

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Riduzione dei costi delle prescrizioni antibiotiche attraverso l'implementazione di Linee Guida

Piovani D, Clavenna A, Sequi M, et al.

Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing Guideline recommendations

J Clin Pharm Therapeut, pubblicato on line il 24 aprile 2013

RIASSUNTO

Introduzione

Gli antibiotici sono i farmaci più prescritti nei bambini, soprattutto in età prescolare, e rappresentano circa il 54% della spesa farmaceutica ambulatoriale pediatrica. Esistono importanti differenze nelle prescrizioni di antibiotici sia negli adulti che nei bambini, a livello nazionale e internazionale. I bambini italiani hanno 3 volte di più prescrizioni di antibiotici rispetto ai bambini olandesi e 4 volte di più rispetto ai bambini inglesi. Le cefalosporine sono ampiamente prescritte in Italia, sia negli adulti che nei bambini, mentre sono raramente utilizzate in altri Paesi come la Danimarca e l'Olanda. L'amoxicillina è ovunque considerata l'antibiotico di prima linea per le malattie infettive più comuni in età pediatrica. In Italia, l'amoxicillina rappresenta circa un quinto delle prescrizioni pediatriche di antibiotici, mentre in Canada e nei Paesi Bassi rappresenta la metà.

Un elevato tasso di prescrizione e una scelta inappropriata di antibiotici possono generare costi ingiustificati per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Ciò può essere dovuto sia al tasso più alto di prescrizioni, che aumenta la spesa globale, che alla differenza di costi, spesso notevoli, tra antibiotici. Possono concorrere a questo aspetto i costi indiretti imputabili allo sviluppo di ceppi resistenti (ancora scarsamente definiti) e gli effetti indesiderati.

Interventi a scopo informativo, incentrati su un uso più razionale degli antibiotici, possono modificare questo trend. Questo è stato documentato anche in Italia, in particolare attraverso una iniziativa che ha coinvolto un gruppo di pediatri (gruppo PeFAB, Pediatri di Famiglia dell'Area Briantea) che era stata inclusa in un programma educativo, attivo dal 2004, volto a far rispettare le linee guida internazionali sul trattamento antibiotico delle infezioni respiratorie nella pratica clinica.

In questo contesto, è stato condotto uno studio per valutare l'impatto economico di un miglioramento del profilo di prescrizione degli antibiotici in Lombardia, sia a livello dell'intera regione che delle singole ASL.

Metodi

La fonte dei dati è rappresentata dal database di prescrizione regionale (anno 2008) per i bambini con età <14 anni. La media della spesa complessiva per ogni confezione e pro capite è stata calcolata per ogni principio attivo preso in considerazione nello studio e per ciascuna ASL.

Una stima della possibile riduzione dei costi è stata elaborata utilizzando, come riferimento, il profilo di prescrizione del gruppo PeFAB (*reference group of paediatricians*, RGP), i cui dati sono stati estrapolati all'intera popolazione pediatrica lombarda e confrontati con quelli reali ottenuti dall'analisi dei database delle prescrizioni della regione. I tassi di ospedalizzazione per le infezioni respiratorie acute (*acute respiratory infections*, ARI) e per le corrispettive complicanze severe sono stati valutati a livello regionale e nel gruppo di bambini seguiti dai pediatri di riferimento.

Risultati

590.940 bambini hanno ricevuto un totale di 1.337.236 prescrizioni di antibiotici. La media del tasso di prevalenza era del 46,3%. L'antibiotico maggiormente prescritto era amoxicillina/acido clavulanico (40,2% delle prescrizioni e 52,7% dei bambini trattati). Amoxicillina era maggiormente prescritta in 2 delle 15 ASL (35% di bambini trattati a livello regionale). Il numero medio di confezioni per 100 bambini residenti era 139 per i 10 antibiotici più prescritti, da 1,2 (cefuroxima) a 55 (amoxicillina/acido clavulanico).

