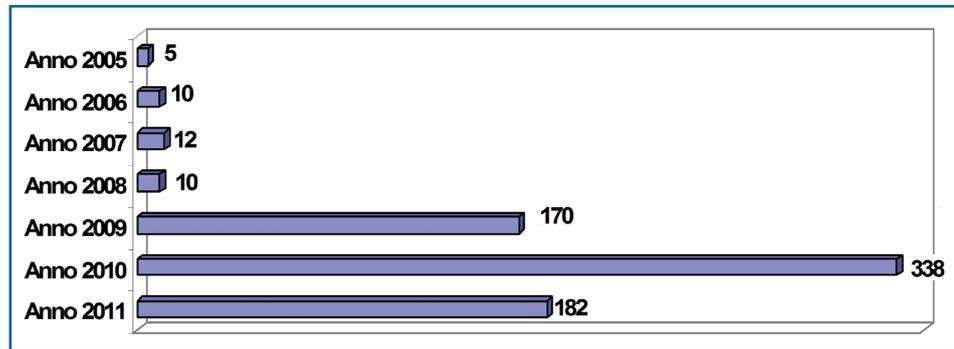


Figura 3
Segnalazioni ADR
della Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
per progetto - Anno 2011.
(dati estratti dai database
dei progetti di FV attiva
e da RNF - AIFA)

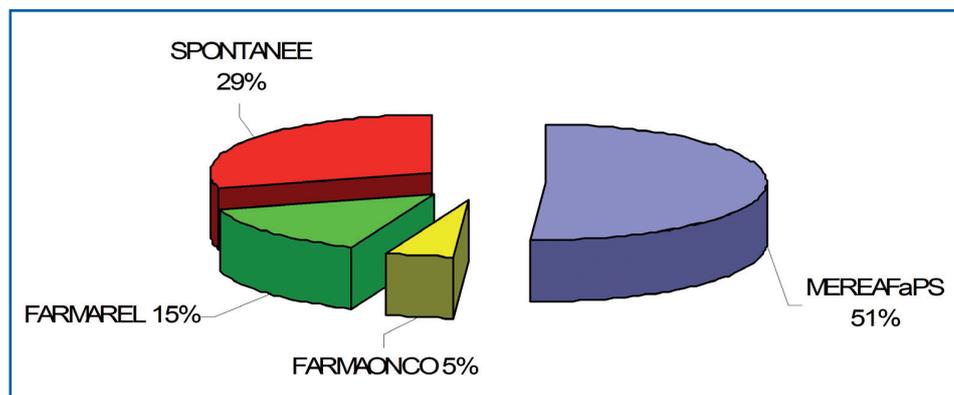
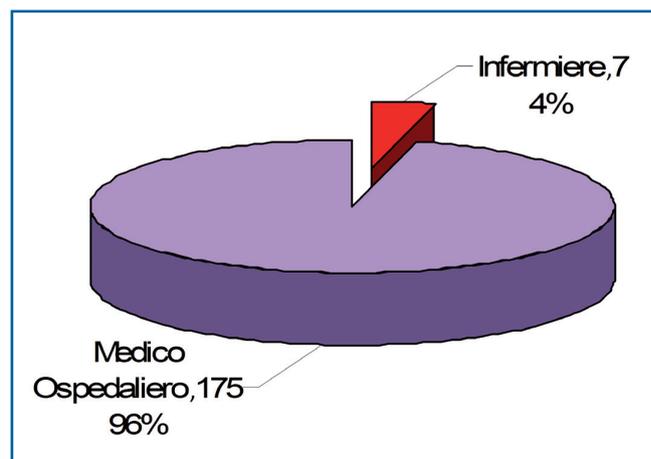


Figura 4
Segnalazioni ADR
nella Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
per fonte - Anno 2011
(dati estratti da RNF -
AIFA)



ad un netto calo del numero di segnalazioni di ADR (da 338 per l'anno 2010 a 182 nell'anno 2011) (**Figura 2**). Così, anche se il numero di segnalazioni è notevolmente aumentato rispetto all'anno 2005, nonostante gli sforzi fatti, la maggior parte delle reazioni avverse segnalate proviene ancora da progetti di FV attiva (71%) ed è firmato in quasi tutti i casi da medici, solo raramente dagli infermieri (**Figura 3 e 4**).

Ciò posto, è quindi sembrato importante ed irrinunciabile capire in tempo che tipo di problemi potevano essere all'origine di questi risultati. Per tali ragioni ci siamo interrogati sulle cause della sotto-segnalazione e abbiamo cercato di comprenderne i principali motivi in Italia, così da poter "costruire" un questionario da sottoporre al personale sanitario che mettesse in evidenza i problemi relativi alla sotto-segnalazione nella Fondazione.

Scopo

Lo scopo del progetto di tesi era quello di evidenziare, mediante un questionario somministrato al personale sanitario della Fondazione, i difetti del sistema di FV in atto

presso la Fondazione stessa, al fine di identificare le aree di azione e di promuovere interventi correttivi mirati.

Abbiamo voluto verificare in dettaglio:

1. la presenza di lacune culturali;
2. l'interesse per la FV ed efficacia dei corsi di formazione effettuati;
3. la presenza di problemi organizzativi e gestionali e una possibile inefficacia dei principali provvedimenti messi in atto per trasmettere al meglio le informazioni in materia di FV.

Materiali e metodi

Il questionario è stato progettato sulla base di precedenti esperienze che è stato possibile trovare in letteratura [6-9] ed in risposta alle questioni sollevate durante l'anno 2011 sul rilevamento di ADR, allo scopo di ottenere informazioni sul background culturale degli operatori sanitari, sulle loro conoscenze in materia di sistema di segnalazione delle ADR, nonché sull'atteggiamento e le abitudini di segnalazione di ADR, con attenzione ai fattori che ne hanno incoraggiato e scoraggiato il *reporting*.

Abbiamo scelto di non chiedere l'identità né il reparto di provenienza agli intervistati, per non creare in qualcuno il timore di essere riconosciuto e non scoraggiarlo a rispondere sinceramente.

Per queste ragioni il questionario, che si compone di 11 domande, è completamente anonimo e le informazioni, così ottenute, sono affidabili.

Il questionario è suddiviso in tre sezioni:

1. aspetti relativi al background culturale (4 domande),
2. fattori connessi alla natura delle ADR e alle loro modalità di presentazione (3 domande),
3. aspetti organizzativi e gestionali propri del sistema di Farmacovigilanza (4 domande).

Tutte le domande sono a risposta chiusa e non è stato permesso assegnare più di una risposta per ogni domanda (Allegato A); non abbiamo pertanto tenuto conto delle risposte multiple.

Il questionario è stato pre-testato in collaborazione con alcuni medici ed infermieri, così da poter somministrare via e-mail la versione, opportunamente modificata, alla popolazione target composta da medici, studenti specializzandi, infermieri e ostetriche della Fondazione, a cui è stato chiesto di restituirlo entro due settimane via fax o in busta chiusa. Il questionario è stato inviato via e-mail insieme ad una lettera esplicativa.

Le informazioni sono state registrate e analizzate utilizzando il foglio di lavoro di Microsoft Excel (Microsoft Office 2007).

Risultati e discussione

Il questionario è stato somministrato a tutta la popolazione dei medici, studenti specializzandi, infermieri e ostetriche della Fondazione. Un totale di 281 (16,4%) questionari sono stati restituiti, tra cui n 54 (10,8%) questionari da parte dei medici, n 13 (6,5%) questionari dagli studenti specializzandi, n 206 (19,3%) questionari da parte degli infermieri e n 8 (18,6%) questionari dagli ostetrici (**Tabella 2**).

La sezione A è stata pensata per investigare i temi relativi al background culturale degli intervistati (**Tabella 3**) e include quattro domande, di cui la prima rivolta ad individuare la professione degli intervistati. Le restanti tre domande avevano lo scopo

Tabella 2 Percentuali di intervistati per professione (fonte: Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo).

Professione	N. Questionari inviati	N. Questionari ritornati	% di rispondenti
Ostetrica	43	8	18,6
Infermiere	1069	206	19,3
Medico	499	54	10,8
Studente Specializzando	200	13	6,5

Tabella 3 Sezione A - Aspetti relativi al background culturale.

