

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 2 • Numero 5 • Aprile 2013

RASSEGNE

Ridurre gli sprechi per aumentare la sostenibilità del SSN: quale ruolo per le evidenze scientifiche?

Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?

Aderenza alle terapie antidiabetiche: aspetti farmacoeconomici

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 5 • Numero 2 • Aprile 2013

Sommario

- ▶ **RASSEGNE**
 - Ridurre gli sprechi per aumentare la sostenibilità del SSN: quale ruolo per le evidenze scientifiche?** 5
Antonino Cartabellotta
 - Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?** 11
Gianluigi Casadei
 - Aderenza alle terapie antidiabetiche: aspetti farmacoeconomici** 20
Giorgio L. Colombo
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
 - ▶ **Riduzione dei costi delle prescrizioni antibiotiche attraverso l'implementazione di Linee Guida**
 - ▶ **Prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta e farmaci psicotropi**
 - ▶ **Informazioni di sicurezza nel foglietto illustrativo: confronto tra USA, UK e Giappone** 26
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** 32

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

Cari colleghi,

questo nuovo numero della rivista vi presenta tre rassegne su argomenti di particolare attualità. Il Dott. Antonino Cartabellotta affronta la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale, sottolineando l'importanza della riduzione degli sprechi anche attraverso l'implementazione delle informazioni dalla evidence-based medicine. Il Dott. Gianluigi Casadei descrive il quadro attuale della sostituibilità dei farmaci biosimilari, evidenziando potenzialità e punti critici. Il Prof. Giorgio Colombo focalizza l'attenzione sui risvolti economici dei farmaci antidiabetici, in relazione all'appropriatezza prescrittiva e all'aderenza alla terapia, due aspetti cruciali per raggiungere gli obiettivi terapeutici e per ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie.

Come di consueto, la rivista ospita tre elaborati finali relativi ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro, relativo agli accessi al Pronto Soccorso correlati ai farmaci e al problema della sottosegnalazione, è stato svolto presso l'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, una delle Aziende Ospedaliere partecipanti a MEREAFaPS, progetto di Farmacovigilanza promosso dalla regione Lombardia e coordinato dall'Ospedale Niguarda. Il secondo, condotto presso Sanofi Aventis, ha studiato il ruolo dei social media nelle attività di farmacovigilanza, discutendo le loro potenzialità e i loro limiti. Infine il terzo, svolto presso Bayer HealthCare, ha analizzato le incongruenze tra il Registro Oncologico dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza e ha descritto i Piani correttivi promossi da AIFA.

Buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

Ridurre gli sprechi per aumentare la sostenibilità del SSN: quale ruolo per le evidenze scientifiche?

Antonino Cartabellotta

Presidente Fondazione GIMBE

KEY WORDS

National Health System
Evidence-based Medicine
Health Economics
Rationing

Abstract

There is an urgent need to bring health care costs into a sustainable range for National Health System. In Italy, political decisions try to contain costs using linear cuts, such as reduction of hospital beds, payment levels and recruitment block. A less harmful strategy would reduce waste, not value-added care. This would be a great opportunity: in six categories of waste - overuse of ineffective and inappropriate health interventions, underuse of effective and appropriate health interventions, failures of care coordination, administrative complexity, pricing failures, and fraud and abuse - the sum of the lowest available estimates exceeds 20% of total health care expenditures. The savings potentially achievable from systematic, comprehensive, and cooperative pursuit of even a fractional reduction in waste are far higher than from more direct and blunter cuts in care and coverage. The potential economic dislocations, however, are severe and require mitigation through careful transition strategies.

Evidence-based medicine (EBM) provides scientific methods to identify effective and appropriate health interventions, and to orient potential disinvestments in healthcare. EBM results particularly useful in areas with definitive evidence of inefficacy. Furthermore, grey zones should be oriented by comparative effectiveness research.

Introduzione

Nella conferenza stampa del 19 dicembre 2012 l'ex Ministro Balduzzi ha fatto "chiarzza sui numeri della Sanità": sommando le varie manovre finanziarie (DL 78/2010, DL 98/2011, DL spending review e decreto di stabilità 2013), la Sanità pubblica dovrà rinunciare nel periodo 2012-2015 a quasi 25 miliardi di euro. Il giorno prima, un documento della Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome riportava che "i tagli dal 2014 rischiano di portare al collasso il SSN, paventando l'impossibilità a garantire tutte le prestazioni sanitarie e socio-sanitarie che oggi sono erogate sul territorio nazionale".

Se da un lato è legittimo chiedersi se la deriva economicista della politica può erodere il diritto costituzionale alla salute, dall'altro va ribadito che l'articolo 32 della Costituzione tutela il diritto alla salute e non alla sanità, oggi purtroppo sempre più intesa come disponibilità illimitata e tempestiva di servizi e prestazioni sanitarie, incluse quelle inefficaci e inappropriate che aumentano i rischi per i pazienti, consumando preziose risorse, ma che al tempo stesso soddisfano il cittadino-consumatore e garantiscono consensi alla politica.

La presente rassegna tende il filo che unisce la sostenibilità di un sistema sanitario con le evidenze scientifiche, vista la irrinunciabile necessità di identificare e ridurre gli sprechi conseguenti alla prescrizione di interventi sanitari inefficaci, inappropriati e dal *low-value* che riducono l'efficacia dell'assistenza, aumentano i rischi per i pazienti e consumano preziose risorse.

Razionamento o riduzione degli sprechi?

In condizioni di crisi economica esistono due sole strategie per sostenere le attività produttive: la prima consiste nell'investire meno risorse (tagli), la seconda nell'otte-

nere migliori risultati dalle risorse investite, previa identificazione e riduzione degli sprechi. A causa dell'inderogabile necessità di un risparmio diretto e immediato, in Italia è stata scelta la strategia dei tagli lineari: taglio dei posti letto, blocco delle assunzioni, riduzione dei rimborsi per le prestazioni ospedaliere e ambulatoriali, etc. Senza entrare nel merito dell'insoddisfazione delle varie categorie di *stakeholders*, non sempre scevra da conflitti di interesse, l'entità e la repentinità dei tagli, oltre ad avere conseguenze negative per la salute dei cittadini - in particolare per le fasce socio-economiche più deboli - potrebbero determinare un imprevedibile e non quantificabile incremento dei costi.

Da lungo tempo la bioetica affronta il delicato tema del contenimento dei costi inteso come "allocazione di risorse limitate"; tuttavia, solo di recente il dibattito si sta spostando verso l'etica della riduzione degli sprechi, un cambio di paradigma che impone una rivalutazione della responsabilità professionale sull'utilizzo appropriato delle risorse [1].

L'etica del razionamento poggia su due presupposti fondamentali [2]: innanzitutto, il razionamento deve essere attuato quando le risorse sono limitate e la politica deve scegliere quali servizi e prestazioni sanitarie non può più garantire; in secondo luogo, le modalità di razionamento dovrebbero sempre essere rese esplicite ai cittadini. La principale obiezione etica al razionamento è che il medico, per mantenere il rapporto fiduciario con ciascun paziente, finisce per soddisfare tutte le sue preferenze e aspettative, senza considerare i costi sostenuti dalla comunità. Tuttavia, quando le risorse si esauriscono questa obiezione è assolutamente insensata, perché i pazienti privati di livelli essenziali di assistenza sono persone reali verso cui l'intera classe medica è tenuta a mantenere un rapporto fiduciario "collettivo".

A chi identifica gli sprechi esclusivamente con le frodi intenzionali, è opportuno ricordare che queste incidono solo per il 20% circa del totale degli sprechi; inoltre, un approccio mirato solo a eliminare le frodi permetterebbe un risparmio *una tantum*, perché i principali driver di incremento dei costi (progresso tecnologico, invecchiamento della popolazione), continuerebbero indisturbati la loro *escalation*.

Oggi, il dibattito etico si può risolvere solo identificando come sprechi tutti i costi sostenuti per interventi sanitari inefficaci, inappropriati e dal *low-value* che, oltre a non determinare alcun beneficio, spesso causano eventi avversi che generano altri costi. Un caso di studio riguarda il trattamento del carcinoma mammario metastatico con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto autologo di midollo osseo: inizialmente, si pensava che questa terapia potesse aumentare del 10% la sopravvivenza di pazienti con aspettativa di vita molto limitata. Oggi le evidenze scientifiche dimostrano che la probabilità di benefici significativi è pari a zero e che negli Stati Uniti (dove le assicurazioni non hanno coperto i costi del trattamento) l'unico indicatore misurabile è il drammatico impoverimento delle pazienti e delle loro famiglie.

Se dunque gli sprechi in sanità vanno ben oltre le frodi intenzionali, chi pianifica, organizza ed eroga servizi sanitari continua (volutamente?) a ignorare quanto denaro viene speso per interventi sanitari che non offrono alcun beneficio misurabile. Reindirizzare anche solo una frazione di tali risorse consentirebbe sia di espandere la copertura di interventi sanitari efficaci e appropriati (migliorando l'equità), sia di ridurre il trend di aumento della spesa sanitaria. Purtroppo se un tempo i medici, nel rispetto della loro integrità professionale, rifiutavano di offrire un trattamento inutile, respingendo le richieste di pazienti o familiari, oggi consistenti evidenze dimostrano che interventi sanitari inefficaci e/o inappropriati vengono prescritti non solo per la crescente insistenza dei pazienti, ma anche per autonoma decisione dei professionisti condizionata dalla resistenza al cambiamento, dai conflitti d'interesse, da prove di efficacia insufficienti o distorte.

Pertanto, se l'etica del razionamento appartiene alla politica sanitaria, l'etica della riduzione degli sprechi è indissolubilmente legata alla professionalità dei medici, perché poggia su presupposti completamente diversi: innanzitutto, nessun paziente dovrebbe essere privato di interventi sanitari efficaci e appropriati, anche se costosi; in secondo luogo, occorre essere consapevoli che test diagnostici e trattamenti inefficaci e/o inappropriati oltre a non determinare alcun beneficio causano spesso effetti avversi anche gravi. Peraltro, il coinvolgimento dei medici nella riduzione degli sprechi richia-

ma l'art. 6 (Qualità professionale e gestionale) del Codice di Deontologia Medica, dove si legge che "il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell'autonomia della persona tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse". Pertanto, quando le evidenze scientifiche non supportano le richieste del paziente, il medico ha il dovere professionale di rifiutarle, persuadendo il paziente con adeguate informazioni *evidence-based* [3].

La tassonomia degli sprechi

Come si è detto, la strategia alternativa ai tagli lineari consiste nell'identificazione e riduzione degli sprechi, per la quale Berwick ed Hackbarth [4] si sono ispirati al modello dei "cunei di stabilizzazione" di Pacala e Socolow [5]. I due scienziati hanno postulato che, per contenere le emissioni di CO₂ ed evitare una catastrofe ambientale, ciascuna delle 15 strategie suggerite potrà riempire solo una porzione (cuneo) del triangolo di stabilizzazione. La sfida per contenere gli sprechi in sanità è analoga: le principali categorie di sprechi rappresentano cunei del triangolo di stabilizzazione in grado di evitare il crollo di un sistema sanitario. Persistendo le attuali modalità di gestione, la continua ascesa degli sprechi rischia di assorbire un eventuale maggior gettito finanziario proveniente da risorse pubbliche e/o private: in altre parole, in assenza di una strategia finalizzata a identificare e ridurre gli sprechi, un eventuale finanziamento aggiuntivo (peraltro oggi estremamente improbabile), finirebbe per... finanziare gli sprechi!

Box I. Tassonomia degli sprechi in sanità

(tra parentesi la stima percentuale di ciascuna categoria sul totale degli sprechi)

Sovrautilizzo di interventi sanitari inefficaci e inappropriati (26%). *Overtreatment e overdiagnosis* sono dovuti alla convinzione professionale e sociale che in medicina l'imperativo sia *more is better*, alla base del fenomeno della medicina difensiva. Si tratta della categoria più consistente di sprechi che incrementa sia il rischio clinico dei pazienti sia i costi: procedure diagnostiche invasive per rassicurare i pazienti, ricoveri per malattie lievi o per malattie croniche senza esacerbazioni acute, costosissimi regimi di chemioterapia in pazienti neoplastici terminali, uso indiscriminato (*misuse*) di farmaci, screening di efficacia non documentata, etc.

Sottoutilizzo di interventi sanitari efficaci e appropriati (12%). Conseguono principalmente ai gap tra ricerca e pratica: può ritardare o impedire la guarigione, aumentare le complicità, richiedere ricoveri ospedalieri e interventi sanitari più costosi, causare assenze dal lavoro.

Inadeguato coordinamento dell'assistenza (10%). Sono gli sprechi conseguenti al "rimbalzo" del paziente tra *setting* assistenziali diversi, in particolare tra ospedale e territorio. Il coordinamento dell'assistenza è particolarmente critico nei pazienti con malattie croniche, nei quali l'assistenza a livello di cure primarie deve essere integrata con interventi specialistici e ricoveri ospedalieri, utilizzando tutte le strategie della *transitional care*.

Tecnologie sanitarie acquistate a costi eccessivi (19%). La mancata definizione di costi standard e l'assenza di regole ben definite fanno sì che le tecnologie sanitarie vengano acquistate a prezzi molto più alti del loro valore reale, con differenze regionali assolutamente ingiustificate. In particolare, si assiste a una continua ascesa dei prezzi che, in un mercato regolamentato, dovrebbero risultare dai costi effettivi di produzione più un equo profitto.

Complessità amministrative (12%). Il sovraccarico di obblighi burocratici sottrae tempo prezioso ai professionisti sanitari in un contesto dove, paradossalmente, i costi del personale amministrativo rappresentano una consistente voce di spesa del SSN. Una categoria di sprechi generata dunque da un mix tra eccessiva burocratizzazione, scarsa informatizzazione e ipertrofia del comparto amministrativo.

Frodi e abusi (21%). Oltre che alle azioni fraudolente (fatture false, truffe), gli sprechi conseguono anche alle leggi, ai regolamenti e ai controlli cui tutti devono sottostare.

Berwick e Hackbarth hanno identificato sei fonti maggiori di spreco che, secondo le loro stime, rappresentano per la sanità USA almeno 558 miliardi di dollari/anno, ovvero almeno il 20% dei costi sanitari: questo valore, riportato alla nostra dimensione nazionale, equivale a poco meno di 25 miliardi di euro, corrispondente ai tagli previsti per il periodo 2012-2015 (box 1).

Le evidenze scientifiche: opportunità e limiti nella identificazione degli sprechi

Se eliminare gli sprechi diventa anche un mandato etico, oltre che una necessità imposta dalle risorse limitate, il vero problema riguarda le modalità di attuazione. Senza entrare nel merito delle categorie di sprechi per le quali il ruolo delle evidenze scientifiche è minimale (tecnologie sanitarie acquistate a costi eccessivi, complessità amministrative, frodi e abusi) e richiede altre strategie organizzative, manageriali e politiche, proviamo a concentrarci sul sovra/sotto utilizzo di interventi sanitari e sull'inadeguato coordinamento dell'assistenza, tre categorie di sprechi dove le evidenze scientifiche rappresentano inevitabilmente un riferimento rilevante.

Se l'obiettivo è ridurre l'erogazione di interventi inefficaci e inappropriati, le evidenze scientifiche forniscono risposte certe e definitive solo in parte, senza contare che i risultati dei trial randomizzati e controllati - il *gold standard* per valutare l'efficacia degli interventi sanitari - oltre a essere applicabili solo alle popolazioni selezionate, difficilmente forniscono risposte per il paziente individuale. Inoltre, esiste un aspetto che genera complessi interrogativi politici e sociali: una sostanziale riduzione degli interventi sanitari inefficaci e inappropriati, se da un lato permette di contenere la spesa sanitaria, dall'altro finisce per ridurre gli utili dell'industria farmaceutica e biomedicale con gravi conseguenze sui posti di lavoro e sull'economia globale.

Sicuramente, la pianificazione di una strategia graduale costituisce un ragionevole compromesso, anche alla luce dei limiti attuali delle evidenze scientifiche, iniziando a recuperare le risorse sprecate per interventi sanitari dove le "prove di inefficacia" sono ormai definitive, ed estendendo gradualmente il criterio comparativo, man mano che la ricerca - opportunamente orientata - individua altre fonti di sprechi con ragionevole certezza. In questo modo, l'etica del razionamento e quella della riduzione degli sprechi diventano complementari e non concorrenti.

A tal proposito, è quanto mai istruttivo rileggere tre principi di *evidence-based policy making* enunciati dal DPCM 21 novembre 2001 che ha introdotto i livelli essenziali di assistenza (LEA).

- I LEA includono tipologie di assistenza, servizi e prestazioni sanitarie che presentano, per specifiche condizioni cliniche, evidenze scientifiche di un significativo beneficio in termini di salute, individuale o collettiva, a fronte delle risorse impiegate.
- I LEA escludono tipologie di assistenza, servizi e prestazioni sanitarie che:
 - non rispondono a necessità assistenziali tutelate in base ai principi ispiratori del SSN;
 - non soddisfano il principio dell'efficacia e della appropriatezza, ovvero la cui efficacia non è dimostrabile in base alle evidenze scientifiche disponibili o sono utilizzati per soggetti le cui condizioni cliniche non corrispondono alle indicazioni raccomandate;
 - non soddisfano il principio dell'economicità nell'impiego delle risorse, in presenza di altre forme di assistenza volte a soddisfare le medesime esigenze.
- Le prestazioni innovative per le quali non sono disponibili sufficienti e definitive evidenze scientifiche di efficacia possono essere erogate in strutture sanitarie accreditate dal Servizio Sanitario Nazionale, esclusivamente nell'ambito di appositi programmi di sperimentazione, autorizzati dal Ministero della salute.

Se correttamente e uniformemente attuati, tali principi avrebbero potuto apportare uno straordinario contributo alla sostenibilità del SSN, perché attestano la volontà del legislatore di integrare le migliori evidenze scientifiche nelle decisioni di politica sanitaria, in particolare nel finanziamento di servizi e prestazioni sanitarie essenziali. Di fatto si afferma che il SSN può rimborsare con il denaro pubblico solo gli interventi sanitari di documentata efficacia, facendo esplicito riferimento alle evidenze scientifiche. Viceversa, servizi e prestazioni sanitarie inefficaci, inappropriati o caratterizzati

da una limitata costo-efficacia non possono rientrare nei LEA. Infine, in assenza di prove di efficacia definitive, in linea con una strategia di ricerca e sviluppo, l'erogazione di interventi sanitari innovativi dovrebbe essere circoscritta all'interno di specifici programmi di sperimentazione.

Un'assistenza migliore a costi ridotti?

In un momento storico in cui la sanità italiana attraversa un momento di crisi di sostenibilità senza precedenti, *Best care at lower cost* potrebbe sembrare una battuta infelice. Invece, è il titolo di un report dell'*Institute of Medicine* (IOM) [6] che propone soluzioni multifattoriali per migliorare il *value* dell'assistenza sanitaria, inteso come il miglior risultato di salute ottenuto per unità monetaria utilizzata.

Secondo il report dell'IOM oggi la sanità è "vittima dei progressi della scienza": infatti, la sostenibilità di tutti i sistemi sanitari è minata dalla eccessiva disponibilità di tecnologie sanitarie che, immesse dai produttori sul mercato in numero sempre crescente, incrementano i costi senza produrre benefici e, talvolta, aumentando i rischi per i pazienti. Inoltre, se non è mai mancata la consapevolezza che i medici possono essere responsabili di *undertreatment*, l'IOM sottolinea che oggi stanno emergendo numerose evidenze sull'eccesso di medicalizzazione - *overdiagnosis* e *overtreatment* - con risvolti medico-legali, in gran parte ancora sconosciuti.

Il report delinea tre aree fondamentali di ricerca e sviluppo: incrementare la diffusione e l'utilità delle tecnologie informatiche, migliorare le capacità organizzative e la scienza del management e porre il paziente al centro del sistema sanitario (*patient-centered care*). In particolare, il report auspica l'avvento di un sistema sanitario basato sull'apprendimento permanente, in grado di allineare scienza, tecnologie informatiche, relazioni medico-paziente, incentivi e cultura, al fine di promuovere tempestivamente il miglioramento continuo dell'efficacia e dell'efficienza dell'assistenza sanitaria. Sebbene in Italia, sotto il vessillo di una sanità pubblica gratuita ed equa, il "triplete" costi elevati + assicurazioni + diseguaglianze non abbia mai suscitato grandi entusiasmi nei confronti della sanità USA, è da guardare con interesse la sfida lanciata dall'Obamacare per estendere a tutti i cittadini americani il diritto alla salute, che ha mobilitato numerose istituzioni e diverse categorie di *stakeholders*, proprio sotto l'imperativo *Best Care at Lower Cost*.

Tra le varie iniziative ha avuto una enorme risonanza scientifica e mediatica *Choosing Wisely* [7], lanciata dall'*American Board of Internal Medicine* (ABIM) *Foundation*, in collaborazione con *Consumer Reports*, che ha offerto un esempio concreto di come le società scientifiche possono contribuire a "scegliere con buon senso" test diagnostici e trattamenti per evitare tagli indiscriminati. Infatti, *Choosing Wisely* è una preziosissima lista negativa [8] di interventi sanitari inefficaci, inappropriati o dal *low-value*, indispensabile per professionisti sanitari e *policy makers* che devono fronteggiare il progressivo incremento dei costi dell'assistenza sanitaria. Ad oggi l'elenco comprende oltre 130 test diagnostici, trattamenti e altri interventi sanitari sulla cui utilità "medici e pazienti dovrebbero interrogarsi".

Conclusioni

In un clima di incertezze e insicurezze senza precedenti nella storia della Repubblica, il dibattito sulla sostenibilità del SSN continua inevitabilmente ad affrontare criticità politiche (responsabilità pubblica della tutela della salute, riforma del Titolo V della Costituzione), organizzative (riforma delle cure primarie, riorganizzazione della rete ospedaliera) ed economiche (costi standard, ticket, fondi integrativi), perdendo di vista qual è il rischio reale per la popolazione. Il modello di un servizio sanitario pubblico, equo e universalistico è una conquista sociale irrinunciabile per l'eguaglianza di tutti i cittadini: mettere in discussione la Sanità pubblica significa compromettere non solo la salute, ma soprattutto la dignità dei cittadini e la loro capacità di realizzare ambizioni e obiettivi che, in ultima analisi, dovrebbero essere viste dalla politica come il vero ritorno degli investimenti in Sanità.

Il nuovo esecutivo sarà in grado di sciogliere la prognosi di una SSN "lungodegente in terapia intensiva"? Indubbiamente è un'impresa ardua, ma per salvare la Sanità pubblica, accanto alle decisioni della politica, tutti gli *stakeholders* sono chiamati a

rinunciare ai privilegi di categoria conquistati in 35 anni di vita del SSN.