Nel 2008, 52.468 bambini sono stati seguiti dai 58 pediatri appartenenti all'RGP. 23.817 (45,1%) di questi bambini hanno ricevuto un totale di 52.155 prescrizioni di antibiotici. Quasi i due terzi (59,9%) dei bambini trattati hanno ricevuto amoxicillina. Considerando i 10 antibiotici maggiormente prescritti, il numero medio di confezioni per 100 bambini residenti era 142 e la media per ogni antibiotico variava da 0,6 (cefuroxima) a 70 (amoxicillina).

La spesa complessiva per antibiotici nella popolazione presa in esame era di 18,6 milioni di euro e i 10 antibiotici maggiormente prescritti rappresentavano circa il 97% di questo importo. A livello regionale, la spesa stimata per i 10 antibiotici più utilizzati variava dai 217.759 € per cefuroxima ai 6.076.040 € per amoxicillina/acido clavulanico. Il costo medio per confezione era compreso tra 2,75 € per l'amoxicillina a 24,94 € per claritromicina (media generale 14,17 €). Nel gruppo di riferimento RGP la spesa complessiva per antibiotici è stata di 614.000 €. I primi 10 antibiotici rappresentavano il 98% di questo importo. La spesa per i 10 antibiotici più utilizzati variava dai 2.827 € per cefuroxima

ai 156.390 € per amoxicillina/acido clavulanico. Il costo medio per ogni confezione era compreso tra 2,73 € per amoxicillina e 24,74 € per claritromicina (media generale 11,70 €).

La stima della riduzione dei costi rivela una possibile diminuzione della spesa per antibiotici di circa 3,6 milioni di euro (-19,5%) nella regione Lombardia. È stata osservata un'ampia variabilità tra le diverse ASL (da -33,3% a +9,2% di differenza). Il tasso di ospedalizzazione non era diverso quando si confrontava il gruppo di bambini seguiti dai pediatri appartenenti al gruppo RGP al resto della popolazione in studio, ma il tasso di ospedalizzazione per ARI era più bassa nel gruppo di riferimento ($\chi^2=16,4$; $p<0,001$).

Discussione

Il tasso di prevalenza di antibiotici nella regione Lombardia non era superiore a quello osservato nella popolazione seguita dal RGP. Al contrario, il profilo qualitativo delle prescrizioni era molto diverso: i pediatri RGP hanno prescritto amoxicillina più frequentemente rispetto a colleghi delle ASL, dove l'antibiotico più prescritto era amoxicillina/acido clavulanico per 13 su 15 ASL.

La preferenza di quest'ultimo farmaco è dovuta principalmente al timore di infezioni causate da batteri che producono beta-lattamasi e allo schema di somministrazione (due volte al giorno per amoxicillina/acido clavulanico e tre volte per amoxicillina). Ciò però è ingiustificato nel caso di faringotonsillite, la condizione più frequente correlata all'uso di antibiotici nei bambini in Italia e per cui le linee guida raccomandano uno schema di somministrazione due volte al giorno per entrambi i farmaci, mentre per l'otite media, un'altra malattia infantile frequente, lo schema di somministrazione è di tre volte al giorno per entrambi amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico. Inoltre gli RGP prescrivevano penicilline più frequentemente dei trattamenti di seconda linea (macrolidi e cefalosporine).

Poiché l'RGP copre un'area abbastanza rappresentativa della regione Lombardia, non si attendevano differenze rilevanti riguardo l'epidemiologia delle malattie infettive più comuni tra i bambini seguiti dal gruppo di riferimento e tra quelli seguiti in Lombardia. Il profilo prescrittivo adottato dall'RGP non ha peggiorato il tasso di ospedalizzazione, anzi il tasso di ricovero per ARI era leggermente inferiore rispetto al resto della popolazione in studio, suggerendo forse un esito più efficace dell'uso di antibiotici.