	Medico (N. 54)	Studente specializzando (N. 13)	Infermiere (N. 206)	Ostetrica (N. 8)
DOMANDA N. 2 - Hai partecipato a corsi di formazione ECM in Farmacovigilanza, esterni alla Fondazione Policlinico San Matteo, negli anni 2010-2011?				
A. Sì, ho partecipato ad almeno un corso	7,4% (4)	0,0% (0)	7,8% (16)	87,5% (7)
B. Sì, ho partecipato a 2 o più corsi	0,0% (0)	0,0% (0)	4,4% (9)	0,0% (0)
C. no, non ho partecipato a nessun corso	90,7% (49)	100,0% (13)	87,9% (181)	12,5% (1)
DOMANDA N. 3 - Hai partecipato ad un corso di formazione ECM in Farmacovigilanza della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, negli anni 2010-2011?				
A. Sì, ho partecipato e l'ho trovato interessante ed utile	9,3% (5)	0,0% (0)	13,1% (27)	0,0% (0)
B. Sì, ho partecipato, ma non l'ho trovato interessante né utile	1,9% (1)	0,0% (0)	1,9% (4)	0,0% (0)
C. no, non ho partecipato	88,9% (48)	100,0% (13)	84,5% (174)	100,0% (8)

di valutare la preparazione in materia di FV delle diverse categorie professionali degli intervistati; in merito alla frequenza di corsi di formazione in FV (domande n. 2 e n. 3) ci siamo limitati agli ultimi due anni, perché è in questo periodo (2010) che sono stati organizzati i primi corsi. Abbiamo infatti ritenuto interessante verificare la correlazione tra frequenza e livello di preparazione, ma soprattutto abbiamo voluto confrontare l'interesse suscitato da altri corsi (organizzati al di fuori della Fondazione) e la conseguente formazione rispetto ai risultati ottenuti con i nostri corsi.

Come mostrato dalla **Tabella 3**, la maggior parte degli intervistati non ha frequentato alcun corso di formazione in FV, fatta eccezione per la categoria delle ostetriche che hanno partecipato (7 su 8) a corsi di formazione organizzati al di fuori della Fondazione. Alcuni medici (9,3%) ed infermieri (13,1%) hanno, invece, preso parte ai corsi organizzati dalla S.C. Farmacia all'interno della Fondazione e si sono dichiarati soddisfatti. È stato deludente verificare che gli studenti specializzandi intervistati non hanno seguito alcun corso, sebbene tutti ritengano che sia utile partecipare ed organizzare brevi incontri formativi in ogni reparto. Negli anni 2010 e 2011, sono stati organizzati due eventi formativi accreditati come corsi ECM e diversi brevi briefing nei reparti che più necessitavano di aggiornamento, per tipo di assistenza, basso numero di reporting, o perché aderenti ad un progetto di FV attiva (es. Pronto Soccorso o medicina generale, ecc)

La sezione B esplora i fattori connessi alla natura delle ADR e alle loro modalità di presentazione (**Tabella 4**). Rispondendo alla prima domanda gli intervistati rivelano una buona e positiva opinione della FV, che è percepita dal 75,5% dei medici come parte della normale pratica medica al fine di ridefinire il profilo rischio/beneficio del farmaco. Sorprendente il dato emergente dalla risposta delle ostetriche, le quali hanno seguito corsi di formazione in FV (al di fuori della Fondazione), ma percepiscono comunque la FV come un insieme di procedure burocratiche. Questo sembra suggerire che i corsi di formazione frequentati abbiano fallito la loro missione. In ogni caso, il 69,2% degli infermieri ritiene che la FV sia una fase importante dello sviluppo di un farmaco, fondamentale per definirne il profilo di sicurezza, così come il 22,6% dei medici.

Al di là di ogni possibile supposizione, abbiamo voluto capire come viene vissuto dagli operatori sanitari intervistati il dovere di segnalare le ADR e se lo considerino un'azione corretta ed utile. Circa la domanda n.1 è bene precisare che le risposte B e C non sono in conflitto, ma abbiamo richiesto di scegliere comunque una sola risposta al fine di mettere in evidenza e riconoscere una diversa percezione della FV nonché l'aspetto prevalente per l'intervistato, in modo da comprendere meglio come impostare i futuri corsi di formazione. Sulla base di questa precisazione è evidente che nell'analisi di questa sezione si dovrebbe mettere insieme i risultati delle risposte B. e C. nel momento in cui si desidera guardare a queste in modo più in generale; il dato complessivo è positivo ed evidenzia il buon lavoro fatto nei corsi di formazione e nei brevi incontri formativi di reparto.

Per comprendere se fosse chiaro agli operatori sanitari cosa segnalare come ADR, abbiamo formulato un apposito quesito (domanda n. 2) che richiedeva di scegliere tra tre opzioni (una sola corretta): la maggior parte di loro ha risposto correttamente, specialmente infermieri (56,3%) e studenti specializzandi (86,6%); nessuno ha rispo-

Tabella 4 Sezione B - Fattori connessi alla natura delle ADR e alle loro modalità di presentazione.

	Medico (N.54)	Studente specializzando (N. 13)	Infermiere (N. 206)	Ostetrica (N. 8)
DOMANDA N. 1 - Secondo Te la FV è:				
A. Costituita da un insieme di adempimenti burocratici che prevedono la compilazione di alcuni moduli relativi a possibili effetti indesiderati correlati all'assunzione di farmaci	3,8% (2)	0,0% (0)	34,0% (70)	62,5% (5)
B. Una importante fase dello sviluppo del farmaco fondamentale per la definizione del suo profilo di sicurezza	22,6% (12)	69,2% (9)	49,5% (102)	37,5% (3)
C. Una parte della normale attività medica volta a ridefinire il profilo rischio beneficio del farmaco	75,5% (40)	30,8% (4)	16,0% (33)	0,0% (0)
DOMANDA N. 2 - Devi segnalare:				
A. Tutte le ADRs	41,5% (22)	15,4% (2)	35,0% (72)	50,0% (4)
B. Solo le reazioni avverse gravi e inattese	7,5% (4)	0,0% (0)	7,8% (16)	0,0% (0)
C. Le sospette reazioni avverse gravi o inattese di farmaci di cui vengo a conoscenza nell'ambito della mia attività e tutte le reazioni avverse gravi o non, attese o non, per tutti i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (vaccini, farmaci di nuova immissione in commercio da due anni, farmaci con nuove indicazioni terapeutiche da due anni)	52,8% (28)	84,6% (11)	56,3% (116)	50,0% (4)
D. Non ho l'obbligo di segnalare alcuna reazione avversa a farmaco	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
DOMANDA N. 3 - Personalmente non ritieni sia necessario/utile segnalare reazioni avverse:				
A. Di scarsa rilevanza clinica o non gravi	28,3% (15)	7,7% (1)	12,1% (25)	0,0% (0)
B. Per le quali sussista incertezza sul rapporto causale con l'assunzione di un farmaco;	28,3% (15)	53,8% (7)	37,9% (78)	75,0% (6)
C. Che siano già note in quanto descritte in precedenza	43,4% (23)	38,5% (5)	48,1% (99)	25,0% (2)

sto che non c'è obbligo di segnalare le reazioni avverse, rivelando come il dovere di segnalare sia noto ai più.

Dalla terza domanda emergono alcuni dati significativi sul concetto di "sospetto"; infatti una (buona) parte degli intervistati ritiene di dover segnalare solo le ADR per le quali è certo il rapporto di causa/effetto con l'assunzione del farmaco: questa è una delle più forti resistenze culturali tra quelle incontrate nella nostra esperienza.

La sezione C (**Tabella 5**) è dedicata agli aspetti organizzativi e gestionali propri del sistema di Farmacovigilanza. L'obiettivo di questa sezione è mettere in evidenza i principali problemi che ostacolano la segnalazione. Significative da questo punto di vista le risposte alla prima domanda da cui emerge che quasi la metà degli intervistati ha dovuto superare diversi ostacoli, anche quando aveva già deciso di segnalare una ADR. In questo caso abbiamo potuto verificare la veridicità di alcune ipotesi formulate da William Inman; come emerge dalle percentuali riportate in **tabella 5**, molte segnalazioni non raggiungono il responsabile di FV in quanto il personale dichiara di non avere tempo a sufficienza (o non ritiene la segnalazione prioritaria rispetto ad altre attività?) per compilare il modulo di segnalazione (**Tabella 1**).