Last, but not least: se la politica intende rilanciare il SSN non servono nuove leggi o riforme, bisogna solo attuare in maniera coerente e uniforme tre riferimenti fondamentali del nostro insostituibile servizio sanitario pubblico:

- l'**articolo 32 della Costituzione** che tutela il diritto alla salute, ma che non può coincidere con l'accesso tempestivo e indiscriminato a tutti i servizi e le prestazioni sanitarie;
- la **legge 833/78**, che identifica come obiettivo del SSN "la promozione, il mantenimento, e il recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione", e non l'offerta indiscriminata di servizi e prestazioni sanitarie;
- il **decreto sui livelli essenziali di assistenza**, che attesta la volontà del legislatore di integrare le migliori evidenze scientifiche nelle decisioni di politica sanitaria, in particolare nel finanziamento di servizi e prestazioni sanitarie essenziali.

Bibliografia

- [1] Brody H. From an ethics of rationing to an ethics of waste avoidance. *N Engl J Med* 2012;366:1949-51
- [3] Shaw D, Elger B. Evidence-based persuasion: an ethical imperative. *JAMA* 2013; 309: 1689-90.
- [4] Berwick DM, Hackbarth AD. Eliminating waste in US health care. *JAMA* 2012; 307: 1513-6.
- [5] Pacala S, Socolow R. Stabilization wedges: solving the climate problem for the next 50 years with current technologies. *Science* 2004; 305: 968-72.
- [6] Institute of Medicine. Best care at lower cost: The path to continuously learning health care in America. Washington, DC: The National Academies Press, 2012.
- [7] Cassel CK, Guest JA. Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA* 2012; 307: 1801-2.
- [8] Rao VM, Levin DC. The overuse of diagnostic imaging and the Choosing Wisely initiative. *Ann Intern Med* 2012; 157: 574-6.

Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?

Gianluigi Casadei

CESAV - Centro di Economia Sanitaria "Angelo e Angela Valenti" IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - Ranica (BG)

KEY WORDS

Biologic
Biosimilar
Substitutability
Interchangeability

Abstract

Nowadays biotech drugs represent the main driver of growth in the medium to long term for the pharmaceutical industry. However, their spread use is affected by the increasing difficulties for health services to sustain the continuous growth of health spending.

The forthcoming patent expiries of several, widespread biological drugs open the opportunity to start the market for biosimilars, which offer the opportunity to improve the sustainability of health services especially in therapeutic areas such as oncology, where demand and costs of new therapies are consistently high. Meanwhile, biosimilars are for large pharmaceutical companies a real opportunity for development to offset the continuing difficulty of finding new breakthrough drugs.

In the last decade the health authorities have established specific guidelines to demonstrate clinical comparability between biosimilars and the originator. Interchangeability is still an open question mark. As well as automatic substitution allowed the development of generics, biosimilar substitutability is the crucial factor being the only tool to stimulate competition which is by definition restricted to few manufacturers with adequate financial resources and the skills necessary to develop and produce them. Therefore the development of biosimilars depends on the definition of reliable parameters of interchangeability and requires further advances in knowledge on the characterization of the molecules. Governments and health authorities should fund research projects in order to accelerate the availability of biosimilars.

Introduzione: una questione di sostenibilità

La spesa sanitaria è in continua crescita a causa di diversi fattori concomitanti: il progressivo invecchiamento della popolazione, il progresso tecnologico, l'ampliamento della domanda e la maggiore diffusione delle prestazioni sanitarie. Nel 2009, la spesa sanitaria ha rappresentato il 10,4% del prodotto interno lordo (Pil) dei 27 Paesi europei, con un incremento significativo rispetto all'8,6% del 2000 [1].

Nel 2010, l'applicazione di misure di contenimento della spesa pubblica in conseguenza della crisi economica mondiale ha arrestato la crescita, stabilizzando la spesa sanitaria al 10,3% del Pil, con ampie fluttuazioni da Paese a Paese. In termini assoluti la spesa media europea pesata è stata di € 2.470 pro-capite, superando la soglia dei 3.000 euro nei Paesi a maggior benessere economico: Olanda (€ 3.890), Danimarca (€ 3.439), Austria (€ 3.383), Germania (€ 3.337), Francia (€ 3.058) e Belgio (€3.052) [1].

L'Italia si colloca al di sotto della media europea (€ 2.282) e anche il tasso annuale di crescita, 1,3%, è inferiore rispetto al 2,8% registrato in Europa dal 2000 al 2010 [1]. Ciononostante il Fondo Sanitario Nazionale (FSN) è costantemente insufficiente a coprire le spese e le ripetute misure di austerità sono solo in grado di contenere il deficit annuale, passato da € 3,66 miliardi nel 2008 a € 1,35 miliardi nel 2011 [2]. Questa situazione è riferibile a "CENSIS. Quale sanità dopo i tagli? Quale futuro per le risorse in sanità? 2012" [3]. Il continuo aumento della compartecipazione imposta ai pazienti sulle prestazioni specialistiche e sui farmaci non sembra essere una strategia al di fuori di un contesto di emergenza; per mantenere invariata l'incidenza della spesa pubblica sul Pil, la copertura del SSN dovrebbe infatti scendere nel tempo al di sotto del 50%, imponendo l'abolizione dell'universalismo sanitario [4]. Uno scenario solo

Corrispondenza: Gianluigi Casadei, CESAV - Centro di Economia Sanitaria "Angelo e Angela Valenti", Villa Camozzi, 20040 Ranica (BG), e-mail: gianluigi.casadei@marionegri.it

apparentemente irrealistico ma tutt'altro che improbabile: già a giugno 2011 il ministro della salute britannico, Andrew Lansley, afferma che il *National Health Service* non sarebbe in grado di gestire il raddoppio della spesa sanitaria previsto per il 2030 [5]. In assenza di cambiamenti significativi, sarebbe necessario sottrarre risorse ad altri capitoli di spesa, a cominciare dall'educazione e dall'assistenza agli immigrati per arrivare, in ultimo, alle spese militari [5-7].

La riduzione della spesa sanitaria è un tema complesso e difficile da affrontare a causa delle inevitabili quanto comprensibili implicazioni sociali e politiche, aggravato dalla relativa difficoltà (o inerzia) della pubblica amministrazione di individuare riduzioni di spesa realmente attuabili senza intaccare la qualità e la quantità dei servizi erogati. L'analisi della appropriatezza evidenzia in modo sconcertante che la qualità delle prestazioni è elemento di marcata criticità proprio nelle regioni a maggior deficit sanitario e che l'efficienza della spesa potrebbe portare in teoria a risparmi fino al 10% del FSN [8]. In pratica, la riduzione di spesa si accompagna sempre ad un taglio dei servizi senza peraltro centrare gli obiettivi di risparmio [9].

Dagli anni '90 la farmaceutica è il settore sanitario su cui più si sono concentrate le manovre di contenimento della spesa, mediante riduzioni di prezzo ed esclusione dalla rimborsabilità. Recentemente, la genericizzazione di numerose molecole di ampio impiego e la compartecipazione alla spesa farmaceutica sono le leve che, al di là dei meriti rivendicati da molti, hanno fino ad oggi permesso di rispettare il tetto di spesa per la farmaceutica territoriale. Infatti, nei primi nove mesi del 2012, la spesa per la convenzionata si è ridotta, a parità di consumi, del 9,6% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente controbilanciando la crescita del 3,2% della spesa per la distribuzione diretta. La compartecipazione mensile alla spesa è stata di € 117 milioni, rappresentata per il 62% dalla differenza a carico del cittadino rispetto al prezzo di riferimento dei medicinali a brevetto scaduto [10], una vera e propria gabella imposta con la legge 122/2010.

Il 2013 è caratterizzato da un'ampia incertezza a causa della riduzione del tetto della farmaceutica territoriale all'11,35% per consentire di ovviare parzialmente al deficit cronico della farmaceutica ospedaliera. Il disavanzo di circa €5,9 miliardi accumulato dal 2008 al 2011 è spiegabile con il sottodimensionamento del finanziamento, ma anche dall'inserimento nel prontuario ospedaliero di farmaci ad alto costo, in particolare i farmaci biologici antineoplastici e immunomodulatori: € 3,16 miliardi nel 2011, in particolare anti-TNF alfa e inibitori dell'interleuchina, anticorpi monoclonali e inibitori delle tirosin chinasi in ambito onco-ematologico [11].

I farmaci biotecnologici sono motivo di attenzione in tutto il mondo, pur con attese diverse. Mentre i servizi sanitari guardano alle proiezioni di spesa, per l'industria farmaceutica i farmaci biologici rappresentano oggi il principale fattore di crescita a medio-lungo termine: sono centinaia i prodotti in sviluppo soprattutto da parte di piccole aziende biotecnologiche, secondo un modello *one-product-one company* [12]. In questo ambito, l'oncologia è un caso speciale.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2025 i nuovi pazienti oncologici saranno 20 milioni, rispetto ai 12 milioni registrati nel 2008. Nel 2012 il fatturato mondiale in oncologia dovrebbe essere di \$ 75-80 miliardi, con una crescita di oltre il 50% rispetto al 2008. In futuro, grazie all'arrivo di 20-25 nuovi farmaci, il mercato oncologico dovrebbe continuare a crescere del 12-15% per anno. Gli analisti stimano che i cinque farmaci più venduti nel 2016 saranno: bevacizumab (\$ 8,9 miliardi), rituximab (\$ 6,8), trastuzumab (\$ 6,2), pemetrexed (\$ 2,5) e cetuximab (\$ 2,5) [13].

In questo contesto in cui continua ad allargarsi il divario fra risorse disponibili, in continua diminuzione per la crisi economica, e la crescente domanda di salute, l'avvento dei biosimilari quanto potrà contribuire per avvicinarsi a un punto di equilibrio? E a quali condizioni?

Biosimilari: fra mercato e sostenibilità

Ebbene, se si considera che nel periodo 2014-2017 scadranno in Europa e negli USA le coperture brevettuali di rituximab, trastuzumab, cetuximab e infine bevacizumab [14], l'interesse per i biosimilari appare più che ovvio e non solo per i servizi sanitari.

Gli analisti stimano che il loro mercato mondiale possa crescere dai \$ 150 milioni del 2009 a \$ 4-6 miliardi già nel 2015: i biosimilari rappresentano quindi un'opportunità di sviluppo per grandi gruppi farmaceutici, che già possiedono le risorse finanziarie e le competenze tecniche indispensabili per produrli e svilupparli. È una soluzione che può permettere di gestire la perdurante difficoltà di trovare nuove molecole realmente innovative a fronte di costi di sviluppo ridotti. Il gruppo svizzero Novartis è stato il primo ad attuare questa strategia di diversificazione e la divisione generici, Sandoz, costituita nel 2003, già commercializza biosimilari di epoetina, somatotropina e filgrastim. Merck Sharp & Dohme ha prima acquisito una tecnologia ricombinante in grado di produrre glicoproteine a basso costo mediante lieviti [15], e poi ha costituito nel 2008 un'unità dedicata ai biosimilari [16].

I servizi sanitari da parte loro sono interessati ai farmaci biosimilari perché sperano di contenere la crescita della spesa migliorandone la sostenibilità soprattutto in contesti, come l'oncologia, dove la domanda e i costi delle nuove terapie sono costantemente elevati.

Tuttavia la speranza iniziale di replicare i risultati ottenuti con i generici appare oggi non ragionevole.

Biosimilari e normativa: prudenza o freno allo sviluppo?

Scaduto il brevetto, le normative prevedono un percorso abbreviato per l'autorizzazione alla immissione in commercio dei farmaci, minimizzando i costi di sviluppo e accelerandone l'accesso al mercato, così da creare una convergenza d'interessi fra servizi sanitari e produttori. La documentazione richiesta per le piccole molecole di sintesi è limitata alla dimostrazione della bioequivalenza rispetto alla specialità di riferimento. Sebbene con una certa frequenza medici e produttori degli originatori continuino a manifestare dubbi e perplessità per questioni di eccipienti diversi o salificazioni differenti, le autorità regolatorie non ritengono necessari ulteriori studi di tossicità o clinici e ammettono la sostituibilità automatica.

Questo approccio non è scientificamente applicabile ai farmaci biologici, molecole grandi e complesse, che sono simili all'originatore ma non uguali e sono anche soggette a modificazioni post-translazionali correlate ai diversi processi di produzione. Nel 2003-2005 l'*European Medicines Agency* (EMA) ha affrontato per prima il problema stabilendo che lo sviluppo dei biosimilari dovesse soddisfare il cosiddetto "esercizio di comparabilità", che richiede una documentazione qualitativa completa, appropriati studi preclinici, studi di farmacodinamica e farmacocinetica e, infine, studi di confronto verso l'originatore per determinare l'efficacia relativa e la sicurezza d'impiego [17, 18]. La dimostrazione di comparabilità è necessaria per ognuna delle indicazioni dell'originatore; in assenza di confronti diretti, qualsiasi estrapolazione deve essere supportata da un'adeguata giustificazione scientifica.

L'impegno normativo dell'EMA è proseguito negli anni con l'emanazione di linee guida a carattere generale e per lo sviluppo di farmaci biologici specifici: insulina umana, somatotropina, filgrastim, interferoni alfa e beta, EBPM (eparina a basso peso molecolare), epoetine, FSH e gli anticorpi monoclonali, i farmaci certamente più interessanti per lo sviluppo dei biosimilari [19].

L'obiettivo dell'esercizio di comparabilità non è di valutare il beneficio clinico del biosimilare ma di stabilire la similarità rispetto all'originatore [20]. Secondo una interpretazione estensiva, la dimostrazione di similarità implicherebbe una equivalenza terapeutica [18] e, di conseguenza, l'intercambiabilità sarebbe ammessa sotto il profilo normativo. Tuttavia, l'EMA ha chiaramente affermato che le linee guida non prendono in esame questo aspetto e ogni decisione di sostituire un originatore con il biosimilare deve essere presa esclusivamente dal medico [21]. Un atteggiamento cauto che nella maggior parte dei Paesi europei è stato tradotto in divieto, iniziando con la Francia nel 2006. La sostituzione è proibita o non raccomandata anche in Spagna, Grecia, Svezia e Finlandia. Situazione simile anche in nazioni dove i generici sono ampiamente diffusi: intercambiabilità proibita in Germania mentre in Gran Bretagna la responsabilità è demandata al medico. Al di fuori dell'Europa, nel 2010 l'autorità sanitaria canadese ha ufficialmente dichiarato di non raccomandare la sostituzione automatica [22].

Tabella 1 Normative regionali sui biosimilari.

Regione	Riferimento normativo	Sostituibilità automatica	Equivalenza terapeutica del principio attivo (gara a lotto unico)	Prescrizione nei pazienti naïve del prodotto vincitore della gara	Possibilità di prescrivere un altro prodotto nei naïve con relazione motivata	Continuità terapeutica	Monitoraggio	Obiettivo per i Direttori Generali
Campania	Decreto 15/2009 ^a ; Circolare n. 350 Marzo 2010 ^b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
Marche	Decreto 1152/2011 ^c	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>				
Molise	Decreti 5/2010 ^d e 81/2010 ^e	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Toscana	Delibera 592/2010 ^f	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Veneto	Decreto 34258/2011 ^g	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Piemonte	Decreti 49-1620/2011; 51-1622/2011; 61/2011; e 62/2011 ^h	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> File F
Sardegna	Delibera 20-5/2011 ⁱ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilia Romagna	Documento PTR n. 152/2011 ^j	<input checked="" type="checkbox"/> *	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		

Non ammesso. Previsto * Previa relazione tecnica di sovrapponibilità

^aRegione Campania. Piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. Decreto n. 15, 30 Novembre 2009. BUR n. 75, 14/12/2009.

^bRegione Campania. Circolare n. 350, 31 Marzo 2010.

^cRegione Marche. Deliberazione n. 1152 del 1/8/2011. BUR n. 72, 19 Agosto 2011.

^dRegione Molise. Piano di contenimento spesa farmaceutica ospedaliera. Anno 2008. Decreto n. 5, 10 Febbraio 2010.

^eRegione Molise. Decreto n. 81 del 23/11/2010, BUR n. 38, 31 Dicembre 2010.

^fRegione Toscana. Deliberazione n. 592, 7/6/2010. BUR, 16/6/2010; 24: 57-78.

^gRegione Veneto. Linee guida per l'impiego e l'acquisto dei farmaci biosimilari. Parere espresso dalla Commissione Terapeutica del PTORV in data 11/11/2010. 25 Gennaio 2011.

^hRegione Piemonte. BUR n. 9 (Suppl. 1) 4 Marzo 2011.

ⁱRegione Sardegna. Deliberazione n. 20/5, 26 Aprile 2011.

^jRegione Emilia Romagna. Commissione Regionale Farmaco. Medicinali biosimilari, modalità di inserimento e raccomandazioni per l'uso. Documento PTR n. 152, 15 Dicembre 2011.

A maggio 2013, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato un *position paper* sui biosimilari in cui esclude la sostituibilità terapeutica demandando la decisione al medico specialista [23]. AIFA suggerisce che la prescrizione dei biosimilari dovrebbe essere preferita per il trattamento dei soggetti naïve, così avvallando la posizione di diverse autorità regionali che negli scorsi anni hanno emanato direttive a favore dell'indicazione del principio attivo come riferimento anche per le gare di acquisto dei farmaci biologici (**Tabella 1**). Le iniziative regionali sono state possibili grazie a un contesto giuridico favorevole consolidato da due sentenze del Consiglio di Stato. Nel 2009 [24] e 2011 [25], la Corte ha affermato che, in base allo stato delle conoscenze, biosimilari e originatori "possono essere usati come equivalenti" con la "cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto (non importa quale), di proseguirlo sempre con lo stesso prodotto". Come evidenziato nella **Tabella 1**, è riconosciuto il principio di equivalenza terapeutica e pertanto le gare sono bandite a lotto unico, mettendo in concorrenza originatori e biosimilari; è garantita la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento ma i medici sono tenuti a prescrivere il prodotto vincitore nei pazienti naïve, dovendo essere motivata per iscritto qualsiasi eccezione.

In tutte le regioni non è ammessa la sostituzione automatica fra biosimilari e originatore; tuttavia in Emilia-Romagna è prevista la possibilità di sostituire il farmaco in uso, originatore o biosimilare, previa elaborazione di documentazione tecnico-scientifica a

sostegno della sovrapposibilità dei farmaci rispetto alla medesima circostanza terapeutica [26].

Sebbene sia norma di non facile applicazione pratica, tuttavia è un'apertura che tende a collocare la gestione della sostituibilità in ambito tecnico-scientifico, al contrario del legislatore nazionale che ha proposto di proibirla in modo esplicito, demandando solo al medico la possibilità di prescrivere i biosimilari. Inoltre, il disegno di legge Cursi-Tomassini-De Lillo prevede che, durante le gare di acquisto, venga rispettato il principio della non-equivalenza fra biosimilari e originatori appartenenti alla stessa classe [27]. Questa proposta così restrittiva sarebbe unicamente motivata dalla preoccupazione che la sostituzione metta a rischio la sicurezza dei pazienti, forse sottostimando l'esistenza di una normativa ben precisa e in continuo progresso.

L'immunogenicità ovvero la capacità dei farmaci biologici di elicitare risposte immunitarie indesiderate è un problema ben noto e dovuto a fattori diversi quali il grado di glicosilazione, errori di conformazione proteica (*misfolding*), presenza di contaminanti e impurità derivanti dal processo di produzione. Le conseguenze possono variare da un transitorio aumento di anticorpi senza alcun significato clinico fino alla perdita di efficacia terapeutica o all'anafilassi [28]. All'inizio dello sviluppo del biosimilare Omnitrope™, somatotropina ottenuta mediante DNA ricombinante, è stata osservata la presenza di anticorpi contro l'ormone nel 57% dei pazienti trattati a fronte del 2% con l'originatore. Il problema è stato risolto introducendo nel processo di produzione un'ulteriore purificazione che ha corretto l'eccesso di proteine di *E. coli* [29]. I processi produttivi sono fattori critici non solo per i biosimilari ma per tutti i farmaci biologici. L'eliminazione dell'albumina umana dalla formulazione in vendita in Europa di Eprex™, epoetina alfa, è stata associata a un aumento di tre volte dell'incidenza di aplasia [30].

Il monitoraggio post-commercializzazione dell'immunogenicità e in generale della sicurezza d'impiego dei biosimilari è parte integrante del processo di valutazione dell'EMA, che richiede per ogni biosimilare autorizzato un dettagliato e specifico piano di minimizzazione del rischio (*Risk Minimization Plan*, RMP). Oltre alla raccolta di segnalazioni spontanee e informazioni d'impiego in popolazioni speciali, il RMP può includere studi sulla sicurezza d'impiego, la messa a disposizione di materiali educazionali e la limitazione della prescrizione [31, 32]. Una minoranza di Autori si è domandata se non si tratti di un eccesso di prudenza nei confronti dei biosimilari, tale da farli percepire "più rischiosi" rispetto agli originatori [18]. È certamente più numerosa la fazione di chi sostiene che la sostituibilità automatica va evitata perché comprometterebbe l'efficienza dei RMP, interferendo con la capacità di tracciare la comparsa di immunogenicità o altri problemi di sicurezza [17].

Sostituibilità: fattore chiave per lo sviluppo dei biosimilari

I primi biosimilari di somatotropina sono stati approvati in Europa nell'aprile 2006; la loro quota di mercato a valori nel 2011 è stata del 4%; filgrastim, approvato a settembre 2008, ha raggiunto invece il 25%. In confronto ai generici, questi risultati appaiono piuttosto modesti; secondo gli analisti di mercato i fattori chiave di questo "insuccesso" sarebbero due: la contenuta riduzione di prezzo rispetto agli originatori, - in media 30%, rispetto al 60-70% dei generici, - e i dubbi in merito alla sicurezza d'impiego [33]. La Germania da sola rappresenta il 34% del mercato europeo dei biosimilari: un "successo" dovuto a diversi fattori, a cominciare dall'elevata immagine di affidabilità di cui godono i generici sia presso i medici che i pazienti, tanto da essere considerati alla pari dei farmaci di marca. Inoltre, sebbene la sostituibilità sia affidata esclusivamente al medico, l'associazione medica tedesca ha dichiarato che non sussistono particolari problemi di sicurezza d'impiego nel caso di prescrizione dei biosimilari, citando a supporto le linee guida dell'EMA [34].

Nel 2009 la *Federal Trade Commission* (FTC) ha pubblicato un'analisi sulla competitività dei biosimilari sottolineando che le dinamiche di mercato sono differenti rispetto a quelle dei generici. L'immissione in commercio di farmaci equivalenti determina una rapida erosione del mercato dei *branded* riferibile a diversi fattori fra loro interdipendenti: ampia disponibilità di prodotti, marcata riduzione del prezzo e possibilità di una sostituzione automatica fra i due prodotti.