Questo è il primo studio italiano che ha valutato i costi relativi a un profilo specifico di prescrizione, già presente nel contesto reale, ipotizzando la sua applicazione su una vasta popolazione infantile ambulatoriale della stessa area geografica. I risultati mostrano che, migliorando l'appropriatezza prescrittiva, è possibile ridurre di circa un quinto i costi associati alle prescrizioni di antibiotici ai bambini ambulatoriali della regione Lombardia. Il basso tasso di ospedalizzazioni per ARI suggerisce che il profilo adottato produce un beneficio anche sulla salute

dei bambini. La letteratura documenta che nel contesto ambulatoriale il profilo di prescrizione degli antibiotici nei bambini in Italia è molto eterogeneo e che le regioni meridionali hanno un tasso di prevalenza più elevato rispetto alla regione Lombardia e un utilizzo maggiore di antibiotici di seconda scelta, che sono anche i più costosi. Pertanto, se le analisi venissero estese al resto del Paese, i risparmi ipotizzati sarebbero sensibilmente superiori.

Va notato che il gruppo di pediatri di riferimento RGP ha raggiunto il pattern di prescrizione evidenziato in questo studio tramite una auto-formazione e una discussione condivisa sulle linee guida internazionali. Anche l'RGP risulta eterogeneo e non tutti i pediatri in questo gruppo hanno ottenuto lo stesso profilo 'virtuoso' di prescrizione. La fattibilità di ridurre la spesa dell'importo stimato in proiezione è in gran parte dipendente dalla variazione dei pattern prescrittivi di tutti i medici che si occupano di pazienti in età pediatrica nella regione. Questo è, a sua volta, ottenibile mediante una maggiore aderenza alle raccomandazioni delle linee guida internazionali per le malattie pediatriche più comuni nei bambini e un conseguente uso maggiore di amoxicillina, che ha il rapporto costo-efficacia più favorevole nella maggioranza dei casi. Interventi educativi basati su incontri tra i medici prescrittori, durante i quali vengono discusse le linee guida per specifiche malattie pediatriche, potrebbero contribuire a migliorare la pratica clinica. Un punto chiave di questi interventi è che siano tenuti in considerazione anche il contesto locale e le differenze già riconosciute.

Prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta e farmaci psicotropi

Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA

QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications

Psychosomatics 2013; 54: 1-13

RIASSUNTO

Introduzione

Il prolungamento dell'intervallo QT è un fattore di rischio noto per l'insorgenza di torsione di punta (TdP), sebbene la relazione tra prolungamento del QT e la TdP sia complessa. I pazienti visitati in strutture mediche o psichiatriche possono presentare molteplici fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e per la TdP, e, soprattutto, molti farmaci psicotropi sono stati collegati ad allungamento di questo intervallo cardiaco.

Nella presente review è stato approfondito il rapporto tra farmaci psicotropi e prolungamento dell'intervallo QT, con un focus specifico sugli antidepressivi e gli antipsicotici.

Fattori di rischio per QTc prolungato e torsione di punta

Nel tracciato dell'elettrocardiogramma (ECG), l'intervallo QT riflette il tempo che intercorre dall'inizio della depolarizzazione ventricolare alla fine della ripolarizzazione. La depolarizzazione ventricolare origina dal rapido afflusso di ioni sodio nei cardiomiociti; la successiva ripolarizzazione del ventricolo è dovuta principalmente a un flusso di potassio verso l'esterno, attraverso due correnti di rettificazione ritardate (rapida e lenta, IKr e IKs). Il blocco di una delle due correnti può prolungare il potenziale d'azione e quindi allungare l'intervallo QT. Poiché questo intervallo è inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca, viene in genere corretto per questa variabile (QTc).

La TdP, una forma di tachicardia ventricolare polimorfa che si verifica nel contesto di un intervallo QTc prolungato, è un'aritmia maligna, spesso asintomatica ma associata a sincope e morte improvvisa.