La S.C. Farmacia, nella persona del Responsabile di FV ed i suoi collaboratori, ha investito tempo ed energie per consolidare i rapporti ed il dialogo con i singoli reparti e creare un clima di collaborazione reciproca, per queste ragioni abbiamo voluto verificare che ognuno sia stato raggiunto dalle informazioni e dai servizi offerti.

Dall'analisi dei dati risulta che molti, specialmente tra gli infermieri, non sono a conoscenza dei servizi di sostegno alla segnalazione delle ADR offerto dal Responsabile della FV, e per questo motivo non li hanno mai usati. Invece, i medici sembrano avere più familiarità con il Responsabile di FV, sebbene solo il 26% di loro abbia utilizzato i servizi offerti; non va meglio se guardiamo agli infermieri che solo per il 4,4% hanno contattato e utilizzato i servizi di FV.

Un'altra importante iniziativa, per promuovere la cultura della Farmacovigilanza e per fornire un accesso semplice ed immediato a informazioni di qualità, è stata quella di creare ed implementare la sezione dedicata alla FV all'interno del sito intranet della S.C. Farmacia. La percentuale degli operatori che conoscono ed utilizzano il sito web non è così alta come speravamo, ma è comunque buona, perché il 37,7% dei medici e il 22,8% degli infermieri hanno utilizzato le informazioni fornite dal sito web con soddisfazione. Quasi tutte le ostetriche conoscono il sito e lo apprezzano (75%).

Tabella 5 Sezione C - aspetti organizzativi e gestionali propri del sistema di farmacovigilanza.

	Medico (N. 54)	Studente specializzando (N. 13)	Infermiere (N. 206)	Ostetrica (N. 8)
DOMANDA N. 1 - Talvolta pur volendo segnalare una sospetta reazione avversa a farmaco sei in difficoltà perché:				
A. Non so dove trovare il modulo per la segnalazione	9,4% (5)	30,8% (4)	17,5% (36)	0,0% (0)
B. Non sono certo di come compilare il modulo di segnalazione	18,9% (10)	0,0% (0)	20,9% (43)	37,5% (3)
C. Non so a chi inviare il modulo di segnalazione	1,9% (1)	0,0% (0)	3,9% (8)	12,5% (1)
D. Non ho tempo a sufficienza per compilare il modulo di segnalazione	13,2% (7)	38,5% (5)	8,3% (17)	25,0% (2)
E. Nessuna delle precedenti	54,7% (29)	30,8% (4)	41,3% (85)	25,0% (2)
DOMANDA N. 2 - Sei a conoscenza che all'interno della Fondazione Policlinico San Matteo è presente un Responsabile di Farmacovigilanza:				
A. Sì, ne conosco il nome e/o la struttura di appartenenza	58,5% (31)	7,7% (1)	30,1% (62)	12,5% (1)
B. No, non ne sono a conoscenza	11,3% (6)	23,1% (3)	19,4% (40)	0,0% (0)
C. Sì, ma non ne conosco il nome e/o la S.C. di appartenenza	30,2% (16)	69,2% (9)	50,5% (104)	87,5% (7)
DOMANDA N. 3 - Sei al corrente dell'attività di informazione e di supporto alla compilazione del modulo di segnalazione offerti dal Responsabile di Farmacovigilanza?				
A. No	32,1% (17)	61,5% (8)	50,5% (104)	25,0% (2)
B. Sì, ma non ho mai contattato il Responsabile di Farmacovigilanza per usufruirne	41,5% (22)	38,5% (5)	45,1% (93)	75,0% (6)
C. Sì e ne ho usufruito	26,4% (14)	0,0% (0)	4,4% (9)	0,0% (0)
DOMANDA N. 4 - Sei a conoscenza che sulla rete intranet alla voce "Farmacia" è presente una sezione dedicata alla Farmacovigilanza?				
A. No	17,0% (9)	92,3% (12)	32,5% (67)	12,5% (1)
B. Sì, ma non l'ho mai visitato	45,3% (24)	7,7% (1)	43,2% (89)	12,5% (1)
C. Sì, l'ho visitato per aver maggior informazioni in materia e l'ho trovato utile	37,7% (20)	0,0% (0)	22,8% (47)	75,0% (6)
D. Sì, l'ho visitato per aver maggior informazioni in materia e non è stato utile	0,0% (0)	0,0% (0)	0,5% (1)	0,0% (0)

Conclusioni

Affinchè i medici segnalino sospette reazioni avverse a farmaco propriamente e con continuità, è necessario che essi tengano sempre in considerazione nel processo diagnostico, tra le altre, anche la causa iatrogena; ciò richiede un processo di diagnosi differenziale accurata e completa. A questo scopo è fondamentale un aggiornamento professionale continuo, dal momento che tale attività è strettamente legata all'adeguata conoscenza della farmacologia e delle informazioni relative ai farmaci in commercio che sono in continua evoluzione. Gli operatori sanitari non sempre hanno accesso ad adeguati strumenti di informazione e discussione che permettano una corretta valutazione del rapporto rischio/beneficio e una prescrizione più attenta ed appropriata. La capacità di interagire con colleghi ed esperti in farmacologia clinica e l'aumentata sensibilità ai temi di farmacovigilanza (FV) incrementano l'attenzione di medico e farmacista di fronte a queste problematiche in generale e per ciò che concerne un più razionale uso dei farmaci.

Nel nostro paese, la causa più importante di *under-reporting* è certamente da attribuire ad una mancanza di carattere "culturale". Sebbene sia comunemente condivisa l'opinione che medico e farmacista abbiano un ruolo fondamentale nell'avviare il percorso della FV, è anche vero che il curriculum formativo offerto dalle Università spesso non fornisce tra le materie insegnate gli strumenti per la trattazione e la discussione dei principi e delle questioni attinenti alla FV. Solo recentemente questa materia è stata inclusa nei piani di studio dei farmacisti.

Il principio su cui l'insegnamento della FV dovrebbe basarsi è il riconoscimento della malattia iatrogena come patologia che ha socialmente la stessa importanza di altre ben più note e altrettanto rilevanti quali ipertensione, diabete, obesità, epilessia, ecc. Come tutte le altre patologie essa richiede una diagnosi clinica differenziale. Per identificare la patologia iatrogena si rende quindi necessario un approccio fisio-patologico e clinico che coinvolga non solo il farmacologo, il cui compito sarà quello di illustrare i farmaci e i meccanismi che possono scatenare le reazioni avverse, ma anche il clinico

medico, che sarà chiamato ad insegnare le metodologie per diagnosticare una reazione avversa da farmaco, indicando anche l'eventuale terapia per curarla.

Considerazioni analoghe valgono anche per la formazione post-laurea e le scuole di specializzazione, dove gli aspetti culturali dovrebbero essere integrati con quelli operativi.

Per tutte queste ragioni abbiamo ritenuto importante tentare di modificare le abitudini e il modo di pensare alla FV sfruttando al nostro meglio gli strumenti forniti dai progetti di FV attiva, che sono certamente una risorsa preziosa, ma non inesauribile. Ed ancora abbiamo tentato di trovare le corrette modalità d'azione e raggiungere il maggior numero di operatori sanitari con il nostro messaggio. I corsi di formazione, la creazione del sito dedicato al FV, il supporto offerto per la compilazione del modulo e le informazioni relative alla farmacologia sembrano dare buoni risultati, ma siamo consapevoli che ancora molto può esser fatto.

Sulla base di queste premesse, si comprende bene come la responsabilità del singolo medico o infermiere, ecc. che non segnala sia in realtà limitata. Ciò è tanto più vero se si considera la spesso totale mancanza di una informazione di ritorno al segnalatore, che possa consentire una interazione (ovvero uno scambio bidirezionale delle informazioni) tra chi segnala e l'organo preposto a ricevere questa segnalazione (servizio di Farmacovigilanza dell'ASL, Ospedale, etc.). Ciò fa sì che il medico o l'infermiere, una volta inviata la scheda di segnalazione, non riceva alcun tipo di risposta o di informazione di ritorno. Occorrerà una forte motivazione perchè questi operatori sanitari continuino a inviare le loro segnalazioni di ADR mantenendo in vita un rapporto pressoché unidirezionale, con tutte le limitazioni che ciò necessariamente comporta.