Secondo la FTC, questo scenario cambia radicalmente nel caso dei biosimilari dove i concorrenti sono certamente molto meno perché lo sviluppo e la produzione di biologici richiede ingenti investimenti. Quindi è ragionevole aspettarsi 2 o 3 biosimilari per originatore e lo sconto iniziale di prezzo sarebbe contenuto fra il 10% e il 30%. Infine la scarsa competitività del mercato dei biosimilari è penalizzata dalla mancanza di sostituibilità automatica con l'originatore, che ne limita di fatto la prescrizione ai soli pazienti di prima diagnosi. A differenza dei generici, la quota di mercato dei biosimilari difficilmente potrebbe superare negli anni il 30%, così riducendo in modo significativo le iniziali speranze di risparmio dei servizi sanitari.

La FTC ha quindi posto una condizione: i biosimilari devono sostituire gli originatori ed essere intercambiabili così come avviene per i generici [35]. Per questo, il Congresso degli Stati Uniti ha dato mandato alla *Food and Drug Administration* (FDA) di emanare un processo di approvazione abbreviato per i biosimilari che arrivi a dimostrare l'intercambiabilità in base a questi criteri:

- 1) caratteristiche chimico fisiche molto simili e medesimo meccanismo di azione che permettano di ottenere la medesima efficacia clinica attesa con l'originatore;
- 2) nei trattamenti ripetuti il rischio di eventi avversi o di una minore efficacia associato alla sostituzione dell'originatore con il biosimilare e viceversa non sia maggiore rispetto al rischio di somministrare solo l'originatore [36].

La proposta della FDA

A novembre 2010 si è tenuta un'audizione pubblica, in cui si sono delineate le posizioni dei diversi attori. Come atteso, l'associazione dei produttori farmaceutici (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, PhRMA), ha sostenuto la tesi che le conoscenze scientifiche non sono sufficienti per sostenere l'interscambiabilità e quindi lo sviluppo dei biosimilari deve essere "simile" a quello degli originatori.

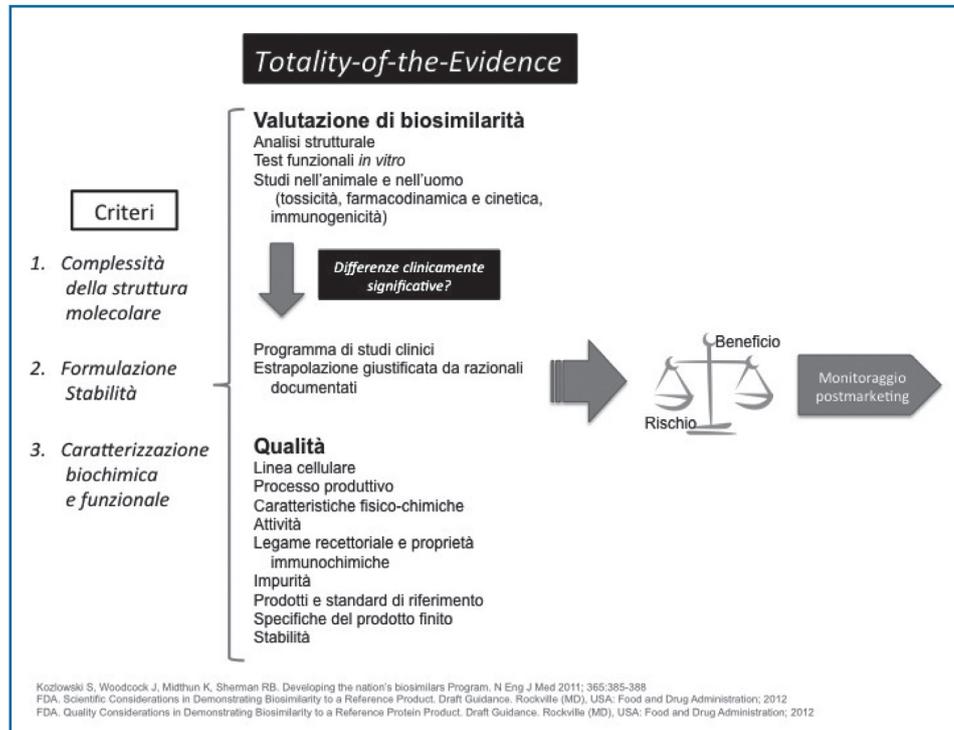
Al contrario, la *Generic Pharmaceutical Association* (GPhA) ha ribattuto che la duplicazione degli studi non necessari aumenterebbe solo i costi e rappresenterebbe una significativa barriera competitiva. L'intercambiabilità dovrebbe basarsi sulla dimostrazione che la sicurezza d'impiego, la purezza del principio attivo e la potenza farmacologica non modificano l'effetto terapeutico anche in caso di sostituzioni multiple fra biosimilare e originatore.

Dopo un'attesa più lunga del previsto, finalmente a Febbraio 2012 la FDA ha pubblicato tre linee guida: la prima è incentrata sui criteri scientifici che sottintendono la dimostrazione di biosimilarità [37] mentre la seconda esamina gli aspetti di ordine qualitativo [38]. Secondo la FDA, i progressi compiuti nella caratterizzazione e nella comprensione dei meccanismi d'azione dei farmaci biologici sono già oggi sufficienti per dimostrare un elevato grado di similarità e per confidare che il loro profilo di sicurezza ed efficacia non sia inferiore all'originatore. L'impiego di diverse tecniche di laboratorio permette di identificare e confrontare le "impronte digitali" di due farmaci biologici, così come è già successo per le EBPM. Lo sviluppo di queste tecniche permetterà di ridurre nei prossimi anni la necessità di condurre sia esperimenti in modelli animali che studi clinici.

La selezione dei materiali e la produzione sono fattori critici per la similarità: essi ricadono sotto la piena responsabilità dei produttori, che devono investire nello sviluppo di nuove metodiche analitiche e nel miglioramento continuo dei processi produttivi. In altre parole, i produttori di biosimilari non possono permettersi di dimenticare le norme di buona fabbricazione, come a volte è accaduto per le molecole di sintesi; di conseguenza solo pochi e qualificati produttori di generici potranno ambire ad entrare nel mercato dei biosimilari [39].

La valutazione di biosimilarità potrà basarsi su tre aspetti fondamentali: complessità della struttura molecolare; formulazione farmaceutica e stabilità; e caratterizzazione biochimica e funzionale. Essi saranno valutati secondo un approccio *Totality-of-the-Evidence*, ovvero la FDA prenderà in considerazione tutte le informazioni disponibili: analisi strutturale, test funzionali in vitro e studi di farmacodinamica, farmacocinetica e immunogenicità nell'animale e nell'uomo (**Figura 1**). L'obiettivo principale è di identificare le differenze verso l'originatore e valutarne le possibili implicazioni cliniche [40, 41]. Le differenze " clinicamente rilevanti " richiederanno la conduzione di un

Figura 1
Valutazione di biosimilarità
e aspetti qualitativi proposti
dalla *Food and Drug*
Administration
(Febbraio 2012).



esteso programma di studi clinici di confronto; in caso contrario c'è la possibilità che la FDA possa approvare il biosimilare a fronte di un piano clinico limitato, minimizzando tempi e costi di approvazione [42]. Un'opportunità particolarmente interessante per i produttori che sono in tal modo incentivati a sviluppare copie fedeli dei farmaci biologici di riferimento. I programmi di monitoraggio post-marketing potranno essere parte integrante dell'autorizzazione alla immissione in commercio, in sintonia con quanto già attuato dall'EMA [37]. La valutazione degli aspetti qualitativi prenderà in considerazione la linea cellulare, le caratteristiche chimico-fisiche e la potenza del principio attivo, il legame recettoriale e le proprietà immunoistochimiche. Il processo produttivo sarà valutato nel dettaglio, includendo le impurità, le specifiche del prodotto finito e la stabilità [38].

La terza linea guida [43] è una serie di domande e risposte. La risposta alla domanda I.14, - se un produttore può richiedere la valutazione d'intercambiabilità, - è di non facile interpretazione: secondo la FDA è possibile definire in modo prospettico i requisiti tecnici già al momento dell'avvio della procedura ma sarebbe "difficile". Come dire: oggi siamo incerti e in futuro potremmo cambiare idea. Una risposta generica che ha scontentato molti. Di fatto la FDA non ha definito quali siano i requisiti necessari per l'intercambiabilità [42], assolvendo per il momento in modo vago a quanto richiesto dal *Biologics Price Competition and Innovation Act* [36]. L'argomento è stato ripreso durante l'audizione dell'11 maggio 2012 che, senza portare a particolari sviluppi, ha soprattutto confermato che il confronto fra produttori originatori contro biosimilari sia focalizzato sull'intercambiabilità [44].

È ragionevole dedurre che il compito assegnato dal Congresso alla FDA sia più gravoso del previsto e che l'agenzia, in difficoltà, tenti di prendere tempo. Un articolo comparso nell'agosto 2011 a firma di funzionari della FDA aveva prospettato che l'interscambiabilità dovesse fondarsi sulla dimostrazione che

- a) il biosimilare permette di ottenere la stessa efficacia clinica in ogni paziente;
- b) il rischio associato alla sostituzione alternata dei due prodotti non è maggiore rispetto al proseguimento della terapia con il farmaco di riferimento [39]. Rimane "solo" da chiarire quali dati sono necessari e quali precauzioni adottare per evitare la sostituzione fra biologici non intercambiabili fra loro.

Conclusioni

La “storia” dei biosimilari è solo al suo inizio e sta evolvendo, spinta dalla necessità per i servizi sanitari, pubblici o privati, di tenere sotto controllo la continua crescita dei costi pur continuando a erogare farmaci biologici più efficaci e tollerati. Il mantenimento della sostenibilità della spesa sanitaria è anche interesse dei produttori di farmaci in quanto l’alternativa della riduzione della spesa sanitaria pubblica, al di là delle implicazioni etiche e sociali, sarebbe ragionevolmente associata alla contrazione della domanda nei Paesi cosiddetti “benestanti” e alla stagnazione in quelli emergenti. Inoltre, il mercato dei biosimilari offre ai *big pharma* un’opportunità concreta di continuare a crescere nonostante la perdurante carenza di innovazione e la perdita della copertura brevettuale dei *blockbuster*, i farmaci da almeno un miliardo di dollari di fatturato annuo.

Che i biosimilari avanzino è dimostrato dal fatto che EMA e FDA non solo hanno da tempo emanato normative ma hanno già tenuto decine di audizioni per delineare lo sviluppo di diversi biosimilari, in particolare degli anticorpi monoclonali. Come risultato, diversi programmi preclinici e clinici sono già in corso [40, 45].

La sostituibilità è il fattore chiave per stimolare una concorrenza seppur ristretta a produttori con adeguate risorse finanziarie e in possesso delle competenze necessarie per sviluppare e produrre i biosimilari.

La lentezza con cui la FDA sta affrontando la definizione dei criteri di sostituibilità indica come sia necessario progredire nella caratterizzazione delle molecole in modo da definire parametri affidabili di similarità, così da coniugare i vantaggi di uno sviluppo abbreviato con il rispetto assoluto del principio bioetico del *primum non nocere*. Occorre dare tempo agli scienziati di svolgere il proprio lavoro e sono necessari adeguati investimenti in ricerca. Nonostante la crisi, il compito dei governi e delle autorità sanitarie sarebbe proprio il finanziamento della ricerca in modo da accelerare la disponibilità dei biosimilari. Al contrario, ostacolare o addirittura proibire la sostituibilità non sembra una soluzione lungimirante, proprio nell’interesse dei pazienti.

Bibliografia

- [1] OECD. Health at a Glance: Europe 2012. OECD Publishing. 2012.
- [2] Mastropasqua N, Lomazzi V, Giuseppone V, Del G, Raffaele, Laterza E. Relazione sulla Gestione Finanziaria delle Regioni. 2012; 1-489.
- [3] CENSIS. Quale sanità dopo i tagli? Quale futuro per le risorse in sanità? 2012; 11862-2012
- [4] Pammolli F, Salerno NC. L’integrazione pubblico-privato nel finanziamento della sanità e dell’assistenza alla persona. Quaderno CeRM. 2010; 3: 1-63.
- [5] Appleby J. Can we afford the NHS in future? *Bmj*. 2011; 343: d4321-d4321.
- [6] Baicker K, Chertow ME. The economics of financing Medicare. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: e7, PMID = {21751901}.
- [7] Blendon R, Benson J. The Public’s Views about Medicare and the Budget Deficit. *N Engl J Med*. 2011; 365: e8.
- [8] Pammolli F, Salerno NC. Le differenze regionali nella governance della spesa sanitaria. Working Paper. 2011; 2: 1-109.
- [9] Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere FIASO. Primi risultati economici dell’applicazione del DL sulla “Spending Review” nelle Aziende del Servizio Sanitario Nazionale. I Quaderni FIASO. 2012; 12/2012: 1-32.
- [10] editor. L’uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2012. Roma: AIFA; 2012: 1.
- [11] OsMed GdI. L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore. 2012: 1.
- [12] Drugs P. Drugs at the Clinical Stage - In the Pipeline. 2013
- [13] IMAF. Pharma & Biotech Industry Global Report. 2011. IMAF; 2010: 1.
- [14] Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11: 426-428.
- [15] Engineer D. Innovations: GlycoFi Bought by Merck. 2006.
- [16] Merck. Merck Bioventures. 2011.
- [17] Minghetti P, Rocco P, Cilurzo F, Vecchio LD, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug discovery today*. 2012; 17: 63-70, PMID = {21856438}.
- [18] Ebberts HC, Crow SA, Vullo AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol*. 2012; 30: 1186-1190, PMID = {23222784}.
- [19] EMA. Biosimilar. 2013.
- [20] EMA. Concept paper on the revision of the guideline on similar biological medicinal product. 2011.
- [21] EMA. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). 2012.
- [22] Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *European journal of haematology*. 2011; 86: 277-288, PMID = {21175852}.
- [23] AIFA. Position paper: i farmaci biosimilari. Maggio 2013
- [24] Consiglio di Stato. Sentenza n. 7690/2009. 2009.
- [25] Consiglio di Stato. Sentenza n. 3572/2011. 2011.
- [26] Farmaco CRD. Medicinali biosimilari: modalità di inserimento e raccomandazioni per l’uso. Documento PTR n. 152. 2011.
- [27] Cursi C, Tomassini A, De Lillo S. Legislatura 16° - Disegno di legge N. 1875. Modifiche al decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria e nuove disposizioni in materia di farmaci biosimilari. Atti Parlamentari Senato della Repubblica. 2009; XVI Legislatura.

- [28] EMA. Guideline for medicinal products for human use (CHMP). 2007.
- [29] EMA. Omnitrope: EPAR - Scientific discussion. 2006.
- [30] Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1403-8.
- [31] Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT plus.* 2009; 2: i27-i36.
- [32] Zuniga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19: 661-669.
- [33] Health IMS. Shaping the Biosimilars Opportunity: a Global Perspective on the Evolving Biosimilars Landscape. New York, USA: IMS Health. 2011.
- [34] Ärzteschaft Add. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. Berlin. 2008.
- [35] Federal Trade Commission FTC. Emerging Health Care Issues: Follow-on Biologic Drug Competition. 2009.
- [36] Congress USA. Patient Protection and Affordable Care Act. Title VII - Improving Access to Innovative Medical Therapies. Subtitle A - Biologic Price Competition and Innovation. 2009.
- [37] FDA. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Draft Guidance. Rockville (MD), USA: Food and Drug Administration. 2012.
- [38] FDA. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. Draft Guidance. Rockville (MD), USA: Food and Drug Administration; 2012.
- [39] Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med.* 2011; 365: 385-8.
- [40] Biosimilar Biological Products Food and Drug Administration. 2012.
- [41] Calvo B, Zuniga L. The US approach to biosimilars: the long-awaited FDA approval pathway. *BioDrugs.* 2012; 26: 357-61.
- [42] Barlas S. FDA Readies New Guidance and User Fee Program for Biosimilars: Drug interchangeability and user fees are contentious issues the FDA must resolve. Is the FDA up to the task? *Biotechnol Healthc.* 2012; 9: 28-9.
- [43] FDA. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Draft Guidance. Rockville (MD), USA: Food and Drug Administration. 2012.
- [44] Philippidis A. FDA's Hearing for Biosimilars Showcased Issues Ranging From Definitions to Study Requirements to IP. 2012.
- [45] Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol.* 2012; 30: 1179-85.

Aderenza alle terapie antidiabetiche: aspetti farmacoeconomici

Giorgio L. Colombo

Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Pavia
S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

KEY WORDS

Type 2 diabetes
Oral antidiabetic drugs
Pharmacoeconomics
Health care costs
Adherence
Medication possession ratio (MPR).

Abstract

In recent years, type 2 diabetes has become a disease with a high economic and social impact. The prevalence and incidence of this type of diabetes are rapidly increasing worldwide, as a consequence of population ageing, of changes in eating habits, and of sedentary lifestyle.

The ARNO Observatory is a clinical data warehouse consisting of a network of local health care units (ASL) scattered throughout the Italian territory. We performed an analysis on a sample of 169,375 patients treated with oral blood glucose-lowering drugs in 2008 from a total population of 4,040,624 health care beneficiaries at 12 local health care units in the ARNO Observatory. Adherence was assessed using the medication possession ratio indicator (MPR).

Patients on monotherapy showed a better percentage of adherence for glimepiride (70.5%) and pioglitazone (70.4%), whereas the best adherence in the fixed-combination therapy group was recorded for metformin + pioglitazone (75.5%). The average annual cost per diabetic patient was € 2388, with differences between the monotherapy (€ 2321), fixed-combination (€ 2270), and dual therapy (€ 2465) groups. Fixed combination therapy involved a lower mean expenditure for insulin, other drugs, and specialist and diagnostic care.

Appropriate drug prescribing in type 2 diabetes is of critical importance in order to achieve therapeutic objectives and to optimize the use of resources in modern health care systems.

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni il diabete di tipo 2 è diventato una patologia di elevato impatto economico e sociale [1]. Le stime di prevalenza effettuate in singole regioni o provincie italiane più recenti indicano che, nel nostro Paese, circa il 5-6% della popolazione adulta è affetta da diabete, che corrisponde a circa 3 milioni di persone. La patologia diabetica è molto costosa perché nel corso del tempo tende a sviluppare complicanze che necessitano di quantitativi crescenti di risorse, che incidono pesantemente sulla spesa sanitaria [2]. Nel 1998 è stato realizzato lo studio Code-2 (*COSt of Diabetes in Europe-type 2*), nato dall'esigenza di otto Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Svezia) di stimare i costi della gestione dei pazienti diabetici di tipo 2, le complicanze e la qualità di vita del paziente [2]. I risultati hanno evidenziato che, mediamente, il soggetto diabetico assorbe risorse sanitarie per quasi € 3.000 all'anno. Più della metà (59,8%) del valore delle risorse risultava destinato ai ricoveri ospedalieri, il 18,5% all'assistenza ambulatoriale e il 21,7% alle terapie farmacologiche. Il costo complessivo per la cura delle complicanze superava largamente quello del trattamento del diabete isolato. La presenza di una o più complicanze aumentava il costo medio per paziente diabetico di oltre due volte. La popolazione diabetica assorbe il 6,65% dell'intera spesa sanitaria nazionale, pubblica e privata. Il costo medio per l'assistenza al diabetico era più del doppio (221%) della spesa sanitaria media pro-capite. La presenza di un fattore di rischio aggiuntivo come la dislipidemia aumenta il costo del 50%, soprattutto a causa di un maggiore utilizzo di farmaci. Il costo infatti aumenta progressivamente, arrivando per esempio fino a € 6.365 con la combinazione di quattro patologie [3].

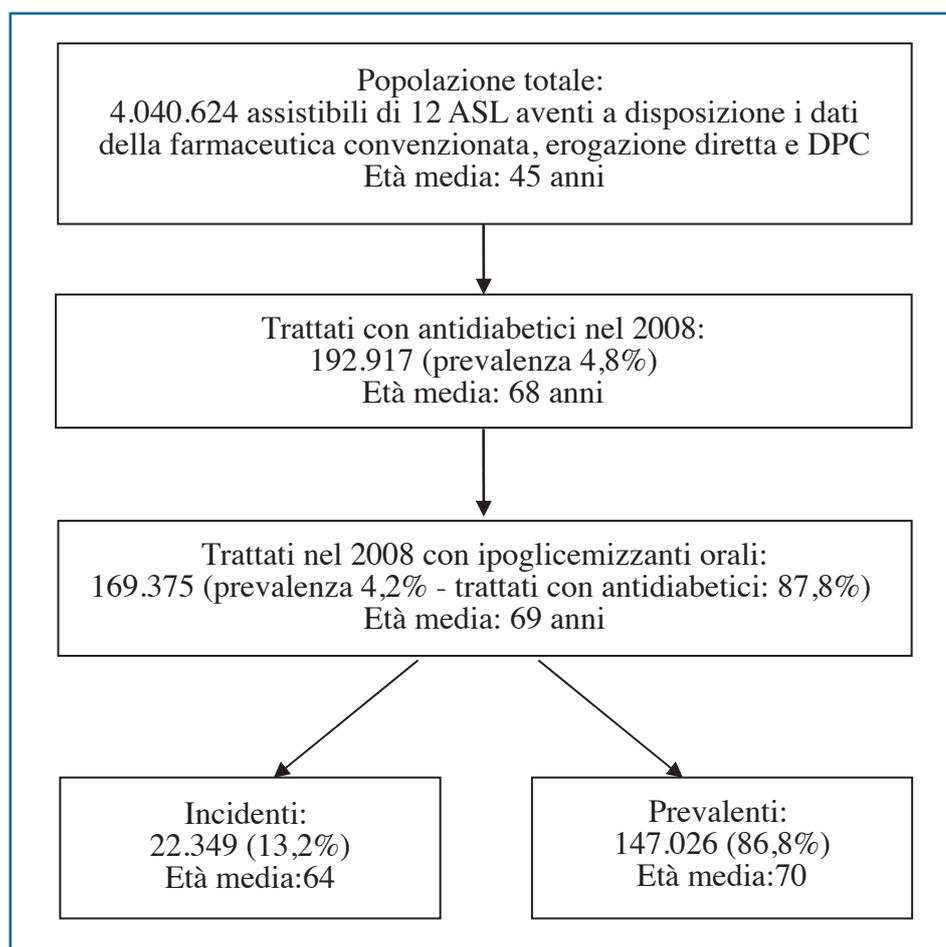
Corrispondenza: Giorgio L. Colombo, S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Via Previati, 74 - 20149 Milano, e-mail: giorgio.colombo@savestudi.it

La terapia del Diabete di tipo 2: i dati dell'Osservatorio ARNO

Il progressivo invecchiamento della popolazione e il contestuale aumento delle patologie cronico-degenerative, come il diabete, sta causando una costante tensione nel finanziamento della spesa sanitaria pubblica in Italia. In tale contesto di contenimento e ottimizzazione della spesa sanitaria nazionale le ns. Aziende Sanitarie Locali hanno sviluppato [4] strumenti di monitoraggio costante della spesa sanitaria e farmaceutica al fine di mantenere sotto controllo gli operatori sanitari e valutare il raggiungimento degli obiettivi della programmazione sanitaria nazionale e regionale [5]. L'osservatorio ARNO, attivo da oltre 20 anni, nasce da una collaborazione tra Cineca e i servizi farmaceutici delle ASL con l'obiettivo di costituire un osservatorio come base informativa, con il paziente al centro del processo, per la programmazione sia clinica che sanitaria [6]. La caratteristica dell'Osservatorio ARNO consiste nel fornire alle ASL convenzionate un Data Warehouse clinico orientato alle popolazioni e ai problemi, che integra, per ogni singolo paziente, i dati provenienti dai vari data base amministrativi (ricette di prescrizione farmaceutica erogate dal SSN al singolo cittadino, schede di dimissione ospedaliera, specialistica ambulatoriale ecc.), i dati anagrafici ed ulteriori flussi informativi (dati socio/demografici).