La sindrome del QT lungo (LQTS), una delle più comuni sindromi aritmiche genetiche, può essere causata da centinaia di mutazioni in 10 geni identificati, anche se le mutazioni in tre geni rappresentano la maggioranza dei casi.

Oltre alle cause genetiche, sono stati identificati numerosi altri fattori di rischio per la TdP, molti dei quali sono anche fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc.

I farmaci sono tra le principali cause di prolungamento del QTc. Si stima che fino al 3% di tutte le prescrizioni riguardino farmaci potenzialmente in grado di prolungare il QTc. Negli ultimi dieci anni, infatti, la causa più comune di ritiro post-marketing o di limitazione d'uso di farmaci è stata l'induzione di prolungamento dell'intervallo QTc. Alcuni farmaci non cardiovascolari che sono stati ritirati dal mercato provocano un aumento del QTc di soli 5-10 ms. La maggior parte dei farmaci che prolungano l'intervallo QTc bloccano il canale IKr e possono indurre morte improvvisa da TdP in adulti precedentemente sani.

In **tabella 1** è riportato un elenco di farmaci che sono stati associati a un prolungamento dell'intervallo QTc.

Le interazioni farmacologiche possono portare a TdP sia attraverso un'interazione di tipo farmacodinamico, in cui l'effetto cumulativo dei due agenti che prolungano il QTc pone il paziente a rischio, o attraverso una interazione di tipo farmacocinetico, solitamente mediata dall'inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 e in cui un farmaco riduce la clearance di un secondo farmaco che ha proprietà di prolungamento del QTc.

Antidepressivi e intervallo QTc

Evidenze emerse negli ultimi dieci anni hanno suggerito che alcuni SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*), in particolare citalopram, possono avere un effetto negativo prevedibile sul QTc. Questa evidenza è culminata nella raccomandazione da parte della FDA americana nell'agosto 2011 di limitare la dose massima giornaliera di citalopram a 40 mg (20 mg nei pazienti con insufficienza epatica o in quelli con più di 60 anni), a causa dell'aumentato rischio di prolungamento del QTc alle dosi più elevate, e nella controindicazione del suo uso in pazienti con la sindrome del QT lungo. Indicazioni meno restrittive nel marzo 2012 hanno declassato citalopram da "controindicato" a "non raccomandato" per i pazienti con LQTS congenita e raccomandato la sospensione di citalopram in tutti i pazienti con un intervallo QTc maggiore di 500 ms. Nessuna raccomandazione correlata al QTc è stata emessa per gli altri SSRI.

Tutti gli antidepressivi triciclici (TCA) causano il prolungamento dell'intervallo QTc attraverso il blocco dei ca-

Tabella 1 Farmaci non psichiatrici associati a un prolungamento del QTc.

Antiaritmici	Antibiotici	Antifungini	Altri farmaci
Classe I	Macrolidi	Fluconazolo	Tamoxifene
Chinidine	Eritromicina	Ketoconazolo	Vandetanib
Disopiramide	Claritromicina	Altri antibiotici	Furosemide
Procainamide	Azitromicina	Pentamidina	Terfenadina*
Classe III	Chinoloni	Antimalarici	Cisapride*
Sotalolo	Levofloxacina	Clorochina	Metadone
Amiodarone	Moxifloxacina	Alofantrina	
Dofetilide			

*ritirati per TdP

Tabella 2 Stratificazione del rischio di prolungamento del QTc per i farmaci antipsicotici più comunemente usati.