Questa potrebbe essere la base da cui partire per migliorare la situazione nella Fondazione Policlinico San Matteo. Continuerà pertanto il nostro cammino in questa direzione, a sostegno di medici ed altri operatori sanitari in ogni passo che li coinvolga nella FV; impegno che ad oggi sembra dare buoni risultati.

Dall'analisi del questionario abbiamo inoltre appreso che sarà utile organizzare più di un corso di formazione all'anno che coinvolga una rappresentanza di tutti gli operatori sanitari operanti nella Fondazione, ma anche brevi briefing per ogni reparto, ciascuno progettato per soddisfare le esigenze delle professioni che lavorano in ciascuna realtà dipartimentale. Se non ci muovessimo in questa direzione, perderemmo un'occasione di confronto ed arricchimento culturale reciproco con il segnalatore e l'opportunità di educare e di aumentare la consapevolezza e la sensibilità dei medici e degli operatori sanitari in generale di fronte ai problemi di Farmacovigilanza e verso l'uso più razionale ed appropriato dei farmaci.

Prospettive future

Nel corso degli anni la S.C. Farmacia ha attuato diverse strategie per migliorare la comunicazione e la diffusione della cultura della FV tra gli operatori sanitari nella Fondazione. Abbiamo organizzato corsi annuali di formazione accreditati per la Fondazione e brevi incontri in ogni reparto ospedaliero. Abbiamo anche costruito un sito web all'interno dell'area intranet dedicata alla FV, dove si possono trovare informazioni su come compilare e presentare al Responsabile del FV il modulo di segnalazione ministeriale. All'interno del sito web sono inoltre presenti tutte le comunicazioni relative alla FV (già inviate via e-mail agli operatori sanitari), le relazioni annuali di FV della Fondazione, molti link a siti affidabili e pubblicazioni relative alla FV. Inoltre, il sito contiene tutte le informazioni per contattare il Responsabile del FV, al fine di chiedere aiuto o supporto per la compilazione del modulo di segnalazione ministeriale. In caso di necessità, infatti, il Responsabile della FV invia un farmacista preparato in materia direttamente al reparto in qualità di consulente.

Il Responsabile della FV, sulla base dei risultati ottenuti dal questionario, ha discusso con la Direzione della Fondazione le strategie future per migliorare la situazione in materia di FV ed insieme hanno deciso di inserire all'interno degli obiettivi aziendali direzionali anche la FV, chiedendo ad ogni dipartimento di partecipare agli eventi formativi organizzati dalla S.C. Farmacia. Essi hanno inoltre stabilito che la S.C. Farmacia debba garantire un'adeguata offerta formativa in ambito di FV e continuare ad implementare il sito web così come il servizio di informazioni di ritorno ai segnalatori. Infatti le

informazioni di feed-back ai segnalatori devono essere migliorate ed implementate ed a tal fine la S.C. Farmacia sta istruendo i giovani farmacisti borsisti/contrattisti che lavorano nell'ambito della FV a trovare (tramite i database come Micromedex e PubMed) le informazioni e a strutturarle per l'invio ai segnalatori.

Bibliografia

- [1] http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/ (ultimo accesso il 01/03/2012)
- [2] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/home-page-operatore-sanitario?canale=operatore> (ultimo accesso il 01/03/2012)
- [3] L'attività dei responsabili di farmacovigilanza delle strutture sanitarie nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. BIF. 2009; 3:128-131.
- [4] Lucas LM, Colley CA. Recognizing and reporting adverse drug reactions. *Western Journal of Medicine*. 1992; 156: 172-5.
- [5] Inman WHW, Weber JCP. The United Kingdom. In: *Monitoring for Drug Safety*. Inman WHW (Ed.). MTP Press, Lancaster, 1986; 13-47.
- [6] Izham P MM, Mishra P. Evaluation of the knowledge, attitude and practices on adverse drug reactions and pharmacovigilance among healthcare professionals in a Nepalese hospital: A preliminary study. *Internet J Pharmacol*. 2008; 6: 1.
- [7] Ramesh M, Parthasarathi G. Adverse drug reactions reporting: attitudes and perceptions of medical practitioners. *Asian J Pharm Clin Res*. 2009; 2: 10-4.
- [8] Ghosh S, Ali S, Chhabra L, Prasad C, Gupta A. Investigation of attitudes and perception of medical practitioners on adverse drug reaction reporting – a pilot study. *T Ph Res*. 2010; 3: 1-9.
- [9] Leone R, Conforti A, Moretti U, Guglielmo L, Velo GP. Indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza. *SIMG Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale*. 1996; 1: 18-21.



Fibrosi sistemica nefrogenica e mezzi di contrasto a base di gadolinio

Rossana Rella, Stefano Bonato

Bayer HealthCare, Milano

PAROLE CHIAVE

Gadolinium contrast agent
Gadopentate dimeglumine
Nephrogenic Fibrosis
Systemic

Abstract

Objective: The aim of present study is to focus attention on gadopentate dimeglumine (Magnevist®), the first medium contrast agent approved in Europe which is used for cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) and general MRI of the body. Furthermore, objective of the present work was its possible associations with the development of Nephrogenic Systemic Fibrosis Syndrome (NSF) in patients with kidney failure.

Methods: For the aim of the present study we take into account following databases: Bayer Pharmacovigilance databases, Health Authorities and website on NSF. The overall literature available on NSF together with the paper published on the Italian Nephrogenic Fibrosis Systemic (NSF) case, were taken into evaluation.

Results: Ninety-nine cases of NSF related to Magnevist were reported. Of these, 34 reports were assessed as possibly related to the administration of Magnevist. 64 of the 99 have been assessed as unclassifiable and 1 has been assessed as unlikely.

Conclusion: Data analysis support the hypothesis that Gadolinium-based contrast agents may trigger NSF in patients with Chronic Kidney Disease (CKD), mainly in the presence of metabolic, pharmacological and inflammatory predisposing conditions. It's clear that the role of Pharmacovigilance has been critical to detect NSF, and consequently the measures to be taken safeguard patients and foster the rational use of such contrast media.

Introduzione

Mezzi di contrasto

L'importanza della risonanza magnetica (MRI) come modalità diagnostica è dimostrata sia dall'incremento del numero di procedure eseguite che dalla varietà di mezzi di contrasto che si sono resi disponibili per questa metodica, la quale rappresenta un caposaldo della moderna tecnologia di diagnostica per immagini in quanto permette l'esplorazione cerebrale, midollare, cardiaca e di altri distretti anatomici con un livello di dettaglio mai raggiunto finora.

Proprietà chimico-fisiche

I mezzi di contrasto (MdC) a base di gadolinio, un metallo raro di origine estrattiva, sono stati autorizzati per la prima volta nell'Unione Europea nel 1980. Sono sette le tipologie di mezzi di contrasto a base di gadolinio commercializzate in tutto il mondo (**Tabella 1**) [1].

Corrispondenza: Rossana Rella, e-mail: rossanarella@yahoo.it

Tabella 1 Mezzi di contrasto a base di gadolinio.

Nome commerciale	Principio attivo	Struttura chimica	Carica ionica	Via di eliminazione	Casi di FSN
Omniscan®	gadodiamide	Lineare	Non ionico	Renale	Si
OptiMARK®	gadoversetamide	Lineare	Non ionico	Renale	Si
Magnevist®	gadopentetato dimeglumina	Lineare	Ionico	Renale	Si
MultiHance®	gadobenato dimeglumina	Lineare	Ionico	Renale-Biliare	Si
Primovist®	acido gadoxetico , sale disodico	Lineare	Ionico	Renale-Biliare	No
Vasovist®	gadofosveset trisodico	Lineare	Ionico	Renale-Biliare	No
ProHance®	gadoteridolo	Ciclico	Non ionico	Renale	No
Gadovist®	gadobutrolo	Ciclico	Non ionico	Renale	No
Dotarem®	gadoterato meglumina	Ciclico	Ionico	Renale	No

Il primo agente ad essere sviluppato, il gadopentetato dimegluminico (Magnevist®), ha una struttura lineare e ionica, seguito dal Dotarem®, che ha una struttura ciclica, e successivamente dal ProHance® e dall'Omniscan®, agenti non ionici rispettivamente con struttura ciclica e lineare [1, 2].