Recentemente, è stato pubblicato un lavoro [7] il cui obiettivo era quello di valutare l'utilizzo di farmaci antidiabetici con particolare riferimento alle modalità di terapia (mono, duplice, combinazione fissa) nei pazienti arruolati dall'Osservatorio ARNO in termini di: caratteristiche dei pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici; valutazione delle terapie (mono, duplice, combinazione fissa); calcolo dell'aderenza alla terapia e valutazione della differenza nell'aderenza della terapia tra pazienti prevalenti e incidenti (che non assumevano antidiabetici nei 4 anni precedenti rispetto al momento di arruolamento); valutazione del costo del paziente per le 3 strategie terapeutiche.

Figura 1
Modalità e criteri di selezione del campione [7].



tiche, sia per quanto riguarda la terapia antidiabetica sia per le terapie concomitanti. Le analisi sono state condotte su un campione di 169.375 trattati con ipoglicemizzanti orali nell'anno 2008, provenienti da una popolazione di 4.040.624 assistibili appartenenti a 12 ASL del campione ARNO, aventi a disposizione i dati della farmaceutica convenzionata, erogazione diretta da parte dell'ASL e dispensazione per conto (DPC), sia per il periodo di arruolamento sia per il periodo di follow-up (**Figura 1**). Per la valutazione del costo dei pazienti per le 3 strategie terapeutiche sono stati utilizzati anche i dati dei ricoveri ospedalieri (SDO) e della specialistica ambulatoriale (SPA) disponibili per un sottocampione di ASL (popolazione di circa 2 milioni di abitanti). Le ASL sono state selezionate sulla base della completezza e della buona qualità del dato al momento dell'elaborazione (**Figura 1**) [7].

Risultati: appropriatezza terapeutica e sostenibilità economica in *real practice*

I pazienti sono stati considerati "in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali" se nell'arco dell'anno 2008 hanno ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco antidiabetico (codice ATC: A10B - ipoglicemizzanti orali), attraverso una ricetta rimborsabile dal SSN e presentata alle farmacie delle ASL convenzionate. Per valutare i consumi si è fatto riferimento al numero di confezioni vendute (pezzi), alla spesa lorda totale e alle DDD (*Defined Daily Dose*). L'aderenza alla terapia è stata calcolata utilizzando la tecnica del *Medical Possession Ratio* (MPR) che si definisce come il rapporto tra le unità di trattamento dispensate nei 365 gg. di follow-up rispetto alla prima prescrizione, ed è stata stimata per i pazienti che continuano la stessa terapia iniziale anche nel follow-up [8, 9].

In **Tabella 1** vengono mostrate le caratteristiche dei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali per i gruppi di trattamento. La percentuale dei pazienti trattati con qualsiasi farmaco è risultata del 4,2% con un'età media di 68,9 anni. Il numero medio di ricoveri all'anno è risultato più contenuto nel gruppo in duplice terapia, ma con un'età inferiore alla media del campione (67,5 anni). Il numero medio di prestazioni specialistiche è risultato minore nel gruppo delle combinazioni fisse (30,1 vs. 35,1 del campione). Dalla **Figura 2** emerge invece l'aderenza alle monoterapie, dove per la valutazione dell'aderenza per principio attivo si sono considerate le date di prescrizione relative ad ogni principio attivo. Da osservare la percentuale migliore di aderenza per il glimepiride (70,5%) e il pioglitazone (70,4%); nelle terapie a combinazione fissa (**Figura 3**) l'aderenza migliore è stata osservata anche in questo caso per metformina + pioglitazone (75,5%). La **Tabella 2** presenta invece il costo totale medio annuo per paziente diabetico, suddiviso per le diverse categorie di spesa (farmaceutica territoriale [FT] + Ospedale DRG [SDO] + prestazioni specialistiche e diagnostiche [SPA]).

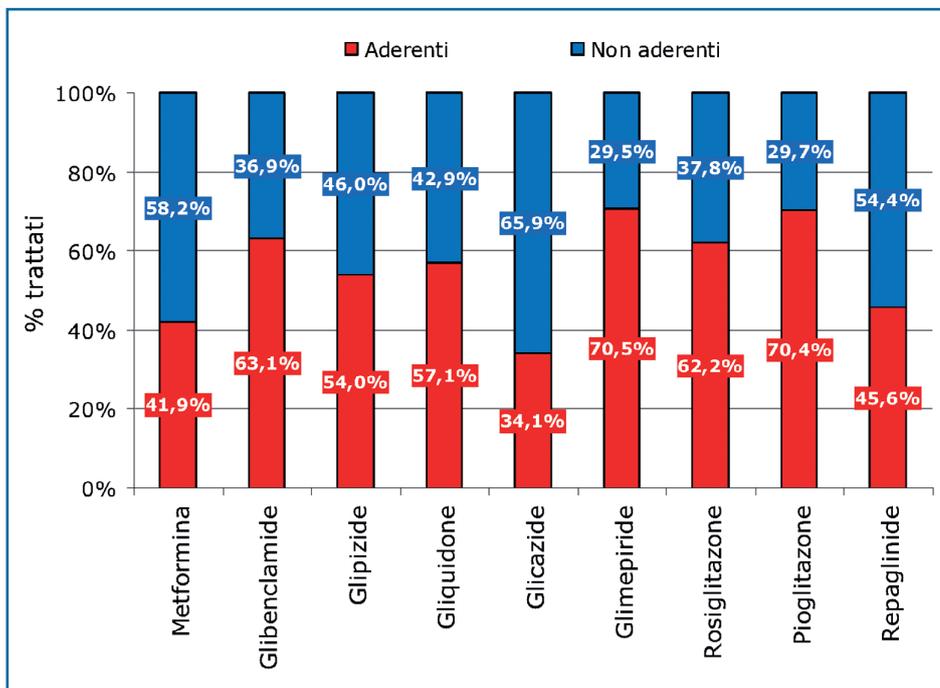
Tabella 1 Caratteristiche dei trattati con ipoglicemizzanti orali per gruppi di trattamento [7].

Caratteristiche descrittive	Terapia con ipoglicemizzanti orali			
	Monoterapia	Combinazione fissa	Duplice terapia	
Pazienti con diabete, N	169.375 *	91.816	31.674	19.573
		54,2%	18,7%	11,6%
Prevalenza, %	4,2	2,3	0,8	0,5
femmine	3,9	2,2	0,5	0,4
maschi	4,5	2,4	0,8	0,5
Età media, anni	68,9	68,3	71,9	67,5
Femmine, %	49,1	49,8	49,4	47,0
Confezioni prescritte/anno, media	72,5	66,6	71,2	86,8
per ipoglicemizzanti orali	17,7	13,1	16,4	31,4
per insulina	1,0	1,0	1,0	1,0
per altri farmaci	54,8	53,6	54,7	55,5
DDD/1000 ab die	175,6	85,2	32,2	26,1
per ipoglicemizzanti orali	40,8	14,6	7,3	9,6
per insulina	3,9	2,2	0,7	0,5
per altri farmaci	134,8	70,6	24,9	16,4
Ricoveri/anno per 1000 pazienti, media	328	328	314	298
Prestazioni specialistiche/anno, media	35,1	34	30,1	38,6

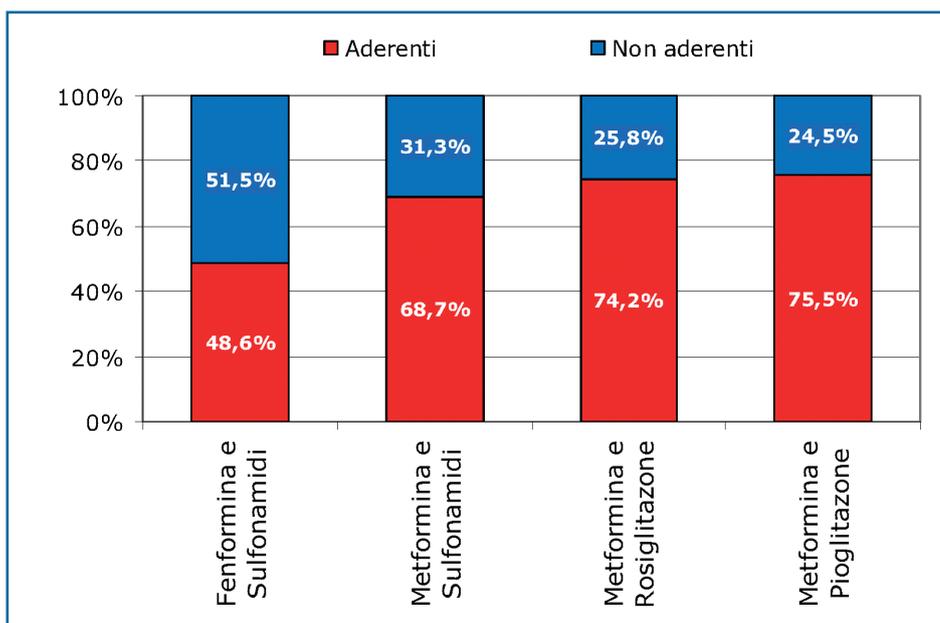
(*) I 169.375 pazienti comprendono non solo la somma dei pazienti in monoterapia, combinazione fissa e duplice terapia ($\Sigma = 143.063$), ma anche quei pazienti con terapia mista: (N=26.312).

Figura 2

Monoterapia: aderenza per tipologia di terapia e principio attivo [7].

**Figura 3**

Terapia a combinazione fissa: aderenza per tipologia di terapia e principio attivo [7].

**Tabella 2** Costo totale dei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali (farmaceutica, ricoveri, specialistica) [7].

Caratteristiche descrittive	Terapia con ipoglicemizzanti orali		Monoterapia		Combinazione fissa		Duplice terapia	
		%		%		%		%
N. pazienti con diabete	169.375		91.816	54,2	31.674	18,7	19.573	11,6
Spesa media per paziente/anno (farmaceutica territoriale (FT)+DRG (SDO)+ prestazioni specialistiche e diagnostiche (SPA))	€ 2.388	100	€ 2.321	100	€ 2.270	100	€ 2.465	100
Spesa media FT/ anno	€ 852,00	35,7	€ 795,00	34,3	€ 786,00	34,6	€ 1.022,00	41,5
per ipoglicemizzanti orali	€ 109,50	4,6	€ 62,98	2,7	€ 83,40	3,7	€ 258,20	10,5
per insulina	€ 43,69	1,8	€ 45,60	2,0	€ 39,10	1,7	€ 45,30	1,8
per altri farmaci	€ 698,70	29,3	€ 686,11	29,6	€ 663,80	29,2	€ 718,60	29,2
Spesa media DRG/anno	€ 1.185	49,6	€ 1.172	50,5	€ 1.190	52,4	€ 1.080	43,8
Spesa media SPA/anno	€ 351	14,7	€ 354	15,3	€ 294	13,0	€ 363	14,7

Il costo medio annuo per paziente diabetico è stato individuato in circa € 2.388 con differenze tra monoterapia (€ 2.321), combinazione fissa (€ 2.270) e duplice terapia (€ 2.465). Il costo minore della combinazione fissa è da imputare soprattutto a un costo medio minore dell'insulina e di altri farmaci e a una minore spesa media per prestazioni specialistiche e diagnostiche, nonostante un costo terapia maggiore per gli ipoglicemizzanti orali [7].

Discussione e conclusioni

La possibilità di analizzare i dati dell'Osservatorio ARNO, un database così ampio di informazioni sulle prescrizioni farmacologiche è una opportunità unica per conoscere e portare alla discussione il profilo delle prescrizioni di farmaci antidiabetici in una ampia popolazione di pazienti, il gap che esiste tra il "quanto si dovrebbe fare" (suggerito dalle linee guida) e "quello che effettivamente si fa" nella pratica clinica reale, l'impegno economico che si correla ai profili prescrittivi. Una analisi delle informazioni disponibili in questo senso può essere essenziale nella gestione, pianificazione e, se necessario, razionalizzazione della spesa sanitaria. Queste fonti e la loro integrazione costituiscono un potente strumento da affiancare ai metodi classici degli studi epidemiologici [10]. I database amministrativi offrono infatti informazioni a basso costo, dal momento che sono già disponibili, tendenzialmente relative a tutti i servizi presenti in un determinato contesto sanitario.

La valutazione di *drug utilisation* condotta presso la Banca Dati ARNO ci ha permesso di conoscere i consumi e le modalità prescrittive per un importante campione della popolazione diabetica, definire un costo complessivo e pro capite annuo per questa patologia e di conoscere e suggerire eventuali politiche di appropriatezza e di ottimizzazione della spesa; questo tramite l'individuazione di benchmark tra distretti, medici, periodi temporali diversi, consumi per età e per sesso, diffusione territoriale di patologia [6]. Occorre però ricordare che l'utilizzo di banche dati amministrative presenta anche alcune limitazioni. Infatti i dati raccolti provengono direttamente dalla fatturazione delle farmacie; si ha pertanto una stima reale dei farmaci dispensati ma non delle effettive prescrizioni eseguite dai medici. Il principale limite delle banche dati amministrative è infatti la mancanza di dati clinici; infatti, nascendo per scopi contabili, tralasciano completamente dati relativi alle abitudini di vita del paziente, ai sintomi ed alle diagnosi e agli indicatori di esito intermedio (parametri vitali o livelli biochimici).

La misurazione e la comprensione del concetto di aderenza alla terapia non sono solo fattori critici per determinare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, ma sono anche importanti per la creazione di programmi volti a migliorare la qualità dell'uso dei medicinali [10, 11]. Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio, sia per aumentato rischio, sia per entrambe le condizioni [12]. Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguate aderenza al trattamento (definita come misura di quanto il paziente agisce in accordo con il regime di dosi e intervalli di somministrazione prescritti) e persistenza in trattamento (definita come la durata del tempo intercorso fra l'inizio e la discontinuazione della terapia) risultano in un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un aumento significativo dei costi correlati alla gestione della salute.

Alcuni interventi tecnici, comportamentali, educativi, di supporto sociale e strutturali sembrano migliorare l'aderenza e la persistenza in terapia dei pazienti [11]. Appare peraltro importante ricordare che, nel controllo e nel monitoraggio del paziente diabetico, il lavoro appare confinato non solo al ruolo esclusivamente di tipo "clinico" ma molto spesso è caratterizzato anche da aspetti epidemiologici, gestionali ed organizzativi, necessari per effettuare attività di stadiazione, monitoraggio e controllo dell'evolversi della malattia. In tal direzione sembra importante accogliere e valorizzare le nuove esperienze di sperimentazione gestionali in atto in alcune Regioni come la Lombardia (CREG, *Chronic Care Model*), Toscana e l'Emilia Romagna che spingono ad una collaborazione fattiva tra Medico di Medicina generale e specialista al fine di condividere tramite opportuni meccanismi gestionali la presa in carico di questa

tipologia di pazienti [13, 14]. La prescrizione appropriata dei farmaci è di importanza critica per raggiungere gli obiettivi terapeutici e per ottimizzare l'uso delle risorse nei sistemi sanitari moderni

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1999.
- [2] Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. per conto dell'Advisory Board Italiano dello Studio CODE-2 (COsts of Diabetes in Europe-type 2). Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2000; 2(1): 1-21.
- [3] Scarcella C, Indelicato A, Levaggi R. et al, Il costo del diabete: l'esperienza dell'ASL di Brescia, *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2006; 8(2): 95-103.
- [4] Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011.
- [5] Cerra C, Lottaroli S. Utilizzo di banche dati amministrative per il calcolo dei costi di patologie croniche e/o degenerative. Un metodo per la mappatura dei consumi sanitari degli assistiti dal SSN. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2004; 6(3): 141-9.
- [6] Osservatorio ARNO, <https://osservatorioarno.cineca.org/> Ultimo accesso febbraio 2012.
- [7] Colombo GL, Rossi E, De Rosa M, Benedetto D, Gaddi AV. Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Patient Preference and Adherence* 2012; 6: 653-61.
- [8] Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther* 2008; 30(10): 1893-907.
- [9] Thayer S, Arondekar B, Harley C, Darkow TE. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. *Ann Pharmacother* 2010; 44(5): 791-9.
- [10] Casula M, Tragni E, Catapano AL. I database amministrativi come fonti di dati per la ricerca farmaco epidemiologica, *CARE* 2011; 1: 33-36.
- [11] Borghi C, Cicero AFG. Aderenza e persistenza in terapia. *Giornale Italiano di farmaco-economia e farmaco utilizzazione* 2008; 1(2): 5-13.
- [12] Catapano AL. Aderenza e persistenza alla terapia. *CARE* 2010; 3: 34-37.
- [13] Regione Lombardia, CREG Chronic Related Group http://www.sanita.regione.lombardia.it/cs/Satellite?c=Redazionale_P&childpagename=DG_Sanita%2FDetail&cid=1213425053169&pagename=DG_SANWrapper
- [14] Regione Toscana, Piano Sanitario Regionale 2008-2010.

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.



Pronto soccorso e segnalazione spontanea

Elisa De Rosa¹, Valentina Perrone¹, Carla Carnovale¹, Stefania Antoniazzi¹,
Giuseppe Vighi², Emilio Clementi¹, Sonia Radice¹

¹Servizio di Farmacovigilanza, U.O. di Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Luigi Sacco
Polo Universitario, Milano

²Farmacovigilanza e Farmacologia clinica, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

PAROLE CHIAVE

Emergency department
Adverse drug reactions
Under-reporting
Spontaneous reporting
system

Abstract

Background: Adverse drug reactions (ADRs) are a public health emergency often underestimated. The incidence of ADRs has been estimated to be about 4-6% in the Emergency Department, and in the US fatal ADRs appear to be the fourth cause of death, amounting to 106,000 deaths annually, after cancer (529,904 deaths/year) and cerebral vascular disease (150,108 deaths/year). Spontaneous reporting of adverse drug reactions is an important method for pharmacovigilance, but under-reporting and poor quality of reports are major limitations.

Aims: To examine drug-related Emergency Department (ED) accesses; to underline the main problems in the spontaneous reporting system of the ED of L. Sacco Hospital; to assess the phenomenon of under-reporting.

Methods: A retrospective study was conducted over a 6-month period at the ED of L. Sacco Hospital. The visits were analyzed and drug-related visits were stratified into the following four categories:

- ADRs;
- treatment failures;
- excessive pharmacological activity;
- incongruous assumption,
- non compliance.

The ED visits were evaluated from ED records contained in the Isolabella database, in order to assess drug-related problems. ADRs, analyzed and evaluated by ED physicians, were added in a database containing all reports of MEREAFaPS project that allows collection and analysis of ED-reported ADRs.

Results: In a total of 25,802 patients who visited the ED during the study period, 423 were evaluated. Patients without adequate documentation of the ED visit were excluded. Of all the patients evaluated, 59.00% were women. Elderly population was 45.15%, of whom 62.30% were women. The ADRs reporting rate in the ED was 2.25 per thousand ED visits; women was 67.24% and elderly people only 17.24%, and there were no significant differences between genders in this age group.

Conclusions: In the L. Sacco Hospital ED, ADRs-related admission is 2.25 per thousand. There are not direct correspondence in ADRs reported between advancing age and increased likelihood incurring in ADRs. Elderly-related under-reporting is confirmed, as people aged 65 years and older are almost half of people who access the ED for reasons related to the drug, in addition to the reported ADRs. Hospitalization after an ED visit due to ADRs reported affects mainly women: antimicrobial reactions play an important role in long hospital stay. Some types of reactions present in the ED such as type F reactions and some type A reactions, even if present in the analyzed records, have not been reported as ADRs.

Corrispondenza: elisa_edr@hotmail.com

Introduzione

La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions*, ADR) da parte degli operatori sanitari costituisce uno dei migliori metodi per generare segnali relativi ad ADR inattese e non comuni e rappresenta tuttora la base dello studio del profilo di rischio di un farmaco. Prima che un prodotto sia commercializzato, i dati del suo profilo di sicurezza e della sua efficacia sono limitati ai trial clinici che rivelano per lo più ADR comuni e frequenti. Alcune reazioni importanti invece possono impiegare un periodo estremamente lungo per svilupparsi oppure si verificano raramente. Inoltre, i pazienti arruolati nei trial clinici vengono trattati in condizioni controllate (per esempio, sotto diretto controllo medico senza esposizioni significative ad altri prodotti e/o malattie fondamentali) e non riflettono necessariamente il modo in cui la molecola sarà usata nella vita reale una volta messa in commercio [1]. Pertanto, un monitoraggio post-marketing delle ADR è essenziale per continuare ad avere un profilo completo della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci.

La sottosegnalazione rappresenta la maggiore limitazione del sistema di segnalazione spontanea, si stima infatti che venga segnalato solo il 6% di tutte le reazioni avverse [2].

La sottosegnalazione da un lato ostacola la quantificazione del rischio e dall'altro provoca un ritardo nella rilevazione del segnale di allerta con conseguenti ripercussioni sulla salute pubblica. Recenti studi hanno dimostrato che il numero e la qualità delle segnalazioni migliorano quando viene progettato un intervento formativo sulla base delle lacune riscontrate nelle conoscenze e nelle attitudini degli operatori sanitari [3]. Il sistema italiano di segnalazione spontanea, che dal 1965 in avanti è stato oggetto di numerosi interventi legislativi, ha avuto una svolta nel 2001 con la creazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, basata sull'inserimento delle segnalazioni in un sistema web-based da parte dei responsabili di farmacovigilanza di ASL, Aziende Ospedaliere e IRCCS. Un sistema così decentrato (i punti di inserimento delle segnalazioni sono oltre 400) offre dei vantaggi, come ad esempio uno stretto contatto con i segnalatori, ma anche degli svantaggi, legati in particolare alla sua eccessiva parcellizzazione, che si riflette sulla qualità dell'inserimento dei dati e sulla codifica dei diversi termini (farmaci, reazioni, patologie).