	Associazione con il prolungamento del QTc	Associazione con la Torsione di Punta
Alto rischio		
Tioridazina	+++	+++
Aloperidolo (ev)	+++	+++
Ziprasidone	+++	+
Rischio moderato		
Flufenazina	++	—
Aloperidolo (os/im)	++	++
Iloperidone	++	—
Paliperidone	++	—
Risperidone	+	+
Basso rischio		
Asenapina	+	—
Lurasidone	+	—
Olanzapina	+	+
Quetiapina	+	+
Rischio minimo		
Aripiprazolo	—	—

ev = via endovenosa; os = via orale; im = via intramuscolare.

nali del sodio (portando all'allargamento del QRS) nonché il blocco dei canali del calcio, meccanismi distinti da quelli degli SSRI. I TCA generalmente comportano un rischio significativo di aritmia ventricolare solo nei pazienti con preesistente patologia cardiaca, compresa la malattia di conduzione intraventricolare o cardiopatia ischemica. Tuttavia, come altri farmaci che prolungano il QTc, i TCA bloccano anche IKr. Una revisione sistematica del 2004 ha evidenziato 13 casi di TdP con TCA, nei quali erano più frequentemente coinvolti amitriptilina e maprotilina, mentre clomipramina sembra essere associata con il prolungamento dell'intervallo QTc meno rilevante.

I farmaci antipsicotici sono da tempo noti per avere il potenziale di causare un prolungamento dell'intervallo QTc e TdP (**Tabella 2**). Studi retrospettivi e di coorte hanno correlato l'uso di antipsicotici con la morte cardiaca improvvisa, e la maggior parte dei farmaci antipsicotici si è dimostrata in grado di causare un prolungamento dell'intervallo QT di lieve entità. Come con citalopram, il meccanismo con cui ciò si verifica sembra coinvolgere il blocco dei canali IKr.

Conclusioni

I medici dovrebbero essere consapevoli dell'elevato numero di fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc nei loro pazienti e dovrebbero tenerli in considerazione quando prescrivono farmaci psicotropi. Purtroppo, sebbene esista un legame tra QTc e TdP, questo non è né lineare né semplice. La maggior parte degli esperti concordano sul fatto che un QTc superiore a 500 ms rappresenti un fattore di rischio per TdP.

Per quanto riguarda gli antidepressivi, i dati esistenti, anche se limitati, suggeriscono che gli SSRI sono generalmente sicuri nei pazienti che hanno fattori di rischio per il prolungamento del QTc. Tuttavia, l'uso di citalopram in questi pazienti a rischio potrebbe aumentare la

propensione agli eventi avversi in modo dose-dipendente. Da un punto di vista clinico, un approccio ragionevole potrebbe essere rappresentato dall'utilizzo di sertralina nei pazienti con malattie cardiache e/o fattori di rischio per il prolungamento del QTc, in considerazione del fatto che questa molecola difficilmente interagisce con altri farmaci, non è stata correlata in modo consistente al prolungamento del QTc ed è l'antidepressivo più studiato nei pazienti cardiopatici. Altri SSRI possono essere utilizzati in questa popolazione, specialmente se i soggetti hanno già dimostrato in precedenza una buona risposta a uno specifico agente in fase di terapia.

Per quanto riguarda gli antipsicotici tipici a bassa potenza, aloperidolo (ev) e ziprasidone, essi potrebbero comportare il rischio maggiore, anche se vi è una limitata evidenza sugli outcome nocivi correlati al QTc nei soggetti esposti a ziprasidone. Sebbene evidenze limitate suggeriscano che alcuni antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina) abbiano meno probabilità di indurre il prolungamento del QTc, non ci sono studi rigorosi in grado di confermarle.

Quando viene prescritto un qualsiasi antipsicotico a pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QTc, l'intervallo deve essere valutato al basale e saltuariamente nel periodo dopo l'inizio della terapia. In tutti i casi, la decisione di iniziare (e continuare) un trattamento psicotropo in un paziente con aumentato rischio di QTc prolungato dovrebbe comportare un'analisi attenta dei rischi e dei benefici, tenendo conto delle indicazioni per la prescrizione del farmaco, della necessità di un trattamento immediato e di possibili strategie alternative.