Questi composti vengono somministrati per via endovenosa e sono eliminati immutati attraverso la filtrazione glomerulare passiva. Dopo la somministrazione, i mezzi di contrasto a base di gadolinio si distribuiscono all'interno degli spazi extracellulari accessibili, con un'emivita di distribuzione di circa 10 minuti. Sono tipicamente eliminati per via renale, con un'emivita di eliminazione di circa 90 minuti nei pazienti con funzionalità renale normale. In quelli con ridotta funzionalità renale, l'emivita di eliminazione si prolunga per diverse ore in base al grado d'insufficienza renale [4, 5]. Queste sostanze sono in grado di modificare la loro condizione magnetica in presenza di un campo magnetico esterno e influenzare positivamente il campo magnetico locale e pertanto i tempi di rilassamento. Vengono utilizzati per migliorare la qualità dell'immagine e quindi l'accuratezza dell'osservazione [3]. In particolare esse determinano l'accorciamento del T1 con *enhancement* positivo dei tessuti nei quali diffondono. Lo ione gadolinio libero è altamente tossico e per annullare tale effetto, senza modificarne sostanzialmente le proprietà paramagnetiche per gli scambi energetici alla base delle modificazioni dei tempi di rilassamento T1 e T2, vengono utilizzati chelanti in grado di legare lo ione e garantire la stabilità della molecola evitandone il rilascio in forma libera. In base alla struttura del chelante si distinguono:

- **chelati macrociclici**, in cui il gadolinio è legato in cavità pre-definite del ligando;
- **chelati lineari**, a loro volta suddivisi in base alla loro carica (ionici o non ionici).

Tempi di Rilassamento

Due importanti informazioni che si ottengono dalla MRI sono legate ai cosiddetti tempi di rilassamento T1 e T2. Per misurare queste quantità il materiale in esame viene eccitato a radiofrequenza per un breve tempo, quindi l'eccitazione viene spenta e si lascia che il sistema ritorni spontaneamente alle condizioni di equilibrio iniziali. T1, il valore del cosiddetto "tempo di rilassamento spin-reticolo" del campione in esame, è una misura del tempo richiesto ai protoni per tornare alle condizioni di equilibrio iniziali. La velocità del T1 dipende da numerosi fattori, tra cui l'intensità del campo magnetico (cresce all'aumentare di questo) e le dimensioni delle molecole. Il T2 o tempo di rilassamento trasversale (spin-spin) è una misura del tempo impiegato dallo spin dei protoni per desincronizzarsi. L'efficienza del T2 dipende da vari fattori, come ad esempio le dimensioni delle molecole: più la molecola è piccola più lungo sarà il tempo di desincronizzazione; grosse molecole hanno T2 più brevi. I valori di T1 e T2 dipendono dalle proprietà elettromagnetiche dell'ambiente nel quale sono immersi i protoni; essi possono fornire informazioni che riguardano i composti chimici cui i protoni appartengono e che si trovano nelle sue immediate vicinanze.

La differenza fondamentale tra i chelati lineari e quelli macrociclici è la cinetica di complessazione e decomplessazione [6,7]. È stato dimostrato, infatti, che i ligandi macrociclici hanno un meccanismo più lento di decomplessazione e di trasmetallazione e sono di conseguenza caratterizzati da una maggiore stabilità. La trasmetallazione è considerata come la causa principale *in vivo* della dissociazione del gadolinio, specialmente da chelati lineari, e dello scambio con metalli ionici quali zinco (Zn^{2+}), rame (Cu^{2+}) e calcio (Ca^{2+}). Tutto questo causa il rilascio di gadolinio tossico dai chelati e la diminuzione di ioni metallici endogeni con conseguente eliminazione come complessi idrofili per via renale. La stabilità dei chelati contenenti gadolinio dovrebbe quindi includere la stabilità termodinamica e quella cinetica [3].

Se un chelato contenente gadolinio ha un'alta stabilità termodinamica e bassa stabilità cinetica, la trasmetallazione con gli ioni endogeni metallici come Zn^{2+} , Cu^{2+} e Ca^{2+} nel plasma può essere il risultato del rilascio di ione gadolinio libero con conseguente deposito nei tessuti organici.

Tossicità del gadolinio

Il gadolinio (Z 64, M 157.25) appartiene al gruppo dei lantanidi nella tavola periodica degli elementi. Il più comune stato di ossidazione del gadolinio è il 3+ nel quale i 3 elettroni esterni vengono persi, quindi non vi sono orbitali elettronici disponibili per un legame covalente. Il raggio ionico del Gd^{3+} (107.8 pm) è vicino a quello del Ca^{2+} (114 pm) che è un bloccante inorganico di molti canali voltaggio-dipendenti sia a concentrazioni nano che micro molar. Di conseguenza il Gd^{3+} inibisce quei processi fisiologici che dipendono dagli influssi di ioni Ca^{2+} , come la contrazione della muscolatura liscia, scheletrica e cardiaca, la trasmissione degli impulsi nervosi, la coagulazione, etc. Il gadolinio inibisce l'attività di alcuni enzimi e ha una spiccata proprietà di deprimere il sistema reticolo-endoteliale [8].

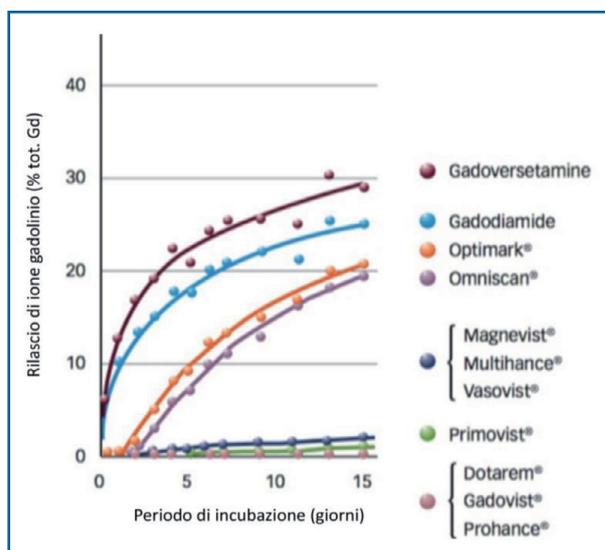
In un recente studio sulla stabilità dei MdC a base di gadolinio, i rapporti di dissociazione degli ioni Gd^{3+} sono stati determinati incubando i composti di gadolinio in un siero umano per 15 giorni a 1 mmol/L, in condizioni fisiologiche (pH 7,4, 37°C) [9]. I risultati hanno dimostrato che i chelati del gadolinio lineari non ionici sono meno stabili, con maggior propensione a rilasciare lo ione Gd^{3+} nel siero umano, seguiti dai composti lineari ionici ed infine dai composti macrociclici (Figura 1).

Da notare che il rilascio di ione gadolinio da parte di composti macrociclici (Dotarem, ProHance e Gadovist) è rimasto sotto il limite di quantificazione rilevabile in tutto il periodo d'incubazione (15 giorni).

La stabilità, la concentrazione e la rilassività dei mezzi di contrasto a base di gadolinio, possono avere un maggiore impatto sull'efficacia clinica. La rilassività descrive l'efficacia della molecola nel determinare un'alterazione locale dei tempi di rilassamento T1 e T2 e, dunque, influenza direttamente la qualità dell'immagine ottenuta

Figura 1

Rilascio di ione gadolinio dai mezzi di contrasto nel corso di 15 giorni di incubazione



[10]. Tale aspetto può determinare la scelta di dosaggi più bassi per ottenere un analogo effetto di *enhancement*. L'acido gadobenico e il gadofosveset, quest'ultimo in particolare per l'elevato legame con le proteine, presentano i valori più elevati di rilassività. Le costanti termodinamiche (costante condizionale K e costante di stabilità cinetica) descrivono l'affinità del chelante per il gadolinio, in sostanza la capacità del chelante di tener legato lo ione gadolinio. La concentrazione locale dei mezzi di contrasto, a sua volta, dipende da un certo numero di fattori intrinseci, fisici e tecnici tra i quali:

- la fisiologia cardiovascolare di particolari individui;
- la regione d'interesse;
- la velocità d'iniezione;
- la dose iniettata;
- la concentrazione del mezzo di contrasto iniettato.