Molti eventi avversi correlati all'uso di farmaci (*Adverse Drug Events*, ADE) non vengono identificati fino a quando il paziente non li segnala ad un medico e spesso il primo punto di contatto per tali segnalazioni è rappresentato quindi dal pronto soccorso (PS) ospedaliero. Tra i fattori che sembrano incrementare le visite di PS vi sono: età, patologie, mancata compliance, inappropriata prescrizione, numero di farmaci assunti dal paziente e ADR [4, 5].

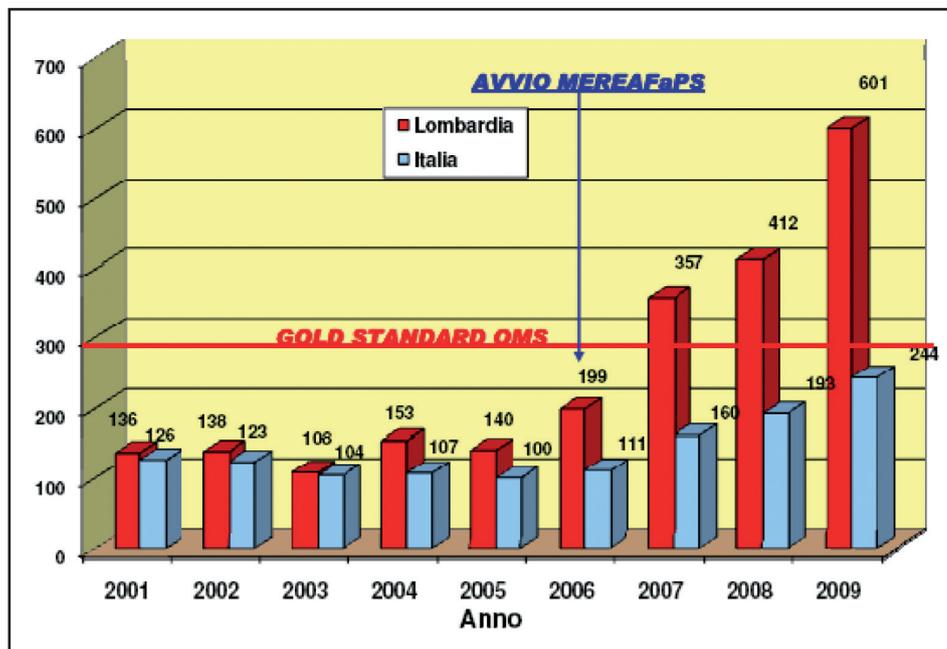
Le ADR sono state definite nel 1969 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "qualsiasi risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente utilizzate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una patologia, o per modificare una funzione fisiologica" [6].

Un efficace sistema di farmacovigilanza capace di individuare le reazioni avverse e di informare efficacemente gli operatori sanitari può diminuire la morbilità e la mortalità da ADR ottenendo contemporaneamente un importante risparmio sulla spesa sanitaria. Il progetto MEREAFaPS, coordinato dall'Ospedale di Niguarda, è iniziato nel giugno 2006 grazie alla disponibilità di alcuni ospedali lombardi (8 con 15 PS nella prima fase del progetto, 16 con 33 PS nella fase attuale) di creare una rete di farmacovigilanza con l'obiettivo finale di analizzare gli accessi al PS attribuibili ad ADR e a reazioni evitabili da farmaci.

I risultati ottenuti nel primo biennio sono stati tanto significativi da determinare un incremento delle segnalazioni di ADR, che ha consentito alla Lombardia già nel 2007 di superare il gold standard OMS di 300 segnalazioni per milione di abitanti per anno e nel 2008 di arrivare a 419 segnalazioni per milione di abitanti per anno (**Figura 1**).

A giugno 2009 il progetto è stato rifinanziato ed è diventato multiregionale riuscendo ad arruolare 33 PS di 16 aziende ospedaliere lombarde e altri 14 PS situati in Abruzzo, Toscana, Campania e Veneto. Il tasso di reazioni giunte in PS è del 3,4 per mille accessi di PS, di poco superiore a quello registrato da Budnitz (2,7 per mille) in una analoga sorveglianza su 61 PS americani. I farmaci maggiormente coinvolti nel provo-

Figura 1
Numero di segnalazioni
per milione di abitanti/anno
in Lombardia.



care reazioni avverse sono stati antibiotici, FANS, antiaggreganti e anticoagulanti orali. I farmaci responsabili erano prevalentemente prescritti dal medico.

L'unità di farmacovigilanza dell'A.O. L. Sacco partecipa a numerosi progetti, con l'obiettivo principale di coinvolgere i medici in una discussione costruttiva sulla pratica clinica e sull'appropriatezza d'uso dei farmaci.

L'analisi degli accessi al PS permette sia l'analisi del numero e della qualità delle segnalazioni che una valutazione delle problematiche relative alla valutazione e successiva segnalazione delle ADR.

Metodi

Gli accessi al PS dell'A.O. L. Sacco sono stati analizzati utilizzando il database Iso-labella. Questo database contiene un verbale per ogni accesso al PS. I singoli verbali contengono i dati anagrafici e i dati relativi alla storia del paziente (età, genere, dati di prescrizione, motivo della visita) e i dati relativi alle prestazioni effettuate in PS (durata dell'ospedalizzazione, farmaci somministrati e test di laboratorio effettuati).

L'analisi dei diversi accessi è stata condotta in due fasi: nella prima fase sono stati selezionati gli accessi al PS in un determinato periodo di tempo (solitamente una settimana) selezionando i codici (ogni accesso al PS è identificato da un codice che corrisponde ad un verbale di PS) delle possibili reazioni ai farmaci, e raccolti in base alle indicazioni che il medico del PS ha riportato nei sintomi; nella seconda fase sono stati analizzati i singoli verbali delle reazioni selezionate per identificare e classificare gli accessi dovuti ai farmaci.

Nello studio retrospettivo sono stati inclusi tutti i pazienti visitati al PS dell'A.O. L. Sacco nel periodo dal primo Ottobre 2010 al 31 Marzo 2011 (6 mesi). I pazienti privi di una documentazione adeguata (mancanza di informazioni che permettano di imputare al farmaco la reazione) sono stati esclusi.

Sono stati inseriti esclusivamente i pazienti che hanno avuto accesso al PS per una causa farmacologica, distinguendo gli accessi in diverse categorie:

- fallimento terapeutico (l'accesso al PS è dovuto alla mancanza di efficacia del farmaco, il farmaco imputato deve essere prescritto dal medico);
- mancata compliance (nel verbale viene specificato che i pazienti deliberatamente non hanno assunto nel modo corretto un farmaco prescritto);
- eccesso effetto farmacologico (l'accesso al PS è dovuto ad una eccessiva azione del farmaco utilizzato a dosi terapeutiche);
- assunzione incongrua (si includono sia le assunzioni accidentali che gli abusi);

- ADR (reazioni avverse ai farmaci segnalate da medici del pronto soccorso e inserite nel database MEREAFaPS).

La rilevazione delle reazioni avverse in PS è stata condotta utilizzando la scheda del progetto MEREAFaPS (diversa da quella ministeriale) in cui sono stati riportati i dati anagrafici del paziente, l'origine etnica, i farmaci in terapia, con la durata e la posologia della stessa, le motivazioni della terapia, il tipo di alterazione patologica riscontrata (clinica e/o di laboratorio) con il grado di gravità (seguendo i criteri dell'EMA), chi ha prescritto la terapia, chi ha riscontrato l'alterazione clinica o di laboratorio, se esiste un'anamnesi personale o familiare per pregresse reazioni avverse ai farmaci. La relazione di causalità è stata assegnata usando l'algoritmo di Naranjo [7].

Gli accessi al PS sono stati analizzati in base alla classe terapeutica dei principi attivi imputati (ATC primo livello), al sesso e alla fascia di età dei soggetti coinvolti. Sono state individuate in particolare tre classi di età: pazienti con meno di 18 anni, pazienti con età compresa tra i 18 e i 65 anni e pazienti con età superiore ai 65 anni. Allo stesso modo, le ADR sono state analizzate in base ai principi attivi imputati, al sesso e all'età dei pazienti coinvolti.

Lo studio ha preso in esame tutte le reazioni che hanno portato all'ospedalizzazione, ovvero ad una degenza in ospedale superiore alle 6 ore, in modo da identificare i principi attivi coinvolti e le categorie interessate (fallimento terapeutico, mancata compliance, eccesso effetto farmacologico, assunzione incongrua e ADR). Anche in questo caso i risultati sono stati stratificati per sesso ed età.

I principi attivi coinvolti sono stati classificati per reazione, considerando l'ATC di I livello negli accessi dovuti ai farmaci non classificati come ADR, e sono stati analizzati singolarmente nelle ADR segnalate; questo ha permesso di rilevare la presenza di combinazioni più frequentemente associate al prolungamento dell'ospedalizzazione per le reazioni non classificate come ADR.

Risultati

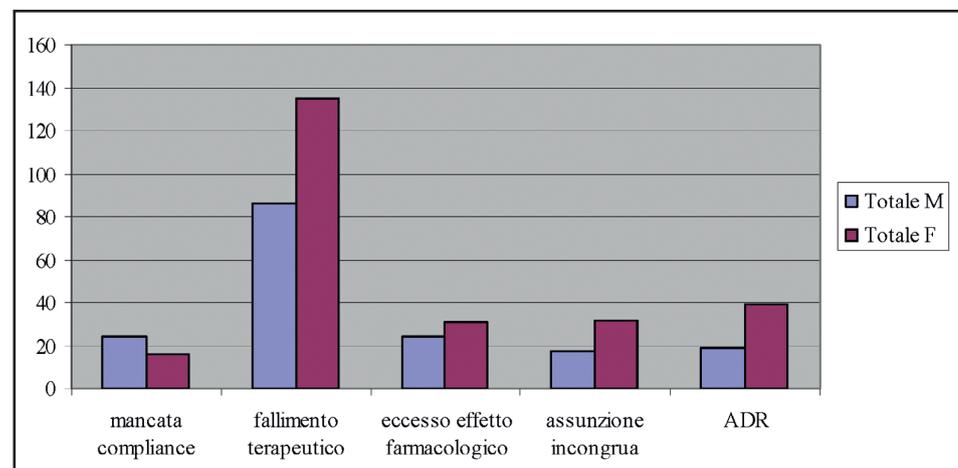
Nel periodo dal 1 ottobre 2010 al 31 marzo 2011 sono stati analizzati 423 accessi dovuti a farmaci (fallimento terapeutico, mancata compliance, eccesso attività farmacologica, assunzione incongrua, ADR), su un totale di 25.802, rappresentando il 16.40 per mille accessi al PS; il 59.00% degli accessi analizzati riguarda le donne (**Figura 2**). Le fasce di età maggiormente rappresentate sono quelle tra i 18 e i 65 anni e quelle che interessano la popolazione over 65 anni (**Figura 3**).

In particolare l'analisi degli accessi selezionati ha evidenziato che la popolazione anziana rappresenta il 45,15%, di cui il 62,30% costituito da donne (**Figura 4**).

I farmaci maggiormente coinvolti negli accessi per mancata compliance sono farmaci del sistema cardiovascolare e farmaci del sistema nervoso e le reazioni più comuni sono psicosi e ipertensione.

Gli accessi per eccesso di effetto farmacologico riguardano soprattutto i farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (soprattutto ipoglicemizzanti) e quel-

Figura 2
Tipologie di accessi al PS dovuti ai farmaci - distribuzione per sesso.



li del sistema cardiovascolare e le reazioni più comuni sono ipoglicemia e ipotensione. L'assunzione incongrua è causata principalmente da farmaci del sistema nervoso, mentre il fallimento terapeutico riguarda i farmaci del sistema cardiovascolare (anti-pertensivi) e del sistema nervoso (**Tabella 1**).

Il tasso di ADR giunte in PS risulta il 2,25 per mille accessi, di questi il 67,24% riguarda donne. Non si osservano differenze di genere rilevanti nell'incidenza di ADR nei soggetti che superano i 65 anni di età (**Figura 5**).

Figura 3
Tipologie di accessi al PS dovuti ai farmaci - distribuzione per sesso ed età.

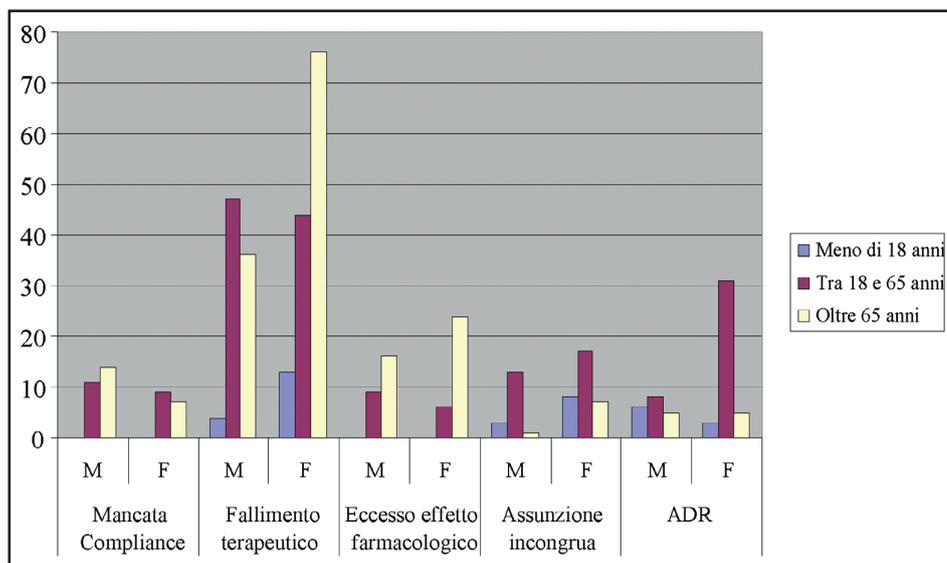


Figura 4
Accessi al PS dovuti ai farmaci - distribuzione per sesso ed età.

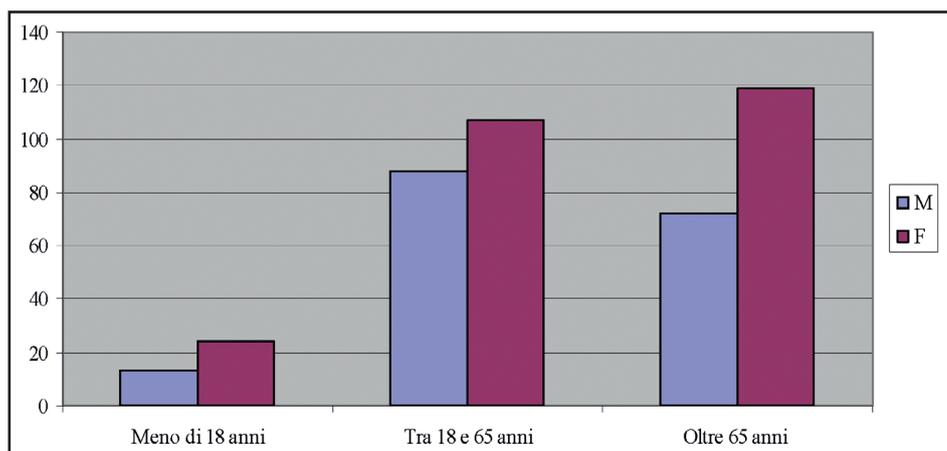


Tabella 1 Visite di PS per Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) primo livello.

ATC I livello	Assunzione incongrua	Mancata Compliance	Eccesso di effetto farmacologico	Fallimento terapeutico	ADR	Totale
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	1	4	32	23	3	63
B Sangue ed organi emopoietici			9			9
C Sistema cardiovascolare	5	20	14	125	2	166
D Dermatologici				1		1
G Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	1	1			1	3
H Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali		1		3	1	5
J Antimicrobici generali per uso sistemico	2	2		17	28	49
L Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori					1	1
M Sistema muscolo-scheletrico	1			10	12	23
N Sistema nervoso centrale	37	11		36	17	101
R Sistema respiratorio	2	1		6	1	10
Totale	49	40	55	221	66	431

Figura 5
 Numero di ADR -
 distribuzione per sesso ed età.

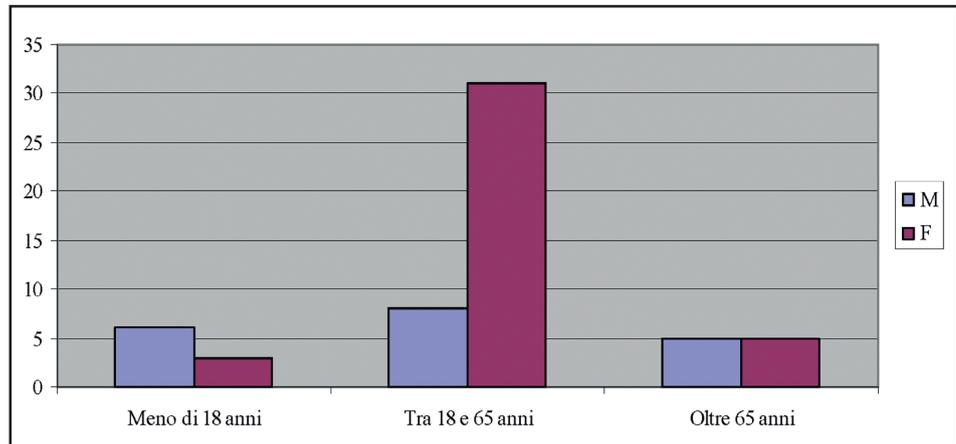


Tabella 2 Principi attivi imputati nelle ADR, suddivisi per ATC.

	Esomeprazolo	1	
A	Glicerolo	1	
	Orlistat	1	
	Totale	3	
C	Atenololo	1	
	Enalapril	1	
	Totale	2	
G	Flavoxato	1	
	Totale	1	
H	Tiamazolo	1	
	Totale	1	
J	Amoxicillina	9	
	Amoxicillina e acido clavulanico	4	
	Ampicillina	1	
	Cefixima	1	
	Cefonicid	1	
	Ceftriaxone	1	
	Claritromicina	7	
	Efavirenz	1	
	Levofloxacina	3	
	Moxifloxacina	1	
	Sulfamethoxazolo e trimetoprim	1	
	Tenofovir diisopropil and emtricitabina	1	
	Vaccino (Difterite)	1	
	Vaccino (Pneumococco)	1	
	Vaccino (Tetano, Difterite, Pertosse, Poliomielite)	1	
	Vaccino esavalente	1	
	Vaccino trivalente (Morillo, Parotite, Rosolia)	1	
	Totale	36	
	L	Leflunomide	1
		Totale	1
M	Acido niflumico	1	
	Diclofenac	4	
	Ibuprofene	2	
	Ketoprofene	5	
	Naprossene	1	
	Nimesulide	3	
	Tiocolchicoside	1	
	Totale	17	
N	Acido Acetilsalicilico	2	
	Citalopram	1	
	Duloxetina	1	
	Etizolam	1	
	Paracetamolo	9	
	Paracetamolo e codeina	1	
	Propifenazone	1	
	Rivastigmina	2	
	Topiramato	1	
	Tramadolo	3	
	Zolpidem	1	
Totale	23		
R	Salbutamolo	1	
	Totale	1	

Tabella 3 ADR e reazioni coinvolte.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia	1
Disturbi psichiatrici	
Agitazione	1
Esami diagnostici	
Aumento pressione arteriosa	1
Patologie cardiache	
Palpitazioni	1
Tachicardia	1
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Trombocitopenia	1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Artralgia	1
Mialgia	1
Patologie del sistema nervoso	
Alterazione stato di coscienza	1
Capogiro	3
Discinesia	1
Parestesia	2
Sincope	1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Aumento sudorazione (iperidrosi)	1
Edema (angioedema)	2
Edema della bocca	7
Eritema	12
Eruzione cutanea	2
Esantema	15
Esantema maculo-papuloso	5
Gonfiore del viso	4
Orticaria	8
Pomfi	3
Prurito	28
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Metrorragia	1
Patologie dell'occhio	
Edema delle palpebre	3
Edema periorbitale	1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Vertigine	1
Patologie gastrointestinali	
Afta (stomatite aftosa)	1
Diarrea	1
Difficoltà alla deglutizione	1
Epigastralgia (dolore addominale superiore)	1
Feci acquose (diarrea)	1
Feci sanguinolente (ematochezia)	1
Gengive sanguinanti (gengivorragia)	1
Nausea	6
Rigonfiamento della lingua aspecifico (lingua tumefatta)	1
Vomito	4
Xerostomia (bocca secca)	2
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Cianosi	1
Difficoltà nella respirazione (dispnea)	2
Dispnea	2
Ostruzione respiratoria (patologia ostruttiva vie aeree)	1
Respiro irregolare	1
Senso di gola stretta (sensazione di soffocamento)	2
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Astenia	1
Brividi	1
Edema periferico	2
Gonfiore esteso dell'arto vaccinato	1
Malessere	1
Rossore sede di iniezione	1
Patologie vascolari	
Iperemia	1
Ipotensione	1
Vampate di calore	1
TOTALE	148

I principali farmaci che hanno causato reazioni avverse sono raggruppati in **tabella 2**. Gli antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano il 42,35% dei principi attivi coinvolti (amoxicillina e claritromicina i più frequenti), i farmaci del sistema nervoso centrale il 27,1% (il paracetamolo costituisce il 43,5% delle reazioni di questa classe), i farmaci del sistema muscolo-scheletrico rappresentano il 20% (ketoprofene e diclofenac i più frequenti). Le reazioni maggiormente coinvolte sono le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, che rappresentano più della metà delle reazioni interessate (58,78%) (**Tabella 3**).

Ospedalizzazioni

L'analisi delle ospedalizzazioni è stata effettuata per tutte le tipologie di accesso al PS per farmaco.

Il 35,7% degli accessi farmaco-indotti ha portato all'ospedalizzazione del paziente interessato (degenza in ospedale superiore alle 6 ore). Le reazioni classificate come eccesso di effetto farmacologico, assunzione incongrua e mancata compliance sono maggiormente coinvolte nell'ospedalizzazione del paziente (**Tabella 4**).

È stata fatta un'analisi per sesso ed età dei soggetti ospedalizzati (**Figura 6**) da cui è emerso che le donne rappresentano il 53% delle ospedalizzazioni totali ma si sono

Tabella 4 Ospedalizzazioni e tipologie di accessi.

Cause	Numero di pazienti	Pazienti ospedalizzati (percentuale del numero di pazienti)
ADR	58	10 (17,24%)
Mancata compliance	40	17 (42,5%)
Eccesso di effetto farmacologico	55	29 (52,7%)
Assunzione incongrua	49	25 (51%)
Fallimento terapeutico	221	70 (32%)
Totale	423	151 (36%)

Figura 6
Ospedalizzazioni - distribuzione per sesso ed età.