Informazioni di sicurezza nel foglietto illustrativo: confronto tra USA, UK e Giappone

Shimazawa R, Ikeda M

Safety information in drug labeling: a comparison of the USA, the UK, and Japan

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22: 306-18

RIASSUNTO

Introduzione

Il **labeling** (*drug labeling: all of the printed information that accompanies a drug, including the label, the wrapping and the package insert*) è una fonte essenziale per fornire importanti informazioni sulla sicurezza di un prodotto sia agli operatori sanitari che ai pazienti, ma può non riuscire ad assicurare una prescrizione e una dispensazione ottimale del medicinale. Ci si aspetterebbe che i foglietti illustrativi non differiscano significativamente tra Stati, poichè le autorità regolatorie valutano gli stessi dati scientifici. Leggi e culture diverse, tuttavia, possono influenzare le decisioni regolatorie. Queste discordanze possono nascere da fattori biologici e non biologici: da un lato, la farmacocinetica e l'incidenza di effetti avversi, che spesso mostrano differenze di razza, e dall'altro le richieste del sistema regolatorio, i processi di valutazione e la generale percezione dei cittadini.

Negli USA, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha pubblicato linee guida con le richieste di contenuto e formato per il **labeling** nel 2006. In Europa, la presentazione dettagliata delle informazioni nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è delineata da una guida della Commissione Europea. In Giappone, la *Pharmaceutical Affairs Law* definisce i requisiti per contenuto e formato del **labeling** giapponese ("tenpubunsho").

La *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) ha riunito le autorità regolatorie e le industrie farmaceutiche di USA, Europa e Giappone per discutere degli aspetti tecnici e scientifici della registrazione di un farmaco. Tuttavia, l'armonizzazione in fatto di gestione del rischio terapeutico deve essere ancora implementata. Una condivisione delle conoscenze e l'armonizzazione della regolamentazione sulla **safety** potrebbero aiutare a minimizzare la duplicazione degli sforzi e a promuovere un'efficiente comunicazione sulla sicurezza dei medicinali.

Lo scopo di questo studio era di indagare le differenze nelle informazioni di **safety** nel **labeling** dei farmaci tra i membri della ICH e fornire evidenze per migliorare la regolamentazione della sicurezza.

Metodi

Questo studio ha incluso nuove entità molecolari (*new molecular entities*, NME) e biologici approvati in Giappone tra aprile 2001 e luglio 2011, in USA tra maggio

1976 e luglio 2011 e in Gran Bretagna tra ottobre 1989 e agosto 2011.

Gli *end point* erano le proporzioni dell'informazione di **safety** totale (PSI), di controindicazioni (PCI) e di *boxed warning* (PBW, in USA e Giappone) su tutte le informazioni contenute nel **labeling**. È stato effettuato un confronto diretto tra PSI, PCI e PWB per lo stesso farmaco in ogni area terapeutica tra le diverse Nazioni. Per valutare se il contenuto dei *boxed warning* (BW) americani fosse stato incorporato in quelli giapponesi, sono state definite tre categorie: nessuna differenza, lievi differenze e differenze rilevanti.

Risultati

I *label* per gli agenti antineoplastici e immunomodulatori (ATC1 L) erano i più rappresentati, 40 (21%) NME sulle 189 osservate, seguiti da quelli dei farmaci per il sistema nervoso (ATC1 N), 32 (17%), e da quelli degli antibiotici per uso sistemico (ATC1 J), 30 (16%). La PSI media era simile tra gli Stati. La PSI in ogni area terapeutica era generalmente simile tra gli Stati, tranne per i **labeling** dei farmaci per il sistema cardiovascolare (ATC1 C), degli antineoplastici e immunomodulatori e dei farmaci per il sistema nervoso:

- farmaci per il sistema cardiovascolare: la PSI sui *label* giapponesi (media% \pm DS; 40) era significativamente inferiore a quella dei *label* americani (52 ± 5) e britannici (51 ± 6),

- antibiotici per uso sistemico: la PSI sui *label* britannici (47 ± 12) era maggiore di quella dei *label* americani ($42 [12]$) e giapponesi (42 ± 11), sebbene marginalmente non significativa,

- agenti antineoplastici e immunomodulatori: la PSI sui *label* giapponesi (56 ± 9) era significativamente maggiore di quella dei *label* britannici (47 ± 9),

- farmaci per il sistema nervoso: la PSI sui *label* americani (58 ± 11) era significativamente maggiore di quella dei *label* britannici (50 ± 11) e giapponesi (45 ± 8).