La stabilità può, invece, influenzare la sicurezza del composto, concetto di primaria importanza non solo per i farmaci ma anche per tutti i mezzi di contrasto. In particolare i MdC a base di gadolinio sono estremamente sicuri e non esercitano effetti nefrotossici com'è stato evidenziato con i mezzi di contrasto iodati.

Fibrosi sistemica nefrogenica

Segni e sintomi

La fibrosi sistemica nefrogenica (FSN), precedentemente conosciuta come dermopatia nefrogenica fibrosante, fu descritta la prima volta nel 2000 con il primo caso diagnosticato nel 1977 negli USA [12]. È una patologia sistemica fibrotizzante simile alla sclerodermia, evidenziata a tutt'oggi solo in pazienti con funzione renale gravemente compromessa (nessun caso è stato riportato in pazienti con GFR >60 mL/min- dati ESUR) o pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale o già trapiantati di rene o in attesa di trapianto epatico. Non è stata dimostrata predisposizione razziale né prevalenza per il sesso; l'età dei pazienti è variabile da 8 a 87 anni (età media 46,4).

La patologia è una condizione cutanea idiopatica caratterizzata da ispessimento della cute degli arti e del tronco, che può portare a difficoltà di movimento, contratture ed immobilità, tumefazione delle mani e dei piedi (**Figura 2**); radiograficamente si potrebbe evidenziare calcificazione delle articolazioni a cui si accompagna marcato dolore osseo lombare e costale. Possono essere interessati anche alcuni organi interni come polmoni, fegato, muscoli e cuore. Il quadro sintomatologico della FSN si sviluppa in un arco temporale che va da alcuni giorni a parecchi mesi dall'esposizione al MdC (in alcune casistiche è riportata variare da 2 a 2395 giorni).

I primi sintomi sono rappresentati dalla comparsa sulla cute di larghe aree, a localizzazione spesso simmetrica, a forma di chiazze rosse o brune o di papule. Nel tempo la cute diviene "legnosa" e la pelle assume il classico aspetto a "buccia d'arancia". Le lesioni cutanee possono svilupparsi tra le caviglie e le cosce e successivamente tra il polso e la parte prossimale delle braccia. I pazienti lamentano spesso bruciore, prurito e dolore nelle zone interessate, accompagnati da gonfiore delle mani, dei piedi e lesioni simili a bolle cutanee. In alcuni pazienti si sono manifestate papule o placche di colore giallo a livello peri-oculare.

Le biopsie cutanee mostrano un aumento della numerosità dei fibroblasti, l'alterazione della normale configurazione strutturale dei fasci di collagene e spesso anche un incremento dei depositi di mucina a livello del derma.

Figura 2
Lesioni primarie della FSN



In circa il 5% dei pazienti la malattia ha un decorso molto rapido e progressivo, qualche volta con esito fatale per l'alterazione della normale funzionalità di diversi organi, quali la restrizione ventilatoria, o per l'estrema rigidità dei movimenti, compresi quelli respiratori. Il decesso di alcuni pazienti, invece, è stato causato da patologie renali o cardiache.

In tutti i primi 15 casi di FSN riportati in letteratura (dal 2005 al 2006), i pazienti si erano sottoposti a dialisi renale oppure avevano una funzionalità renale compromessa e l'insorgenza di questa sindrome era risultata associata a difetti della coagulazione, ad eventi trombotici o a recenti interventi vascolari. Nei casi riportati, maschi e femmine erano affetti approssimativamente in egual numero, con insorgenza generalmente durante l'età adulta, sebbene sia stato riportato anche un caso pediatrico [13]. Prima dell'insorgenza di queste lesioni cutanee si era verificata, in alcuni di loro, una notevole variazione di pressione arteriosa di causa ignota. Per molti di questi pazienti, la cute ispessita inibiva significativamente la flessione e l'estensione degli arti, portando spesso a contratture. Circa il 5% dei pazienti dimostrò una rapida progressione del decorso della malattia.

L'eziologia della FSN

L'eziologia della FSN è ancora sconosciuta, ma è molto probabile che sia multifattoriale. Sono state dimostrate condizioni che sono legate con maggior frequenza alla FSN, quali anomalie della coagulazione e trombosi venosa profonda, recente intervento chirurgico (vascolare, revisione di fistola arterovenosa, angioplastica), precedente episodio trombotico (2 settimane prima dell'inizio dei segni cutanei), stato pro-infiammatorio, ipoalbuminemia, proteinuria, anemia, acidosi metabolica, diabete, terapia con eritropoietina, alti valori di ferritina e paratormone (PTH). Comunque il ruolo di possibili co-fattori non è stato, al momento, scientificamente dimostrato. A questi fattori si è aggiunto l'uso recente di composti contenenti gadolinio [14].

Il trattamento della FSN

Per quanto riguarda la terapia, sebbene siano stati tentati numerosi trattamenti, comprese la plasmaferesi, la dialisi, la terapia fotodinamica, i corticosteroidi e la talidomide, su alcuni pazienti o gruppi di pazienti sembrerebbe che soltanto il miglioramento della funzione renale sia in grado di rallentare od arrestare la progressione della malattia. Pertanto, è necessario che i radiologi, i nefrologi e gli altri professionisti del settore, ricevano delle chiare linee guida su come prevenire questa patologia.

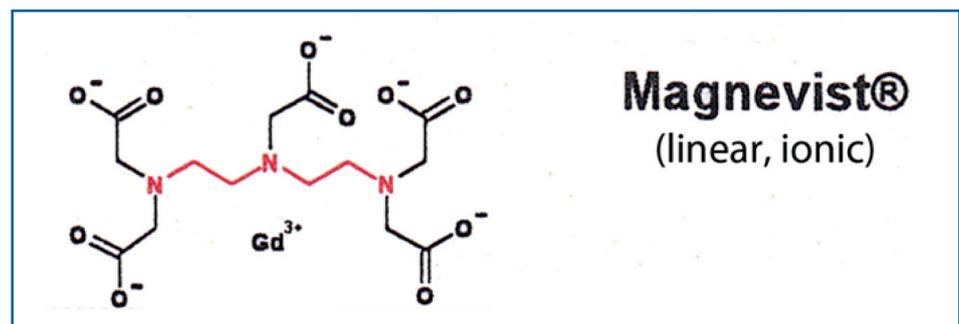
Obiettivi

L'obiettivo di questo studio era quello di focalizzare l'attenzione su uno dei mezzi di contrasto contenente gadolinio, Magnevist®, e sulla sua possibile associazione con lo sviluppo della Fibrosi Sistemica Nefrogenica in pazienti con insufficienza renale. Magnevist® è stato il primo MdC approvato in Europa [15] ed è utilizzato soprattutto per la risonanza magnetica cerebrale e spinale [16].

Metodi

Per l'analisi di questo studio sono stati presi in esame le seguenti banche di dati:

- Bayer: **ARGUS Safety Database**, il sistema globale di raccolta dei dati attualmente



utilizzato in Farmacovigilanza), e il **Local Tracking Database**, un foglio Excel nel quale sono registrate tutte le segnalazioni annuali scaricate dalla RNF.

- *Health Authorities*: le prese di posizione ufficiali del **CHMP** (*Committed for Medicinal Product for Human Use*) e del **PhVWP** (*Pharmacovigilance Working Party*) cioè il gruppo di lavoro europeo per la Farmacovigilanza.
- *Sito web dell'FSN*: www.icnfd.org [17].

L'analisi ha previsto un controllo individuale di ciascuna delle due suddette banche dati mirato ad individuare solo le segnalazioni raccolte aventi come specialità medicinale sospetta Magnevist. Una volta individuati tutti i casi, è stata eseguita una riconciliazione tra i due database così da poter escludere la presenza di duplicati e separare i casi in cui era stata evidenziata una correlazione tra l'insorgenza della FSN e la somministrazione di Magnevist®.

Inoltre è stata presa in esame tutta la letteratura disponibile sulla FSN (dal 2001 al 2006) [12] insieme all'articolo pubblicato sul caso italiano di FSN [18].

Questi casi sono stati studiati al fine di poter delineare al meglio le caratteristiche di ciascun paziente (farmaci concomitanti, patologie concomitanti, etc.).