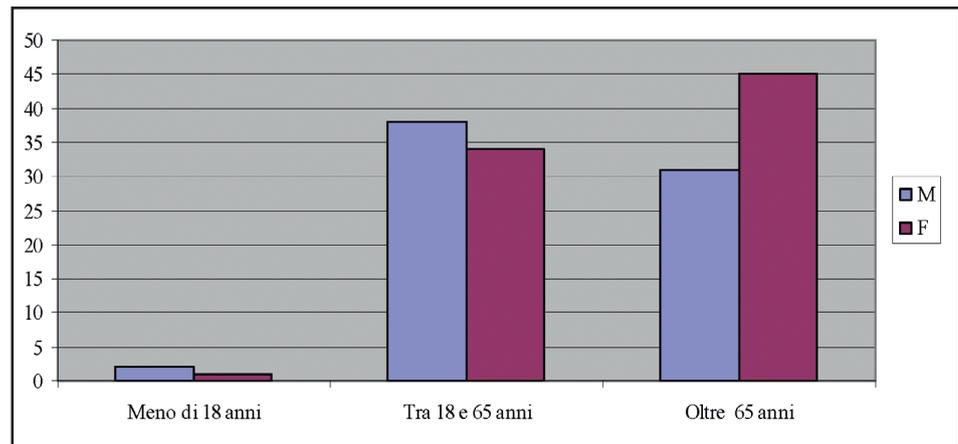
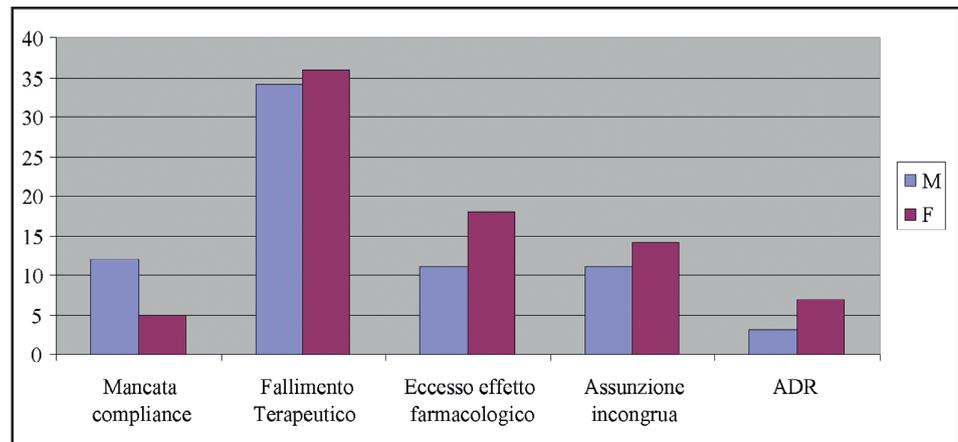


Figura 7
Ospedalizzazioni: tipologie di accesso al PS - distribuzione per sesso.



osservate differenze di genere consistenti solo nelle reazioni per eccesso di effetto farmacologico (donne 62%), assunzione incongrua (donne 56%) e mancata compliance (donne 29%) (Figura 7).

I soggetti over 65 ospedalizzati rappresentano il 50,33% delle ospedalizzazioni totali e sono principalmente donne (Figura 8).

Si è rilevato che nel fallimento terapeutico l'ipertensione, la crisi epilettica e l'iperglicemia rappresentano le reazioni più frequenti e spesso causano un prolungamento della degenza. L'ipertensione risulta essere la più frequente delle reazioni, che si verifica principalmente quando vengono utilizzati 3 o più antipertensivi in associazione. Il principio attivo maggiormente coinvolto nelle reazioni iperglicemiche è l'insulina. Le crisi epilettiche non sembrano dipendere in modo significativo dal principio attivo utilizzato (Tabelle 5 e 6). Le ospedalizzazioni da mancata compliance sono dovute principalmente a farmaci che agiscono sul sistema nervoso e agli antipertensivi (Tabelle 7

Figura 8
Ospedalizzazioni:
tipologie di accesso al PS -
distribuzione per sesso ed età.

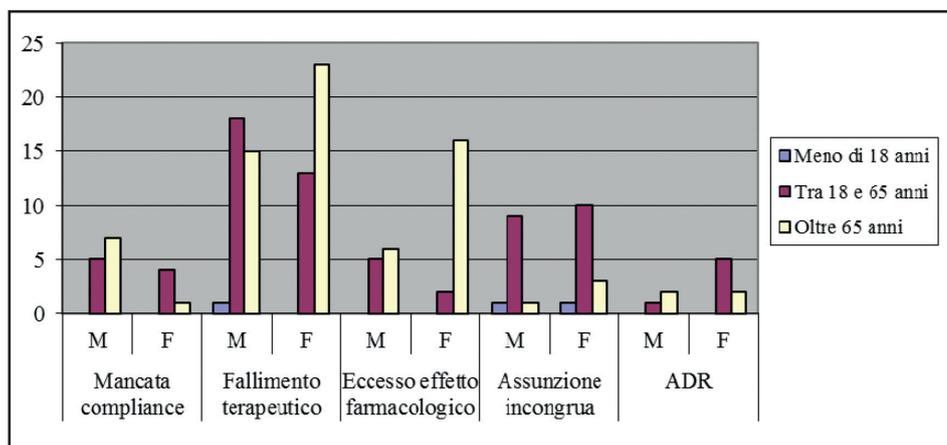


Tabella 5 Reazioni - Ospedalizzazioni da fallimento terapeutico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperglicemia	10
Disturbi psichiatrici	
Attacco di panico	1
Patologie cardiache	
Aritmia	4
Scopenso cardiaco (insufficienza cardiaca)	1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo)	
Contratture muscolari	1
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	1
Crisi epilettica (epilessie)	10
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Esantema	1
Patologie gastrointestinali	
Diarrea	1
Vomito	1
Patologie renali e urinarie	
Disuria	1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Dispnea	1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore	2
Febbre	1
Infiammazione	1
Patologie vascolari	
Ipertensione	34
TOTALE	71

e **8**). L'ipoglicemia risulta essere la reazione più comune nelle ospedalizzazioni da eccesso di effetto farmacologico e l'insulina è il principio attivo maggiormente coinvolto. È interessante notare che il warfarin è coinvolto nel 21% delle reazioni da eccesso di effetto farmacologico (**Tabella 9 e 10**). Nelle ospedalizzazioni da assunzione incongrua le patologie del sistema nervoso sono le reazioni più comuni e i farmaci maggiormente

Tabella 6 Principi attivi - Ospedalizzazioni da fallimento terapeutico.

A	Insulina + ipoglicemizzanti orali (metformina + sulfanilurea non specificata)	2
	Insulina aspart + insulina glargine	1
	Insulina non specificata	2
	Insulina umana	1
	Ipglicemizzanti orali non specificati	1
	Metformina + sulfanilurea non specificata	2
	Metoclopramide + Tietilperazina	1
	Totale	10
C	Antipertensivi in associazione (+ 3 principi attivi)	14
	Atenololo + clortalidone	1
	Bisoprololo	1
	Bisoprololo + valsartan + diuretici non specificati	1
	Carvedilolo + amlodipine	1
	Enalapril	1
	Enalapril + metoprololo	1
	Irbesartan	1
	Irbesartan e idroclorotiazide	2
	Irbesartan e idroclorotiazide + atenololo	1
	Losartan	2
	Metoprololo	1
	Metoprololo + enalapril	1
	Nebivololo	1
	Olmesartan medoxomil + idroclorotiazide	1
	Perindopril	1
	Propafenone	2
	Ramipril	1
	Sotalolo	2
	Diuretico non specificato	1
Valsartan	1	
Totale	38	
J	Ciprofloxacina	1
	Levofloxacina	1
	Rifaximina	1
	Totale	3
M	Celecoxib	1
	Diclofenac + tiocolchicoside	2
	Pridinolo	1
Totale	4	
N	Acido valproico	1
	Acido valproico + lamotrigina	1
	Antiepilettici non specificati in associazione	3
	Carbamazepina	2
	Clonazepam + oxcarbazepina	1
	Diazepam	1
	Levetiracetam	2
	Ossicodone + paracetamolo	1
	Paracetamolo	1
Totale	13	
R	Salbutamolo	1
	Totale	1
A+C	Insulina lispro + lercanidipina + carvedilolo	1
	Totale	1
TOTALE	70	

imputati sono i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale che rappresentano l'84% dei farmaci coinvolti (il 78% è costituito da benzodiazepine) (**Tabella 11 e 12**). L'ospedalizzazione riguarda il 17,24% delle ADR segnalate nell'A.O. L. Sacco e interessa principalmente le donne (**Tabella 13**). Le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo rappresentano il 71,42% delle ADR che hanno portato al prolungamento della degenza con un maggiore coinvolgimento dei farmaci antimicrobici (**Tabella 14**).

Discussione

Il presente studio ha identificato diverse problematiche relative alla sottosegnalazione **Tabella 7** Reazioni - Ospedalizzazioni da mancata compliance.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperglicemia	1
Patologie cardiache	
Tachicardia	1
Patologie del sistema nervoso	
Alterazione stato di coscienza	2
Crisi epilettica	4
Emicrania	1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore	1
Malessere	1
Patologie vascolari	
Ipertensione	8
TOTALE	19

Tabella 8 Principi attivi - Ospedalizzazioni da mancata compliance.

A	Insulina glargine + insulina glulisina	1
	Totale	1
B	Anticoagulante non specificato	1
	Totale	1
C	Amlodipina	2
	Antipertensivi in associazione (+ 3 principi attivi)	1
	Antipertensivi non specificati	1
	Nifedipina	1
	Ramipril + idroclorotiazide	1
	Telmisartan	1
	Totale	7
H+M	Betametasona + tiocolchicoside	1
	Totale	1
N	Acido valproico	3
	Carbamazepina	2
	Clonazepam + fenobarbital	1
	Sumatriptan	1
	Totale	7
TOTALE	17	

Tabella 9 Reazioni - Ospedalizzazioni da eccesso di effetto farmacologico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia	14
Esami diagnostici	
Aumento INR (aumento del rapporto internazionale normalizzato)	3
Patologie gastrointestinali	
Melena	1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	1
Patologie vascolari	
Ipotensione	8
Sanguinamento	2
TOTALE	29

nel sistema di segnalazione spontanea di ADR del PS dell'A.O. L. Sacco.

Il tasso di segnalazione del 2,25 per mille per le ADR registrate al PS dell'Ospedale Sacco è inferiore a quello pubblicato da Budnitz (2,7 per mille) [8]. Il dato anomalo si registra per le ADR relative agli anziani (popolazione over 65), che è solo del 17,24%. La sottosegnalazione relativa agli anziani potrebbe essere causata da una maggiore difficoltà nel raccogliere l'anamnesi nel PS e nella maggiore difficoltà nell'individuare le ADR (polifarmacia e interazioni tra farmaci, patologie concomitanti). Gli anziani, inoltre subiscono cambiamenti fisiologici imputabili all'invecchiamento, tra i quali una minore peristalsi gastrointestinale, una ridotta capacità di metabolizzare le sostanze esogene, fino ad una diversa sensibilità recettoriale in risposta allo stimolo farmacologico che rendono più complessa la diagnosi differenziale [9, 10].

Un'ulteriore conferma della sottosegnalazione delle ADR degli anziani viene dall'analisi degli accessi dovuti ai farmaci: la popolazione anziana, infatti, contribuisce per

Tabella 10 Principi attivi - Ospedalizzazioni da eccesso di effetto farmacologico.

	Glimepiride	1
	Insulina aspart + Insulina lispro	2
	Insulina aspart + Metformina	2
	Insulina glargine	1
A	Insulina glargine + Insulina glulisina	2
	Insulina umana	4
	Metformina	1
	Metformina + Sulfanilurea non specificata	3
	Totale	16
	Ticlopidina	1
B	Warfarin	6
	Totale	7
	Antipertensivi in associazione (+ 3 principi attivi)	1
	Carvedilolo + diuretico non specificato	1
C	Diltiazem + furosemide	1
	Irbesartan + furosemide	1
	Ramipril	2
	Totale	6
TOTALE		29

Tabella 11 Reazioni - Ospedalizzazioni da assunzione incongrua.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Ipoglicemia	1
Disturbi psichiatrici		
	Sopore	2
Patologie cardiache		
	Tachicardia	1
Patologie del sistema nervoso		
	Alterazione stato di coscienza (disturbo cognitivo)	2
	Cefalea	3
	Rallentamento neurologico (disturbo neurologico)	1
	Sedazione	5
	Sincope	1
Patologie gastrointestinali		
	Secchezza delle fauci (bocca secca)	1
	Epigastralgia (dolore addominale superiore)	2
	Nausea	1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Febbre	1
	Oppressione toracica (fastidio al torace)	1
	Assunzione incongrua senza conseguenze significative (postumi da assunzione di pillole)	7
Patologie vascolari		
	Ipotensione	1
TOTALE		30

Tabella 12 Principi attivi - Ospedalizzazioni da assunzione incongrua.

A	Insulina non specificata	1
	Totale	1
C	Atenololo	1
	Verapamil	1
	Totale	2
G	Metilergometrina	1
	Totale	1
N	Acido Valproico	1
	Acido Valproico + Paracetamolo	1
	Alprazolam	2
	Alprazolam + Delorazepam	1
	Antidepressivi - Ansiolitici (non specificati)	2
	Bromazepam	1
	Clonazepam + Quetiapina	1
	Delorazepam	2
	Diazepam	1
	Flurazepam	1
	Lorazepam	2
	Lorazepam + Lormetazepam	1
	Paroxetina	1
	Quetiapina	1
	Totale	18
A + M + N	Domperidone + Acido niflumico+ Zolpidem	1
	Totale	1
M + N	Tizanidina + Flurazepam	1
	Totale	1
N +R	Acido acetilsalicilico + Difenidramina	1
	Totale	1
TOTALE		25

Tabella 13 Reazioni - Ospedalizzazioni da ADR.

Disturbi psichiatrici		
	Agitazione	1
Patologie del sistema nervoso		
	Discinesia	1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Edema	4
	Eritema	2
	Esantema	5
	Prurito	4
Patologie gastrointestinali		
	Nausea	1
	Vomito	1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Dispnea	1
	Ostruzione respiratoria	1
TOTALE		21

il 49,59% (22,1% eccesso di effetto farmacologico, 62,4% fallimento terapeutico, 4,4% assunzione incongrua, 11% mancata compliance) a dispetto del basso tasso di segnalazione.

Molte reazioni classificate come eccesso di effetto farmacologico (ad esempio, ipoglicemia da ipoglicemizzanti) o come fallimento terapeutico (crisi epilettiche e ipertensione) potrebbero essere, se descritte in modo più accurato (periodo di esposizione al farmaco, dosaggio, farmaci concomitanti, data di insorgenza della reazione, presenza di fattori predisponenti) delle ADR. I dati disponibili, infatti, non consentono la valutazione della relazione causale tra farmaco ed evento avverso per le reazioni selezionate. Una riduzione dei valori glicemici al di sotto della soglia di normalità (circa 70 mg/dL),

Tabella 14 Principi attivi - Ospedalizzazioni da ADR.

A	Orlistat	1
	Totale	1
	Amoxicillina	2
	Amoxicillina + acido clavulanico	1
	Claritromicina	2
	Totale	8
J	Efavirenz	1
	Emtricitabina	1
	Tenofovir disoproxil	1
	Totale	3
M	Nimesulide	1
	Totale	1
N	Lamotrigina	1
	Rivastigmina	1
	Zolpidem	1
	Totale	3
TOTALE		13

ad esempio, rappresenta l'evento avverso più importante in corso di terapia farmacologica del diabete mellito. L'ipoglicemia rappresenta una delle maggiori complicazioni della terapia insulinica e più del 25-30% dei pazienti diabetici trattati con insulina manifesta uno o due episodi ipoglicemici ogni anno [11]. La reazione si verifica più frequentemente con alte dosi di insulina, alimentazione insufficiente o scarsa assunzione di carboidrati con la dieta ed eccessiva attività fisica. Inoltre, nella valutazione della reazione ipoglicemica, in un paziente diabetico trattato con insulina, bisogna considerare diversi fattori come la presenza di patologie concomitanti (danno renale o epatico), assunzione di alcool, assunzione concomitante di farmaci che favoriscono la reazione ipoglicemica e la corretta somministrazione del farmaco [12]. La segnalazione delle reazioni ipoglicemiche da insulina potrebbe portare ad una migliore gestione della terapia e ad un approccio che non consideri la reazione come conseguenza inevitabile del trattamento farmacologico.

Le reazioni classificate come fallimenti terapeutici riguardano farmaci antipertensivi, farmaci del sistema nervoso, farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo; questo può essere spiegato dalla complessità delle patologie interessate e dalla possibile inappropriata prescrizione.

Nelle reazioni classificate come fallimento terapeutico ritroviamo reazioni che potrebbero essere considerate delle ADR di tipo F (*failure*), come ad esempio le convulsioni in soggetti in trattamento con antiepilettici. Oltre il 30% dei pazienti con epilessia in terapia farmacologica ha un controllo inadeguato delle crisi, non si conosce né la causa di questo fenomeno né se è possibile prevederlo ma si ipotizza che alcuni pazienti con epilessia refrattaria possono essere identificati all'inizio della malattia per poi essere trattati, in modo più efficace, attraverso l'associazione della terapia farmacologica al trattamento chirurgico [13].

Non sono presenti reazioni avverse relative agli anticoagulanti, farmaci spesso responsabili di disturbi della coagulazione negli anziani, queste reazioni però si ritrovano nelle reazioni da eccesso di effetto farmacologico, dato che si evidenzia nelle ospedalizzazioni dovute a questo tipo di reazioni.

I dati relativi alle ospedalizzazioni forniscono informazioni circa i principi attivi e le reazioni dei pazienti in condizioni di maggiore gravità. Le donne risultano i soggetti maggiormente coinvolti (eccetto per le reazioni da mancata compliance).

Anche nelle ospedalizzazioni tra le reazioni più gravi ritroviamo: per il fallimento terapeutico l'ipertensione, la crisi epilettica e l'iperglicemia che interessa principalmente i pazienti trattati con insulina; per la mancata compliance, dove gli uomini risultano i soggetti maggiormente coinvolti, ritroviamo farmaci attivi sul sistema nervoso e antipertensivi; l'eccesso di effetto farmacologico vede ancora come protagonista l'insulina associata a ipoglicemia e le reazioni legate al warfarin; l'assunzione incongrua coinvolge principalmente i farmaci del sistema nervoso centrale, soprattutto le benzodiazepine.

Il warfarin è l'anticoagulante più frequentemente utilizzato nelle reazioni da eccesso di effetto farmacologico. La sicurezza e l'efficacia dell'uso del warfarin richiedono una gestione di alta qualità per mantenere i pazienti all'interno di un corretto range terapeutico. Un monitoraggio accurato richiede, infatti il test INR (*International Normalized Ratio*), adeguamenti precisi del dosaggio, comunicazione attiva con i pazienti, un piano di trattamento adeguato ed una formazione continua del paziente. I risultati di uno studio americano sulla gestione in PS dei pazienti in terapia con warfarin [14] suggerisce che le linee guida relative al trattamento di questi pazienti dovrebbero comprendere appunto controllo dell'INR e interventi e modalità di follow-up che potrebbero aiutare il personale del PS a massimizzare la sicurezza del numero significativo di pazienti che assumono warfarin. Un altro modo per facilitare il lavoro del personale del PS include la possibilità di avere a disposizione una tabella o un software che elenca i farmaci più comuni che possono influenzare la risposta anticoagulante del warfarin o aumentare il rischio di sanguinamento. Inoltre, l'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche che permettano di "segnalare" i pazienti in trattamento con warfarin potrebbe aiutare il personale sanitario del PS a focalizzare l'attenzione su pazienti che necessitano di una maggiore cura e di una documentazione più dettagliata. Un'altra opzione è la presenza di un farmacista/medico/farmacologo clinico all'interno del PS che possa intervenire sia nella gestione delle interazioni tra farmaci, sia aiutando ad identificare i pazienti che necessitano di un test INR e se necessario di interventi successivi.

L'ipertensione presente sia nelle reazioni da fallimento terapeutico che in quelle da mancata compliance dovrebbe essere analizzata nel dettaglio. L'ipertensione refrattaria o resistente al trattamento è quella condizione clinica in cui la terapia farmacologica basata sull'impiego di almeno 3 farmaci antiipertensivi a dosaggio adeguato (appartenenti a diverse classi), non è in grado di ridurre sufficientemente i valori pressori [15]. La resistenza al trattamento farmacologico potrebbe essere causata da mancata aderenza alla terapia, prescrizione inadeguata, dieta ricca di sodio e presenza di fattori fisiologici che ostacolano l'azione del farmaco (come ad es. una insufficienza renale cronica). L'analisi stratificata per tipologia di resistenza alla terapia antipertensiva potrebbe servire a pianificare trattamenti specifici (per le diverse classi) in grado di aumentare l'efficacia del trattamento antipertensivo.

Le ospedalizzazioni da ADR, che interessano principalmente le donne, evidenziano il ruolo rilevante delle reazioni di tipo B (*bizzarre*) da antimicrobici nel prolungamento della degenza per le reazioni segnalate. Dati di letteratura confermano che gli agenti antimicrobici sono associati ad un'incidenza di ADR maggiore nelle donne che negli uomini [16]. Il genere femminile sviluppa ADR più frequentemente rispetto al genere maschile. Da un lato, differenze nella farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco sono state ipotizzate essere fattori responsabili [17, 18]. D'altra parte, le differenze di genere nelle reazioni anafilattiche e nelle aritmie cardiache farmaco-indotte, incluse le torsioni di punta, indicano che altri fattori - non solo differenze nella farmacocinetica e nella composizione corporea - possono essere determinanti per l'insorgenza di ADR [19]. Alcuni autori, tuttavia, attribuiscono la più alta incidenza delle ADR nelle donne ai maggiori tassi di prescrizione di alcune classi di farmaci (ad esempio antidepressivi) [20, 21].

L'analisi degli accessi al PS dell'A.O. L. Sacco ha permesso di identificare la sottosegnalazione delle ADR negli anziani e la prevalenza delle donne nelle ADR. Le reazioni da antimicrobici sono quelle maggiormente segnalate. Le reazioni di tipo F, le reazioni da warfarin e le reazioni dovute a farmaci ipoglicemizzanti, probabilmente presenti, non sono state segnalate nell'A.O. L. Sacco nel periodo considerato. Molti accessi dovuti al farmaco non sono stati inclusi nello studio per la mancanza di informazioni circa il dosaggio del farmaco, la durata del trattamento, il principio attivo coinvolto; la mancanza di tali informazioni rende infatti impossibile imputare al farmaco la reazione. L'incidenza degli accessi al PS dovuti ai farmaci potrebbe essere quindi superiore a quella valutata nello studio.