La PCI mostrava differenze evidenti. La PCI media complessiva più piccola era quella dei *label* americani. Su 38 *label* americani, la PCI era 0%, il che significa che non era presente la sezione "Controindicazioni". Di tutti i corrispondenti 38 *label* in Gran Bretagna e in Giappone, nella sezione "Controindicazioni" erano riportate reazioni da infusione/ipersensibilità. Nei 38 *label* americani con PCI 0%, queste reazioni erano incorporate nella sezione "Avvertenze e precauzioni". La PCI dei *label* giapponesi era più alta per i farmaci del tratto alimentare e del metabolismo (ATC1 A), per gli ormoni del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (ATC1 G) e per gli agenti antineoplastici e immunomodulatori (ATC1 L). La PCI in ogni area terapeutica era simile tra USA e Gran Bretagna.

Studiando la PWB secondo il sistema ATC, si sono ottenuti risultati simili a quella della PSI:

- farmaci per il sistema cardiovascolare: la PWB dei *label* giapponesi (20%) era minore di quella dei *label* americani (50%),

- agenti antineoplastici e immunomodulatori: la PWB dei *label* giapponesi (95%) era maggiore di quella dei *label* americani (58%),

- farmaci per il sistema nervoso: la PWB dei *label* americani (41%) era maggiore di quella dei *label* giapponesi (25%).

La concordanza sulla presenza o sull'assenza di un BW tra USA e Giappone (in altre parole, la somma dei *label* con BW e di quelli senza BW in USA e in Giappone) era del 71% sui *label* totali. In ogni area terapeutica, la concordanza era del 69% o più, tranne che per i *label* di farmaci per sangue ed organi emopoietici (ATC1 B) (50%) e di ormoni del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (ATC1 G) (40%).

Per quanto riguarda il contenuto dei BW, dei 48 *label* con BW sia in USA che in Giappone, 9 (19%) non mostravano alcuna differenza, mentre 12 (25%) mostravano lievi differenze. Dei 27 *label* (56%) con differenze rilevanti, 25 erano relative a malattie, una a interazione farmacologica e una a test di laboratorio. La maggior parte dei contenuti dei BW nei *label* di USA e Giappone erano incorporati nelle sezioni "Controindicazioni" e "Avvertenze e precauzioni" dei *label* britannici.

Conclusioni

Tra tre Nazioni sono state osservate differenze nel volume di informazioni di *safety* nei *label* dei farmaci, anche se le rispettive autorità regolatorie avevano analizzato lo stesso prodotto. Sono state anche rilevate molte similitudini.

Le regolamentazioni di sicurezza dei farmaci richiedono uno sforzo di armonizzazione tra le autorità. Le differenze osservate in questo studio confermano che il *labeling* può essere adattato ai contesti sanitari locali. Anche se sono stati compiuti molti progressi nella raccolta, nell'analisi e nel *reporting* dei dati di efficacia, gli sforzi per valutare e migliorare la qualità dell'analisi e del *reporting* dei dati di sicurezza sono ancora insufficienti. Questo difetto deve essere corretto, se si spera di utilizzare le evidenze oggettive quantitative sulla *safety* di specifici trattamenti per ottimizzare le decisioni terapeutiche. Un approccio sistematico alla diversità delle normative e dei loro effetti permetterebbe di stabilire per ogni contesto sanitario quali rischi devono essere indicati e come le informazioni devono essere presentate.