Risultati e discussione

Provvedimenti regolatori

Inizialmente 20 casi di FSN (maggio 2006) sono stati segnalati dalla Danimarca ed altri 5 casi dall'Australia. A tutti i pazienti era stato somministrato un MdC contenente gadolinio (Omniscan) prima dell'insorgenza di un'importante insufficienza renale [17]. L'Autorità danese ha richiesto, quindi, un aggiornamento dei dati di sicurezza per tutti i mezzi di contrasto contenenti gadolinio con particolare attenzione alla FSN.

Questo problema è stato discusso dal *Pharmacovigilance Working Party* nel gennaio 2007. Durante la discussione si è deciso che tutti i titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.) di Omniscan inviassero una *Dear Healthcare Professional Letter* a radiologi e nefrologi in alcuni Stati membri dell'Unione Europea per informarli su una possibile associazione tra il prodotto e l'insorgenza della FSN.

La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha pubblicato nel giugno 2006 un articolo intitolato "*Gadolinium-containing Contrast agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI): Ominiscan®, OptiMARK®, Magnevist®, ProHance®, e MultiHance®*", che includeva un rapporto dettagliato su tutti gli effetti indesiderati con la richiesta di segnalazione a MedWatch, con particolare attenzione all'insorgenza di FSN in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale dopo MRI con MdC contenenti gadolinio. A dicembre del 2006, l'FDA ha pubblicato degli aggiornamenti sul *Public Health Advisory* in relazione alle possibili associazioni tra risonanza magnetica con mezzi di contrasto contenenti gadolinio e FSN e le *Questions and Answers* sui mezzi di contrasto contenenti gadolinio [19].

A febbraio del 2007, 48 (convalidati) e 40 (sotto osservazione) casi mondiali di FSN sono stati associati alla gadodiamide (Omniscan), 2 possibili casi al gadopentetato dimeglumina (Magnevist®) e nessun caso agli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio. Il PhVWP, revisionando tali dati, ha controindicato l'uso di Omniscan in questa specifica situazione, in quanto il rapporto rischio/beneficio di tale prodotto nei pazienti con grave insufficienza renale è sfavorevole; inoltre, ha raccomandato che il prodotto non deve essere somministrato a quei pazienti che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato.

Modifiche al Foglietto Illustrativo di Magnevist richieste dall'European Health Authorities

Nel maggio 2007, tenendo conto delle segnalazioni, l'FDA ha richiesto a tutti i titolari di AIC del Magnevist® di aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (e il Foglietto Illustrativo) sui rischi connessi di FSN.

A partire da giugno del 2007 Bayer HealthCare ha sottoposto all'FDA il foglietto illustrativo revisionato del Magnevist® con tutte le informazioni in riferimento ai potenziali rischi di FSN in pazienti con:

- insufficienza renale acuta o cronica
- insufficienza renale di qualsiasi gravità causata da una sindrome epato-renale o nel periodo pre-operatorio di trapianto di fegato.

Sono state aggiornate le seguenti sezioni del Foglietto Illustrativo di Magnevist®:

• **Sezione 4.3: Controindicazioni**

L'uso di Magnevist® è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale (GFR <30 mL/min/1,73 m²).

• **Sezione 4.4: Speciali avvertenze e precauzioni d'uso**

Sono stati riportati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (FSN) associati all'uso di Magnevist® e di alcuni altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica (GFR <30 mL/min/1,73 m²).

Quindi, Magnevist non va usato in questi pazienti.

Il rischio per lo sviluppo di FSN nei pazienti con insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/1,73 m²) non è noto, quindi Magnevist® dev'essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con insufficienza renale moderata.

Prima della somministrazione di Magnevist®, tutti i pazienti vanno sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio, con particolare riguardo ai pazienti aventi età superiore ai 65 anni.

• **Sezione 4.8: Effetti indesiderati**

Casi di FSN sono stati riportati con il Magnevist®.

Segnalazioni provenienti dalla Letteratura

I 15 casi riportati in letteratura (8 donne e 7 uomini) con accertata diagnosi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica riguardavano pazienti con età media di 51 anni (con intervallo compreso tra 33 e 66 anni) (**Tabella 2**).

Tutti i pazienti erano affetti da insufficienza renale di diversa entità o da condizioni concomitanti come ipertensione arteriosa, diabete ed arteriopatia coronaria. La FSN ha portato a grave disabilità, contratture, perdita di abilità fisica e deterioramento del quadro clinico in 7 casi. Per 2 dei pazienti con gravi disabilità (pazienti 4-15) è stato riportato il decesso dovuto a polmonite e cachessia per il primo ed infarto cardiaco per il secondo, venti mesi dopo la comparsa dei primi segni di FSN. I restanti 8 pazienti hanno manifestato sintomi più moderati, quali sviluppo di rash cutaneo, cute ispessita, dolore agli arti e gonfiore. In un paziente (paziente 7) si è verificata una remissione spontanea della malattia mentre era sottoposto a regolare emodialisi. Tutti e i 15 pazienti erano stati esposti a risonanza magnetica con Mdc contenenti gadolinio prima

Tabella 2: Report di FSN di 15 pazienti

Paziente	Età e sesso	Condizione Renale	Quadro di FSN	Funzionalità renale	Tempo tra esposizione a Mdc Gd e FSN (gg)
1	38 F	Glomerulo-nefrite	Moderata disabilità	VFGa 7 ml/min	7
2	63 F	Glomerulo-nefrite	Moderata disabilità	HD ^b	2
3	56 M	Ipertensione arteriosa	Grave disabilità	HD	18
4	47 M	Glomerulo-nefrite	Grave disabilità (decesso)	PD ^c	30
5	55 F	Pielonefrite cronica	Grave disabilità	HD	62
6	33 F	Displasia renale	Grave disabilità	HD	25
7	66 M	Glomerulo-nefrite	Remissione completa	VFG 7 ml/min	29
8	51 M	Diabete	Grave disabilità	HD	21
9	57 M	Ipertensione arteriosa	Moderata disabilità	HD	6
10	51 F	Glomerulo-nefrite	Grave disabilità	HD	46
11	47 F	Ipertensione arteriosa	Sintomi minori	VFG 6 ml/min	75
12	38 F	Glomerulo-nefrite	Sintomi minori	VFG 5 ml/min	31
13	50 F	Glomerulo-nefrite	Grave disabilità	VFG 5 ml/min	7
14	64 F	Pielonefrite cronica	Moderata disabilità	HD	2
15	51 F	Malattia policistica renale	Grave disabilità (decesso)	HD	14

^aVFG (Velocità di Filtrazione Glomerulare)

^bHD (Emodialisi)

^cPD (Dialisi Peritoneale)

dell'insorgenza dei sintomi di FSN. Il tempo medio tra l'esposizione a MdC ed i primi segni clinici registrati oscillava tra le 3 e le 4 settimane.

Tutti i pazienti appartenevano a categorie differenti di trattamento, al momento dell'esposizione al gadolinio: pazienti in regolare emodialisi (n=9), pazienti in dialisi peritoneale (n=1) e pazienti in trattamento conservativo (n=5). Due pazienti (pazienti 1 e 11) erano stati sottoposti a trapianto renale.

Segnalazioni spontanee di FSN associati a Magnevist®

L'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse al Magnevist® ricevute fino al 2010 ha confermato un profilo positivo, a favore del beneficio.

Dall'agosto del 2007, Bayer e le sue affiliate hanno ricevuto e valutato 99 casi di pazienti che hanno sviluppato FSN dopo la somministrazione di Magnevist® (**Tabella 3**). 81 di queste provenivano dagli USA, 2 dal Canada e 16 dall'Europa.

Il tempo che intercorreva tra la somministrazione dei MdC e la manifestazione dei segni e dei sintomi dell'FSN andava da diversi giorni a diversi anni.

In termini di valutazione del nesso di casualità (**Tabella 4**), 34 dei 99 casi sono stati valutati come "possibilmente" correlati alla somministrazione di Magnevist®; 64 casi sono stati ritenuti "inclassificabili", un solo caso è stato valutato come "improbabile". A supporto di tale valutazione sono state considerate sia la biopsia cutanea che l'esame istopatologico.