Una maggiore interazione tra medici e unità di farmacovigilanza ed il feedback delle attività di farmacovigilanza in ospedale rappresentano strumenti che potrebbero minimizzare le problematiche evidenziate. La sensibilizzazione del personale sanitario, infatti, attraverso attività più efficaci perché mirate a risolvere problemi specifici, per-

metterà di aumentare il numero e migliorare la qualità delle segnalazioni fornendo gli strumenti necessari a garantire una migliore gestione del farmaco.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Härmark L, van Grootheest AC, Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 743-52.
- [2] Hazell L, Shaki SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29:385-6.
- [3] Elena Lopez-Gonzalez, Herdeiro MT et al. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review, *Drug Safety.* 2009; 32 (1): 19-31.
- [4] Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993; 27: 832-40.
- [5] Lazarou J, Pomeranz BH et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279: 1200-5.
- [6] World Health Organization Technical Report Series No 425. International drug monitoring: the role of the hospital. World Health Organisation, Geneva, Switzerland. 1969.
- [7] Naranjo CA, Busto U, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239-45.
- [8] Budnitz DS, Pollock DA et al.. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006; 296: 1858-66.
- [9] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57: 6-14.
- [10] Caputi A, De Ponti F. Adverse Drug Reactions, Raffaello Cortina Editor. 2009.
- [11] Leese GP, Wang J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1176-80.
- [12] Ben Salem C, Fathallah N, et al. Drug-Induced Hypoglycaemia-An Update. *Drug Saf.* 2011; 34: 21-45.
- [13] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 314-9.
- [14] Meeker E, Dennehy CE, et al. Emergency department management of patients on warfarin therapy. *Ann Emerg Med.* 2011; 58: 192-9.
- [15] Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician.* 2009; 79: 863-9.
- [16] Zopf Y, Rabe C, et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology.* 2009; 84: 333-9.
- [17] Beierle I, Meibohm B, et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37: 529-47.
- [18] Gleiter CH, Gundert-Remy U. Gender differences in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1996; 21: 123-8.
- [19] Nicolson TJ, Mellor HR, et al. Gender differences in drug toxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31: 108-14.
- [20] Hohmann AA. Gender bias in psychotropic drug prescribing in primary care. *Med Care* 1989; 27: 478-90.
- [21] Tran C, Knowles SR, et.al. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol.* 1998 Nov; 38(11): 1003-9.



L'impatto dei *social media* sulla farmacovigilanza

Michele Marco Palma, Marco Piolini

Sanofi Aventis S.p.A , Pharmacovigilance Department, Milano

PAROLE CHIAVE

Pharmacovigilance
Adverse Drug Reactions
Social Media
Facebook

Abstract

Online social networking is increasingly used for the communication among patients with the same or similar disorder, and between patients and their physicians and are also used to report adverse drug reactions.

An experience on the detection and management of adverse drug reactions reported by a web site has been described and discussed with literature data on the possible role of social media on Pharmacovigilance management.

Introduzione

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività il cui obiettivo è fornire in modo continuativo le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione di misure opportune e in tal modo assicurare che i farmaci, sia in via di sviluppo che già in commercio, presentino un rapporto *beneficio - rischio* favorevole per la popolazione.

La farmacovigilanza opera attraverso la raccolta e la gestione dei dati sulla sicurezza dei medicinali. Lo studio di questi dati permette di generare dei segnali relativi al profilo di sicurezza di un farmaco. La valutazione di questi segnali è indispensabile per poter prendere decisioni in merito a questioni di sicurezza, al fine di proteggere la salute pubblica.

La società sta cambiando e con essa anche la consapevolezza e le aspettative dei cittadini, quindi vi è la necessità di assicurare che il sistema di *sorveglianza post-marketing* sia robusto e al tempo stesso trasparente; abbiamo quindi bisogno di una partecipazione maggiore delle categorie coinvolte, dai professionisti sanitari (medici, farmacisti, infermieri) ai pazienti stessi.

Sulla base di queste premesse, la *Commissione Europea* ha riconosciuto la necessità di aggiornare la normativa sulla farmacovigilanza, considerato anche il crescente impatto delle reazioni avverse da farmaci sul mondo della sanità. Si stima infatti che il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri siano causati da ADR (*Adverse Drug Reaction*), le quali rappresentano la quinta causa di morte ospedaliera, generando 197.000 decessi ogni anno nell'Unione Europea, con un costo per la società pari a 79 miliardi di euro [1].

Il percorso di aggiornamento legislativo, iniziato nel 2008, ha dato via ad una nuova regolamentazione entrata in vigore nel luglio del 2012, in base alla quale si prevede di

salvare tra 591 e 5.910 vite ogni anno, con un risparmio per la società compreso tra 237 milioni e 2,4 miliardi di euro all'anno [2].

La nuova legge si propone di chiarire ulteriormente i ruoli e le responsabilità per tutte le parti coinvolte nel *sistema farmacovigilanza* all'interno dell'Unione Europea (Stati Membri, titolari di AIC, EMA), migliorando le procedure decisionali per un utilizzo più efficiente delle risorse e un legame più forte tra valutazioni di sicurezza e azioni regolatorie.

In Italia, a livello pratico, le autorità regolatorie hanno puntato a un coinvolgimento più diretto di operatori sanitari e pazienti, implementando una serie di misure pratiche per facilitare la segnalazione, tra cui la proposta di utilizzare internet, che agevola il reperimento dei materiali e dei canali operativi necessari. Le scelte dell'AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) relative all'utilizzo di internet per informare pazienti e personale sanitario in merito agli aggiornamenti della normativa sono un ulteriore segnale dell'importanza assunta dai siti web nel gestire l'informazione sanitaria e riunire in un contesto virtuale gli attori interessati.

Il *world wide web* sta conoscendo un'evoluzione, raggiungendo uno stadio che viene definito dagli addetti ai lavori come web 2.0, caratterizzato dalla multimedialità, ma soprattutto da una maggiore interattività e socialità. Mentre ai primordi internet era costituito da un insieme di pagine da consultare all'interno dei vari siti web, oggi l'utente, spesso connesso in banda larga, è più attivo e collaborativo. Prevalgono gli aspetti della partecipazione e della condivisione.

L'elemento distintivo del cambiamento è rappresentato proprio dall'*user generated content*, ossia i contenuti generati dagli utenti. Quasi 700 milioni di persone sono ormai collegate su Facebook e altri importanti *social media* stanno crescendo. Con l'aumentare degli iscritti sono anche aumentate enormemente le applicazioni e la rete si è dimostrata così, in breve tempo, uno strumento formidabile richiamando sempre più persone di qualsiasi età.

Nei *social media* i pazienti trovano per la prima volta una vasta fonte di notizie, ad accesso libero, per informarsi sulla propria salute. Negli Stati Uniti attualmente l'80% dei navigatori cerca informazioni su patologie e trattamenti, nel 34% dei casi basandosi proprio sui contenuti generati dagli utenti, con fino a un quarto di loro che vuole sapere di più su medici, ospedali, farmaci e terapie. Pur non trattandosi di esperti, il 70% dei navigatori ritiene credibile i contenuti generati dai propri pari. Lo stesso succede anche in Europa dove nove navigatori su dieci (150 milioni di persone) ricorrono all'utilizzo del web non solo per informarsi, ma anche per valutare quanto detto dal proprio medico.

Se per i pazienti si tratta di salute, per i medici invece questo enorme successo dei *social media* si traduce in lavoro [3]. Negli Stati Uniti l'89% dei medici considera internet fondamentale per il miglioramento della propria pratica clinica, l'84% cerca informazioni sui farmaci e sul loro utilizzo e il 71% prende parte ai *social network* riservati alla categoria. Non c'è da meravigliarsi pertanto se i colleghi europei non sono in media da meno, spendendo quasi un giorno a settimana sugli strumenti digitali e considerando nell'81% dei casi internet come fonte indispensabile per la propria crescita [3]. In aggiunta i social media come Twitter e i social network come Facebook e LinkedIn si sono rivelati uno strumento assai versatile e dalle potenzialità ancora inesplorate, diventando una forma molto diffusa di discorso sociale, utilizzata dall'AIFA stessa per diffondere messaggi autorevoli e trasparenti sul corretto impiego dei farmaci. Nella sua pagina ufficiale di Facebook l'Agenzia aggiorna costantemente gli utenti su atti e documenti prodotti, autorizzazioni di nuovi farmaci, revoche, segnalazioni di farmacovigilanza, raccomandazioni e informazioni sulle principali attività delle altre autorità regolatorie, tra cui EMA (*European Medicines Agency*) e FDA (*Food and drug Administration*).

Per far fronte a una carenza di chiarezza e a una certa difficoltà di dialogare alla pari con medici e strutture sanitarie sono inoltre esplose le *community* di supporto tra pazienti come *PatientsLikeMe*, *Healia*, *PatientsVille*, *eHealthMe*, *MediGuard*. Molto ampia è anche la lista dei *social network* riservati ai medici, specifici per singola specialità o con un approccio che travalica le discipline, come nel caso di *Sermo*, *Doc2Doc*, *Coliquio* and *Doctors.net*.

Al di là dei vari esempi citati, alcune delle risposte vengono dalle ricerche effettuate da *EPG Health Media* del 2010, la quale riporta che le aziende farmaceutiche sono più attive nei *social media* (78%) dei medici (33%) o dei pazienti (58%), ma la loro aspirazione di utilizzare i *social media* per raggiungere e influenzare il sistema sanitario non è del tutto corrisposta [4]. Nonostante vi siano molti punti da gestire e analizzare con attenzione è ormai un dato di fatto che più della metà delle aziende del settore già include il web 2.0 come nuovo modo di comunicare, puntando sempre di più a destinare maggiori risorse in un ambito così affascinante agli occhi di tutti [4]. Se accettiamo che le segnalazioni da pazienti possano essere un aiuto concreto per migliorare le conoscenze sul profilo di sicurezza di un farmaco, i *social media* potrebbero dare un ulteriore contributo a questo obiettivo.

Obiettivi

Un team di marketing di un'azienda farmaceutica ha voluto affrontare la sfida web 2.0 utilizzando il social network più popolare e popolato del web: Facebook. Il progetto prevedeva la sponsorizzazione di un sito web cui aderiscano operatori sanitari per dialogare e confrontarsi sulla gestione di un'attività in ambito farmaceutico.

In un settore così regolamentato come il mondo farmaceutico, l'accesso ai *social media* richiede un approccio particolarmente attento per identificare nella massa delle informazioni prodotte, le notizie che richiedono un trattamento particolarmente regolamentato, come ad esempio quelle inerenti le sfere di privacy, pubblicità e sicurezza. Per tali motivi, anche se il progetto escludeva la citazione di specialità medicinali, il team ha chiesto il supporto della farmacovigilanza aziendale al fine di garantire che eventuali informazioni prodotte in questo ambito fossero comunque gestite nel rispetto della normativa vigente.

L'invito è risultato stimolante anche per gli esperti della farmacovigilanza che nella pratica quotidiana sono abituati a gestire informazioni provenienti da molteplici fonti, ma che non hanno ancora accumulato esperienza sufficiente nella gestione attiva di un sito internet, il quale può produrre una grande mole di informazioni imprevedibili, poco strutturate, ma potenzialmente degne di attenzione, nel momento in cui vengano riportate informazioni di sicurezza correlabili a prodotti registrati dall'azienda. La nuova regolamentazione di farmacovigilanza, infatti, ha assegnato una dignità precisa alla gestione di internet, precisando l'ambito di responsabilità di *governance* dei siti web e fornendo informazioni sulla gestione del dato elettronico.

Metodi

Il servizio di farmacovigilanza, che non avrà un'interazione diretta con il sito web sponsorizzato, ha pianificato un'attività di supporto al team di lavoro che partendo da uno specifico addestramento si proponeva di gestire le informazioni pertinenti, completata da un controllo finale per verificare la corretta gestione delle informazioni.

Nel corso dell'attività di addestramento è stato spiegato il significato di evento avverso, fornendo esempi pratici sulla relativa identificazione ed evidenziando quelle situazioni in cui il vissuto di una esperienza di sospetta reazione avversa viene riportato con dati impliciti o richieste di informazioni. Nell'elenco dei casi da riportare al servizio di farmacovigilanza sono state incluse anche quelle informazioni che pur non rientrando nel concetto di azione nociva costituiscono una fonte di approfondimento della conoscenza di un farmaco, come assunzione in gravidanza e durante l'allattamento, inefficacia terapeutica o attività inattesa, posologie e indicazioni inappropriate. Successivamente è stato illustrato il processo di gestione delle informazioni sospette, che prevede anche la conferma al team di quegli eventi che il servizio di farmacovigilanza ha valutato come reali reazioni avverse.

Una riconciliazione dei dati tra le parti interessate completa il processo, allo scopo di valutare che l'attività di identificazione del team sia stata efficace nel rintracciare e riportare tutte le informazioni pertinenti. Eventuali inadempienze vengono gestite in modo appropriato dalla farmacovigilanza che provvede a fornire chiarimenti e ulteriore addestramento.

Risultati e discussione

Questa esperienza nuova e interessante ha incentivato la ricerca di altre esperienze in termini di gestione di sospette reazioni avverse da farmaci eventualmente presenti nel complesso mondo multimediale.

Un'interessante esperienza è rappresentata da una iniziativa di quattro medici serbi i quali hanno voluto sperimentare la possibilità concreta di raccogliere sospette reazioni avverse da farmaco mediante la fondazione di un gruppo virtuale all'interno del *social media* Facebook. Su *Drug Safety* è stata pubblicata una lettera di questi medici affiliati alla facoltà di medicina di Kragujevac che segnalavano di aver fondato un gruppo su Facebook, il 14 maggio del 2010, aperto al pubblico, in cui oltre a dare informazioni sulle reazioni avverse da farmaci, sulla segnalazione spontanea e sull'uso corretto dei farmaci, veniva offerta la possibilità di segnalare on line gli effetti indesiderati di farmaci, grazie alla presenza nel gruppo di appositi moduli di facile compilazione [5]. In sette mesi di attività il gruppo ha riscosso molto successo raccogliendo l'adesione di ben 1.034 profili, di cui il 94,1% rappresentato da profili personali, il restante da profili appartenenti a gruppi. I dati sull'età dei partecipanti erano disponibili solo per 371 membri che risultavano avere un'età compresa tra i 18 e i 60 anni; di questi, 238 avevano un'età inferiore ai 29 anni (64%), 82 tra i 30 e i 39 anni (22%) e 51 di età superiore ai 39 anni (14%). I dati sul sesso erano disponibili per 973 membri del gruppo: 723 donne (74%) e 250 maschi (26%). I dati sul livello di istruzione erano disponibili per 370 membri: 326 (88%) con la laurea, di cui il 67% in medicina, odontoiatria e farmacia, e 44 membri (12%) con un diploma di scuola superiore. Il 12% dei profili appartenenti al gruppo ha dichiarato di avere una occupazione lavorativa, mentre per i restanti membri i dati sull'occupazione erano mancanti.

Nel corso dei sette mesi di attività del gruppo sono state raccolte 21 sospette reazioni avverse da farmaci, tutte non gravi e attese. Il nesso di causalità era molto probabile nel 19% dei casi, probabile nel 52% e possibile nel restante 29%.

Sulla base di questi risultati gli sperimentatori del gruppo concludevano che il *social network* Facebook può rivelarsi uno strumento interessante e sensibile per la raccolta di segnalazioni, tenendo conto anche dei bassi costi di funzionamento e gestione. Il tema affrontato dall'articolo è di grande attualità, e potrebbe indirizzare gli esperti del settore ad avere una nuova visione sul complesso mondo multimediale, che ha raccolto sempre pochi consensi, conducendo unanimemente gli esperti ad affermare che cimentarsi nella raccolta di sospette reazioni avverse da farmaco utilizzando come fonte i *social media* fosse un compito impossibile, inapplicabile e non conveniente.

L'esperienza dei quattro medici serbi promotori dell'interessante iniziativa è stata commentata in un editoriale redatto da Ralph Edwards e Marie Lindquist, dell'Uppsala Monitoring Centre dell'OMS (*Organizzazione Mondiale della Sanità*) [6]. I due esperti ritengono che Facebook, così come tutti gli altri *social media*, non rappresenti lo strumento ideale da utilizzare per poter raccogliere sospette reazioni avverse da farmaci. Infatti non è possibile identificare chiaramente il segnalatore del sospetto evento avverso e allo stesso tempo non è possibile salvaguardare la privacy dei dati sensibili, solo per citare i principali limiti.

La preoccupazione e la successiva sfiducia dei due esperti dell'OMS nell'utilizzare i *social media* come fonte dalla quale poter attingere possibili sospette reazioni avverse da farmaci risiede anche nel fatto che alcune informazioni pervenute direttamente dai pazienti senza il controllo da parte dei professionisti della salute, prima della pubblicazione nella rete, potrebbero essere non veritiere. Gli esperti ritengono infatti che la probabilità di ricevere in qualunque momento rapporti e informazioni false o duplicazioni di casi già segnalati attraverso i canali di farmacovigilanza previsti dalla legge potrebbe essere alta. Certamente la difficoltà nel poter identificare chi condivide in rete le informazioni relative ai farmaci rappresenta il punto che attualmente desta le maggiori preoccupazioni, che si traducono in una unanime sfiducia da parte degli esperti [7].

Ad orientare le aziende del *pharma* verso il complesso mondo multimediale e su come possano trarre beneficio da questi potenti mezzi di comunicazione, sono disponibili linee guida di riferimento pubblicate dall'ABPI (*Association British Pharmaceutical Industry*) [8]. L'ABPI in stretta collaborazione con il PEN (*Pharmacovigilance Expert*

Network) riconosce la potenzialità dei *social media* come importanti mezzi di comunicazione con il mondo esterno, purchè non vengano sottovalutate le opportune considerazioni da un punto di vista normativo e giuridico.

Le seguenti note orientative pubblicate dall'ABPI il 13 Giugno 2011 si riferiscono alla raccolta e alla gestione di eventi avversi da farmaco o da dispositivi medici presenti nei siti sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche.

Un sito internet è considerato di proprietà di una società qualora esso sia sponsorizzato e controllato. Con il termine "controllato" si intende che la società ha piena autorità sulle informazioni in esso contenute.

I siti aziendali utilizzati per fini di comunicazione esterna possono rappresentare un valido mezzo per facilitare il processo di farmacovigilanza.

È necessario che l'azienda prima di mettere a disposizione un portale internet per la raccolta di sospette reazioni avverse da farmaco abbia un alto grado di controllo su come gestire al meglio il progetto.

Prima di avviare in un progetto web 2.0 che proietti l'azienda farmaceutica nel mondo virtuale di internet al fine di poter raccogliere informazioni sui propri prodotti è importante che venga costituito un gruppo di lavoro con le seguenti funzioni aziendali: farmacovigilanza, *medical information*, legale, *market research* e *compliance*.

Conclusioni

Proteggere la salute del paziente-consumatore è il proposito di ogni sistema di sorveglianza sanitaria; la via migliore per raggiungere questo obiettivo è quella di intensificare il coinvolgimento dei professionisti sanitari, ma soprattutto quella di coinvolgere il consumatore stesso nell'attività del sistema. Non dar voce ai pazienti significa perdere un'opportunità per migliorare il profilo di sicurezza dei farmaci che andrebbe a vantaggio di tutti i cittadini.

È quindi importante avvicinare la farmacovigilanza ai cittadini, ad esempio attraverso l'utilizzo dei *social media* quali strumenti amichevoli, facilmente disponibili e di facile applicazione, ma che tuttavia ancora presentano delle limitazioni per una corretta applicazione in questo ambito. L'identificazione del reporter e la verifica che le informazioni giunte attraverso la rete siano veritiere rappresentano sicuramente i punti di maggiore criticità per consentire l'ingresso della farmacovigilanza nel mondo multimediale.

Il presente lavoro evidenzia una lacuna importante nell'utilizzo dei *social media* nell'ambito della farmacovigilanza. Nonostante vi sia un crescente utilizzo e apprezzamento per i programmi di tipo web 2.0, le evidenze di efficacia di questi ultimi sul cambiamento comportamentale degli utenti nell'ambito del tema salute sono ancora molto limitate. Se da un lato sempre più interventi di comunicazione per la salute sfruttano la potenzialità dei *social media*, dimostrandosi molto promettenti, si conosce ancora poco rispetto ai loro effetti sul comportamento dei consumatori. Sono pertanto necessari maggiori sforzi al fine di progettare e pianificare con cura interventi di comunicazione nell'ambito post-marketing.

Biibliografia

- [1] http://ec.europa.eu/atoz_en.htm
- [2] Planning for the Implementation of the New Legislation on Pharmacovigilance, EMA/58716/2011.
- [3] Manhattan Research. 2009 - 2010.
- [4] EPG Health Media - March 2010 : Pharma 2.0 - Social Media and Healthcare.
- [5] Knezevic MZ, Bivolarevic IC, Peric TS, Jankovic SM. Using Facebook to Increase Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2011; 34 (4): 351-2.
- [6] Edwards R, Lindquist M. Social media and networks in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2011; 34(4): 267-71.
- [7] Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Module VI. EMA/873138/2011.
- [8] ABPI Guidance Notes on the management of adverse events and product complaints from pharmaceutical company sponsored websites. 2011.



Piano di allineamento delle segnalazioni di reazioni avverse da nexavar fra il registro di monitoraggio intensivo oncologico e la rete nazionale di farmacovigilanza

Marco Carvutto, Stefano Bonato

Bayer HealthCare - Milano

PAROLE CHIAVE

Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)
Registro oncologico dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (RFM)
Sorafenib

Abstract

Objective The aim of the present study was to focus on safety data misalignment between Italian Oncology Drug Monitoring Register (Registro Oncologico dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio) and National Pharmacovigilance Network (Rete Nazionale di Farmacovigilanza - RNF). Furthermore, another objective of present work was to analyze the various corrective plans carried out by Italian Health Authority (AIFA) to solve that problem.

Methods The following company tools have been taken into account: Bayer Pharmacovigilance Databases and Data Tracking and Italian Oncology Drug Monitoring Register and National Pharmacovigilance Network Database, both available on-line as specific national Health Authority websites.

Results Six hundred eighty-five (685) cases from Italian Oncology Drug Monitoring Register were processed by local (Italian) Pharmacovigilance Unit from February to October 2012 to update AIFA Italian Pharmacovigilance Network.

Conclusion The work we carried out was needed to avoid an important data safety loss, considered essential to assess risk-benefit of sorafenib and to improve national pharmacovigilance data reporting systems.

Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

I registri di monitoraggio intensivo (**RFM**) rappresentano un valido strumento di raccolta d'informazioni relative a particolari tipi di trattamenti farmacologici. Tali strumenti, istituiti con il decreto del 21 novembre 2003, costituiscono una condizione di "sorveglianza speciale" a cui vengono sottoposti alcune categorie di medicinali (**Tabella 1**) fra cui:

- i farmaci di nuova immissione in commercio,
- i farmaci per cui è stata approvata una modifica delle condizioni di impiego,
- i vaccini,
- i farmaci oncologici.