I 34 casi di FSN considerati come possibilmente associati alla somministrazione di Magnevist® riguardavano pazienti di età compresa tra i 30 e gli 80 anni (età media 59 anni):

- 30 pazienti erano in dialisi nel periodo di somministrazione di Magnevist® (26 in emodialisi e 4 in dialisi peritoneale);
- 1 paziente era affetto da insufficienza renale cronica (GFR <30 mL/min) e aveva iniziato la dialisi dopo la somministrazione di Magnevist®;
- 2 pazienti erano affetti da insufficienza renale acuta;

Tabella 3 Casi di FSN associati a Magnevist®

Anno di insorgenza dell'FSN	Report di FSN associati con la somministrazione di Magnevist®
2001 e anni precedenti	Non documentati
2002	10
2003	9
2004	16
2005	16
2006	21
2007	3
non riportato	24
99 in totale	

Tabella 4 Casi di FSN valutati come "possibilmente" associati a Magnevist®

Anno di insorgenza dell'FSN	Report di FSN associati con la somministrazione di Magnevist®
2001 e anni precedenti	Non documentati
2002	4
2003	3
2004	8
2005	7
2006	9
2007	3
non riportato	-
34 in totale	

- 1 paziente con insufficienza renale aveva iniziato l'emodialisi 5 giorni dopo la somministrazione di Magnevist®.

Tutti i casi di reazioni avverse associate all'uso di MdC contenenti gadolinio (Magnevist, Gadovist, Primovist e Vasovist) vengono continuamente raccolti e valutati. Inoltre, Bayer HealthCare ha informato la comunità medica circa il rischio di FSN mediante diversi canali di comunicazione e continuerà a mantenerla aggiornata attraverso i siti web e altri canali concordati, a seconda dei casi, con l'autorità sanitaria competente.

Provvedimenti successivi

Sulla base delle informazioni raccolte, nel dicembre 2007, il *Scientific Advisory Group (SAG) for Diagnostics* del CHMP ha confermato che il rischio di FSN è associato alla stabilità ed alle specifiche proprietà dei differenti mezzi di contrasto.

Il SAG, al fine di armonizzare le informazioni per i MdC contenenti gadolinio, **ha definito che il rischio può essere suddiviso in tre categorie principali** in base alla probabilità di sviluppare la FSN:

- **Basso rischio:** Chelati macrociclici - Dotarem®, ProHance®, Gadovist®
- **Medio rischio:** Chelati lineari ionici - Primovist®, MultiHance®
- **Alto rischio:** a) Chelati lineari non ionici - Omniscan® e OptiMARK®
b) Chelati lineari ionici - Magnevist®

A novembre 2009, il CHMP ha adottato un suo parere definitivo confermando la categorizzazione dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio in tre categorie di rischio e armonizzando i testi dei foglietti illustrativi, allineandoli alle tre classi di rischio [20]:

- I MdC Gd³⁺ ad alto rischio sono controindicati in pazienti con insufficienza renale grave e nel periodo pre-operatorio del trapianto di fegato.
- I MdC Gd³⁺ ad alto rischio sono controindicati nei neonati.
- I MdC Gd³⁺ ad alto rischio devono essere limitati alla dose standard e il tempo che intercorre tra due iniezioni non può essere inferiore a 7 giorni in pazienti con insufficienza renale grave e neonati.
- I MdC Gd³⁺ a basso e medio rischio devono essere limitati alla dose standard e non possono essere eseguite iniezioni ripetute prima di 7 giorni in pazienti con insufficienza renale grave, nel periodo pre-operatorio del trapianto di fegato e nei neonati.

Il primo caso italiano di FSN

Il 29 febbraio del 2008, Bayer HealthCare ha ricevuto una segnalazione relativa ad una donna di 66 anni in emodialisi per insufficienza renale cronica allo stadio terminale, affetta anche da ipotiroidismo, iperparatiroidismo secondario ed arteriopatia occlusiva per la quale era stata sottoposta ad angiografia degli arti inferiori con MdC nel febbraio 2007 [18].

Un mese dopo, aveva cominciato a lamentarsi di progressiva e dolorosa rigidità distale degli arti inferiori, che in seguito si è estesa a quelli superiori ed al tronco.

Al momento della segnalazione, la paziente lamentava ancora dolore diffuso e mobilità limitata causata da una grave rigidità muscolare.

La valutazione della biopsia di tessuto muscolare ha dimostrato tracce di gadolinio.

Questo caso ha supportato l'ipotesi che i MdC contenenti gadolinio possono provocare FSN in pazienti con insufficienza renale cronica soprattutto in presenza di condizioni metaboliche, farmacologiche ed infiammatorie predisponenti.

Conclusioni

Emerge chiaramente come gli agenti di contrasto a base di gadolinio abbiano dimostrato un possibile legame con la comparsa di una malattia gravemente invalidante, in particolari situazioni cliniche, in primis l'insufficienza renale grave con il possibile concorso di una serie di co-fattori.

L'allarmismo degli anni 2006-2007 è in effetti rientrato come conseguenza delle misure preventive ormai universalmente adottate grazie anche alle periodiche segnalazioni ed alle raccomandazioni volute delle Autorità Regolatorie.

A tal proposito si ritiene importante porre l'attenzione su alcuni aspetti che riguardano esclusivamente i pazienti ad alto rischio (VFG <30 mL/min, dializzati o che hanno subito o che sono in lista per trapianto di fegato), per i quali è necessario:

1. giustificare l'adozione della procedura, con attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio;
2. impiegare i MdC a medio e basso rischio così come classificati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA);
3. impiegare la dose minima di agenti di contrasto, compatibilmente con l'esigenza clinica e diagnostica;
4. evitare l'uso *off-label* dei MdC a base Gd;
5. far trascorrere un idoneo intervallo temporale tra una procedura con Gd ed un'altra. Risulta quindi evidente anche in questo caso come il ruolo della Farmacovigilanza sia stato fondamentale per individuare una rarissima sindrome come la FSN e per averne colto i relativi segnali d'allarme. Ciò ha determinato un profondo cambiamento non solo nell'impiego di questi agenti di contrasto ma anche nell'inquadramento clinico-laboratoristico ed anamnestico dei pazienti candidati a questa procedura.

Bibliografia

- [1] Runge VM. Safety of approved MR for intravenous infection. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 12: 205-13.
- [2] Kirchin MA, Runge VM. Contrast Agents for magnetic resonance imaging:safety update. *Top Magn Reson Imaging*. 2003; 14: 426-35.
- [3] Idée JM, Port M, Raynal I, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006; 20: 563-76.
- [4] Muroff LR. MRI contrast: current agents and issue. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 1: 15-24.
- [5] Bellin MF, Van der Molen AJ. Extracellular Gadolinium based contrast media. *Eur J Radiolog*. 2008; 150-67.
- [6] Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agent: structure, dynamics and application. *Chem Rev*. 2000; 99: 2293-352.
- [7] Kumar K. Macrocyclic Polyamino Carboxylate complex of Gd as Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Alloys and Compound*. 1997; 249: 163-72.
- [8] Pałasz A, Czekaj P. Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. *Acta Biochim Pol*. 2000; 47: 1107-14.
- [9] Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ. Stability of Gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol*. 2008; 43:817-828.
- [10] Oksendal AN, Hals PA. Biodistribution and toxicity of HR imaging contrast media. *Academic Radiology*. 1993; 3: 157-65.
- [11] Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis, A population study examining the relationship of disease development to Gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:264-267.
- [12] <http://www.icnldr.org>, ultimo accesso il 27 febbraio 2012.
- [13] Cowper SE, Robins HS, Steinberg HM. Scleromyxedema like cutaneous disease in renal dialysis patient. *Lancet*. 2000; 365: 1000-1.
- [14] Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15:785-790.
- [15] Summary of product characteristic: Magnevist.
- [16] http://www.fda.gov/eder/drug/infosheets/HCP/gcca_200705.htm ultimo accesso il 27 febbraio 2012.
- [17] <http://www.mhra.gov.uk>, 25-2-2012, ultimo accesso il 27 febbraio 2012.
- [18] Bainotti S, Rota E, Bertrero M, Tamburrini O, Balducci A, Formica M. Nephrogenic systemic fibrosis: the first Italian gadolinium-proven case. *Clin Nephrol*. 2008; 70: 514-7.
- [19] Baert AL, Knauth M. Contrast Media. Safety Issues and Esur Guidelines. Thomsen HS, Webb JAW eds. Springer, 2006
- [20] Co-Rapporteur's assessment report on the MAH responses to the list of questions circulated on 2009. Doc. Ref. EMEA/727399/2009 - EMEA/H/A-31/1097