I registri di monitoraggio rappresentano una risorsa condivisa tra i diversi medici specialisti, i farmacisti, le aziende farmaceutiche e l'autorità regolatoria con l'obiettivo primario di garantire l'appropriatezza prescrittiva, ossia l'adeguatezza delle misure messe in pratica per trattare una patologia considerando tutti gli aspetti che riguar-

Tabella 1 Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo.

Farmaci antineoplastici		
AFINITOR (everolimus)	MOZOBIL (plerixafor)	HERCEPTIN (trastuzumab)
JEVTANA (cabazitaxel)	TYVERB (lapatinib)	SUTENT (sunitinib)
TASIGNA (nilotinib)	ARZERRA (ofatumumab)	VOTRIENT (pazopamid)
ALIMTA (pemetrexed)	NEXAVAR (sorafenib)	IRESSA (gefitinib)
MABTHERA (rituximab)	VECTIBIX (panitumumab)	SPRYCEL (dasatinib)
ATRIANCE (nelarabin)	ERBITUX (cetuximab)	YONDELIS (trabectedin)
MEPACT (mifamurtide)	REVLIMID (lenalidomide)	JAVLOR (vinflunine)
TORISEL (temsirolimus)	VELCADE (bortezomib)	TARCEVA (erlotinib)
AVASTIN (bevacizumab)	HALAVEN (eribulin)	ZEVALIN (ibrutinomab)
VIDAZA (azacitidine)	REMOVAB (catumaxomab)	THALIDOMIDE CELGENE (talidomide)
Farmaci orfani		
Farmaci per psoriasi		
Farmaci antidiabetici e cardiovascolari		
Farmaci oftalmici		
Farmaci antireumatici		
Farmaci dermatologici		
Farmaci per malattie respiratorie		
Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi		
Farmaci neurologici		

dano sicuramente la salute del cittadino ma anche un corretto impiego delle risorse finanziarie messe in campo.

La tutela della congruità fra la prescrizione e la reale necessità terapeutica consente dunque, da una lato, il monitoraggio informatizzato in tempo reale del consumo dei nuovi farmaci sull'intero territorio nazionale e, dall'altro, un'analisi approfondita sull'intero iter del processo di approvvigionamento, di dispensazione e di rimborso del farmaco stesso:

- **Dispensazione:** ogni richiesta del clinico che va a buon fine è notificata tramite un messaggio di posta elettronica alla farmacia ospedaliera che la utilizza come guida al recupero della prescrizione; in alternativa si può identificare la prescrizione con una "navigazione guidata" nell'applicativo. Alla fornitura del farmaco al paziente, il farmacista completa i dati di dispensazione indicando la specialità, la data e l'effettiva quantità erogata.
- **Rivalutazione dei trattamenti:** ad intervalli stabiliti per ciascuna specialità medicinale, al clinico è richiesta una rivalutazione più completa e critica dello stato di salute del paziente, prima di consentire il completamento della prescrizione.
- **Chiusura del trattamento:** al termine delle terapie previste, il clinico deve indicare l'eventuale motivazione dell'interruzione del trattamento e, ove presente un esito (ad esempio nei casi di progressione di malattia o di decesso), il tipo di valutazione clinico-strumentale eseguita.
- **Attivazione dei meccanismi di rimborso:** per alcuni farmaci sottoposti al registro, AIFA ha stipulato con l'industria farmaceutica degli accordi di condivisione del rischio in caso di fallimento di un trattamento:
 - **payment by results:** rimborso totale per i pazienti *non responders* al trattamento sulla base delle schede di valutazione dello stato di progressione della malattia stessa;
 - **cost sharing:** rimborso parziale dei primi cicli di terapia per i pazienti risultati eleggibili;
 - **risk sharing:** rimborso parziale di alcuni cicli di terapia per i pazienti *non responders* alla prima rivalutazione.

Il monitoraggio in modo continuo e informatizzato dei farmaci innovativi immessi in commercio permette anche di valutare correttamente il profilo di sicurezza della sostanza medicinale in esame superando quelli che sono i limiti della sperimentazione pre-registrativa, quali il numero limitato dei pazienti in studio, la loro modalità di reclutamento o il periodo limitato di trattamento.

Infatti, le aziende farmaceutiche che ottengono una registrazione accelerata di un nuovo farmaco hanno la necessità di confermare i risultati ottenuti durante la fase pre-registrativa monitorando strettamente, sia a medio che a lungo termine, tutti quegli

aspetti che potrebbero non essere stati sufficientemente evidenziati durante gli studi registrativi.

Nell'ambito delle funzioni di controllo dei costi terapeutici e dell'appropriatezza prescrittiva, i registri di monitoraggio mettono a disposizione dei medici prescrittori un modulo per la compilazione delle sospette reazioni avverse consentendo dunque un'attenta valutazione, mediante sorveglianza continua, anche del profilo di sicurezza di un farmaco.

Questa fondamentale funzione di Farmacovigilanza si realizza attraverso un processo di comunicazione continua fra:

Medico → Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza → Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) → AIFA → Agenzia Europea dei Medicinali ed Organizzazione Mondiale della Sanità → Industria Farmaceutica.

Meccanismo di funzionamento dei registri di monitoraggio

Il meccanismo di funzionamento del Registro consiste in un sistema, totalmente *web-based*, che consente al medico oncologo ospedaliero di formulare una richiesta elettronica per una precisa dose di medicinale, per un paziente la cui diagnosi corrisponde ai parametri dell'indicazione terapeutica del farmaco, come risulta dai termini dell'AIC. Tale richiesta elettronica, valevole per una singola somministrazione, viene inviata in modo automatico al farmacista ospedaliero, il quale procederà a "chiudere" la scheda permettendo la dispensazione formale, e pratica, del farmaco richiesto. Ad ogni richiesta di ulteriore dispensazione il sistema propone la compilazione di alcuni moduli relativi alla tossicità dei farmaci nei cicli precedenti, eventuali reazioni allergiche, oppure informazioni supplementari pertinenti al farmaco selezionato.

Oltre a questo tipo di attività il sistema - così come concepito in origine - permetteva di raccogliere le varie *Adverse Drug Reactions* (ADR) insorte durante i trattamenti con i farmaci iscritti nel Registro di monitoraggio mediante la compilazione di un modulo da parte del medico segnalatore che veniva inviato via fax al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza il quale provvedeva ad inserire queste informazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in modo che fossero disponibili a tutte le parti abilitate alla consultazione della stessa (aziende farmaceutiche ed autorità sanitarie regionali e centrali comprese) (**Figura 1**).

La problematica: il disallineamento fra le informazioni contenute nei registri di monitoraggio e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Da una serie di indagini svolte dagli uffici AIFA competenti, anche attraverso le ispezioni e le attività promosse da Farindustria, è risultato che una parte delle segnalazioni di ADR inserite tramite registro (in particolare per quelli oncologico e neurologico) non è confluita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, non completando, così, l'iter procedurale previsto dalla norme vigenti.

Figura 1
Principali vie di comunicazione fra i Registri di monitoraggio e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

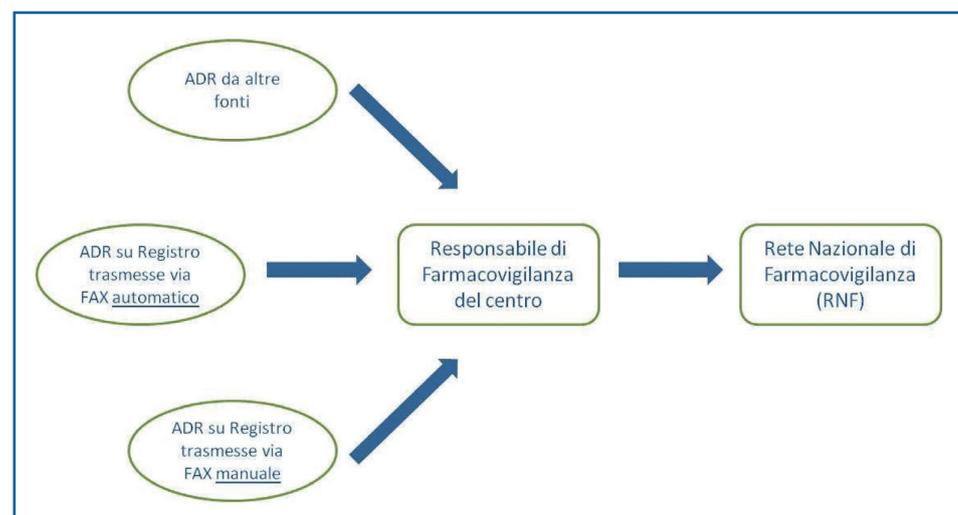
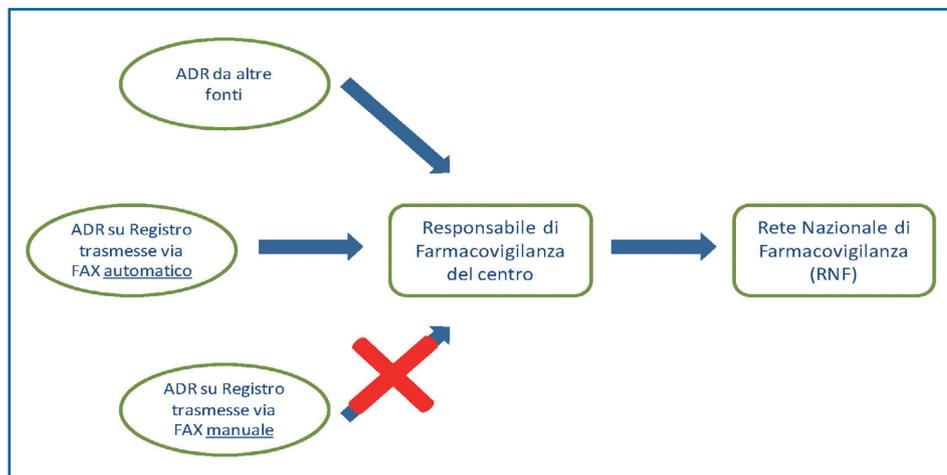


Figura 2
Punto di interruzione
nel flusso informativo
fra il medico segnalatore
e il responsabile di
Farmacovigilanza del centro di
appartenenza.



La comunicazione fra il medico segnalatore e il suo Responsabile di farmacovigilanza territorialmente competente, così come era stata concepita in origine, in molti casi è venuta meno per una serie di ragioni, soprattutto di natura informatica, che hanno determinato l'interruzione di comunicazione, appunto, fra i Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio e la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) con conseguente disallineamento informativo fra i due *network*. In particolare, l'invio delle ADR da parte del medico segnalatore non veniva effettuato probabilmente supponendo sufficiente di per sé la segnalazione sul registro stesso, nonostante fosse chiaramente indicato di procedere alla stampa del modulo *on-line* ed all'invio via fax o per consegna manuale al responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza (**Figura 2**).

La soluzione

Il ripristino della comunicazione fra i medici segnalatori e i relativi Responsabili di Farmacovigilanza attraverso i registri di monitoraggio intensivo e il riallineamento delle informazioni fra i due *network* è stato permesso grazie al ripristino del sistema di comunicazione fra le parti coinvolte, attraverso il coinvolgimento diretto delle aziende farmaceutiche interessate che si è concretizzato nel recuperare tutte le segnalazioni che non erano confluite correttamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Prima che l'AIFA intervenisse con una presa di posizione scritta informando tutte le parti coinvolte di questa importante anomalia, Farmindustria consigliava ai suoi associati, già nel febbraio 2012, il controllo di possibili disallineamenti attraverso la consultazione dei propri *database* e sistemi di tracciatura elettronica. Nel caso fossero state riscontrate delle incongruenze, queste sarebbero state immediatamente segnalate via fax al responsabile di Farmacovigilanza competente, che avrebbe provveduto all'inserimento delle informazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

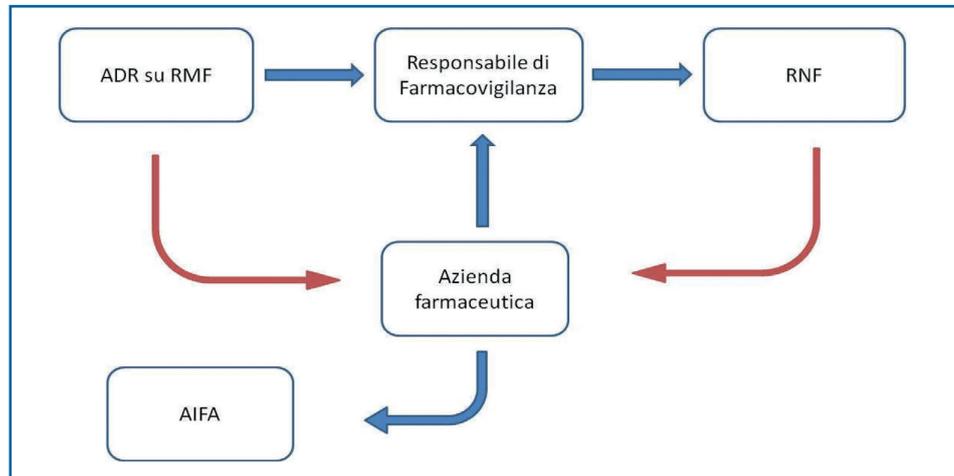
Nel luglio 2012 AIFA ha comunicato a tutte le aziende farmaceutiche titolari dell'immissione in commercio di medicinali sottoposti a monitoraggio un piano di allineamento basato su il potenziamento dell'intero sistema di segnalazione che andava, tra l'altro, a ripristinare la comunicazione verso la RNF per le nuove segnalazioni di ADR. Tutte le aziende coinvolte dovevano notificare ad AIFA entro e non oltre il 31 agosto 2012 la tempistica prevista per la risoluzione del disallineamento.

Piano d'azione promosso da AIFA

Il piano d'azione pianificato e promosso da AIFA (**Figura 3**) prevedeva una serie di azioni che oltre al potenziamento informatico consistevano in particolari attività di controllo da parte del medico segnalatore, del responsabile di Farmacovigilanza territoriale (ASL, AO ed IRCCS) e delle aziende farmaceutiche:

- 1) Automatizzazione dell'invio delle segnalazioni di ADR da Registro Oncologico al Responsabile di FV della struttura di appartenenza:
 - meccanismo d'invio migliorato: ADR in formato PDF, rese visibili in un'area ad

Figura 3
Parti coinvolte nel piano
d'azione di riallineamento
AIFA.



accesso profilato nei Registri al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura territoriale d'appartenenza;

- in base a un accordo tra gli Uffici competenti di AIFA, validazione della firma automatica del medico segnalatore in quanto già registrato come utente professionale prescrittore.
- 2) Attuazione di meccanismi di verifica del grado di allineamento tra le banche dati con il coinvolgimento delle aziende farmaceutiche interessate.

Ruolo del medico segnalatore

- Al medico segnalatore non viene più richiesto di stampare e inviare via fax il modulo dell'ADR al Responsabile di Farmacovigilanza territorialmente competente (Registro Oncologico e Neurologico);
- l'invio è automatico, in formato PDF;
- alcuni campi del modulo di segnalazione sono stati resi obbligatori o automatizzati per facilitare la compilazione e l'analisi dei dati: durata d'uso e dosaggio, pre-compilazione dei dati del Centro e dell'ASL di riferimento del centro segnalatore.

Ruolo del responsabile di FV della struttura di appartenenza

- Il Responsabile FV territorialmente competente per quel determinato segnalatore riceve una e-mail di notifica di compilazione di un modulo di ADR inserito nei Registri, accede ai Registri stessi con una propria utenza profilata, visualizza la scheda ADR e, successivamente, la inserisce manualmente nella RNF;
- riceve, inoltre, da parte dell'Azienda farmaceutica interessata dalla singola segnalazione, una notifica di presa visione della stessa ai fini di un riscontro del corretto espletamento dell'iter;
- in caso di non ricezione dell'ADR via e-mail, su segnalazione dell'azienda farmaceutica procede alla ricerca della segnalazione coinvolgendo, se necessario, il medico segnalatore.

Ruolo dell'azienda farmaceutica

Il Responsabile di Farmacovigilanza dell'Azienda farmaceutica interessata, all'interno di una sezione apposita con accesso profilato al Registro:

- verifica che le segnalazioni siano state inserite in RNF (come pure nel *database* aziendale secondo le procedure interne);
- controlla se la singola scheda ADR risulti inserita nella RNF e ne trascrive il codice progressivo rilasciato dalla RNF nella corrispondente segnalazione sul Registro;
- invia una notifica di presa visione della singola ADR al Responsabile di Farmacovigilanza del segnalatore;
- riceve, analogamente, una notifica di presa visione delle singole ADR, per la tracciatura aziendale;

- analizza tutte le segnalazioni inviate prima della data del primo luglio 2012, collocate in una zona separata della reportistica predefinita dei Registri;
- procede alla verifica della presenza nella RNF delle segnalazioni da Registro, comunicando ad AIFA la tempistica prevista per la risoluzione dell'eventuale disallineamento residuo.

Funzionalità del sistema

- La sezione ADR nella reportistica dei Registri prevede la differenziazione per gravità, anno di riferimento ed intervallo di tempo discrezionale (il report è aggiornato al giorno precedente);
- tutte le modifiche di status delle ADR, le notifiche, l'inserimento del codice della RNF (se risultato associabile da parte dell'azienda farmaceutica) sono disponibili in tempo reale;
- le eventuali informazioni di tossicità inserite nel Registro oncologico in data antecedente al 21 marzo 2008 non sono interessate dal piano d'azione e non devono essere comunicate.

L'esperienza Bayer

Bayer HealthCare è titolare dell'autorizzazione in commercio di sorafenib (Nexavar®), farmaco iscritto nel Registro di Monitoraggio Oncologico dal 9 luglio 2006 per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) e dal 17 giugno 2008 per il trattamento dei pazienti con epatocarcinoma (HCC).

Dopo comunicazione di Farindustria nel gennaio 2012, il Servizio di Farmacovigilanza ha provveduto ad effettuare le operazioni di riallineamento dei dati accedendo, attraverso il portale AIFA, al Registro di monitoraggio intensivo oncologico e controllando se le segnalazioni raccolte fossero già state inserite nella RNF e comunicando via fax la loro eventuale assenza ai diversi responsabili di farmacovigilanza pubblici territorialmente competenti.

L'Azienda si è prefissa di concludere, mediante comunicazione scritta ad AIFA, le operazioni di allineamento entro la fine di dicembre 2012.

Metodi

Per l'analisi di questo studio sono stati presi in esame i seguenti database:

- **ARGUS Safety Database:** il sistema di raccolta dati aziendale di Farmacovigilanza;
- **Annual Tracking Database:** un semplice foglio di lavoro (in formato Excel) per la tracciatura rapida nel quale vengono registrate tutte le segnalazioni scaricate dalla RNF suddivise per anno solare;

Figura 4
Numero di casi processati per mese.

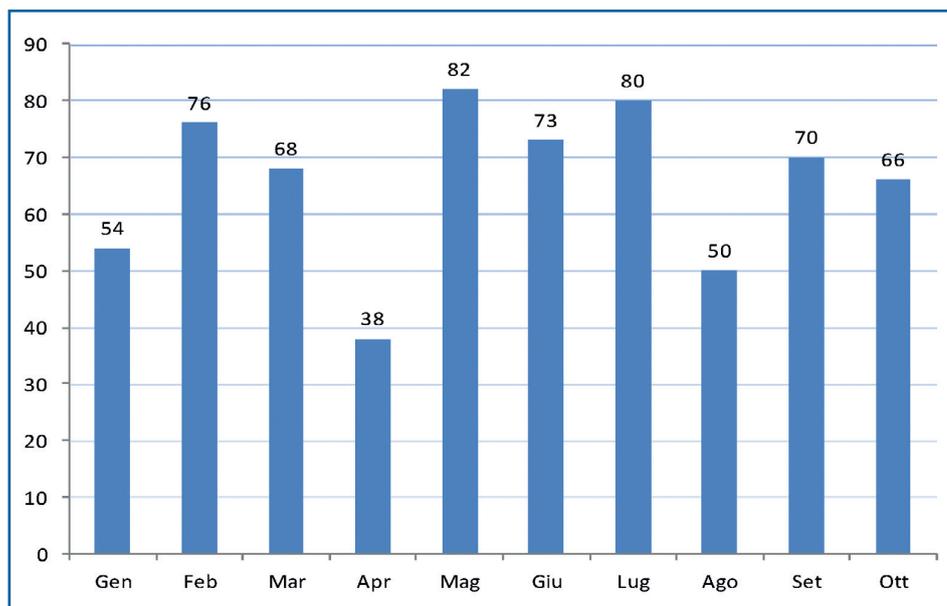


Tabella 2 Principali ADR serie e non-serie raccolte durante l'analisi.

ADR In accordo con MedDRA 15.1 System Organ Class	N.	Non Serie	Serie					TOT
			Ricovero	Clinicamente significativo	Pericolo di vita	Inabilità	Letale	
Disturbi gastrointestinali	154	148	3			3		6
Disturbi del sistema nervoso	82	79	1			2		3
Disturbi dell'apparato muscolo- scheletrico e del tessuto connettivo	76	73	1			2		3
Disturbi cutanei	49	47		1		1		2
Disturbi vascolari	39	37	2					2
Disturbi metabolici ed alimentari	17	17						

- **Registro Oncologico di Monitoraggio Intensivo** (portale AIFA).

L'analisi ha previsto un controllo accurato, mirato ad individuare tutte le segnalazioni che non erano pervenute dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Una volta individuati tutti i casi presenti nel Registro di Monitoraggio Oncologico ma che non erano stati inseriti nella RNF, si è provveduto a chiederne per iscritto l'inserimento ai diversi responsabili aziendali pubblici (A.S.L., A.O., I.R.C.C.S.).

Risultati

Dall'analisi effettuata è emerso che 657 casi di sorafenib provenienti dal Registro Oncologico di Monitoraggio Intensivo non erano stati inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (**Figura 4**).

L'attività di verifica, di comunicazione e del pieno e completo allineamento è durata dall'inizio di febbraio alla fine di ottobre del 2012, con un anticipo di circa due mesi rispetto al previsto. Per portare a termine tutte le attività di riallineamento tre diversi collaboratori si sono dedicati al progetto con un impiego di risorse stimato pari all'1,8% FTE (*Full Time Equivalent*) cioè a dire quasi due persone a tempo pieno (8 ore al giorno per 5 giorni alla settimana).

Durante le attività di riallineamento sono state processate complessivamente 934 segnalazioni di NEXAVAR di cui:

- 657 casi provenienti dal Registro di Monitoraggio che non erano stati inseriti in Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- il 39,5 % era costituito da casi seri (**Tabella 2**);
- il 70,4 % delle segnalazioni di sorafenib sono state ricevute mediante il Registro di Monitoraggio;
- 1,8 FTE (*Full Time Equivalent*) sono stati impiegati per questa attività in un periodo di circa dieci mesi.

Bibliografia

- Editoriale Bif XIII N. 2 2006.
- Sito AIFA.
- DECRETO 21 novembre 2003 (GU 01/12/2003) e successive modifiche.